



**HAL**  
open science

# Imagerie optique spectrale : applications cliniques et précliniques

Charly Caredda

► **To cite this version:**

Charly Caredda. Imagerie optique spectrale : applications cliniques et précliniques. Imagerie médicale. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1231 . tel-03602297

**HAL Id: tel-03602297**

**<https://theses.hal.science/tel-03602297v1>**

Submitted on 9 Mar 2022

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

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



Université Claude Bernard  Lyon 1

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de :

l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N°ED-160

Électrotechnique Électronique Automatique

Spécialité de doctorat : Ingénierie pour le vivant

Soutenue publiquement le 30/11/2020, par :

**Charly Caredda**

---

## Imagerie optique spectrale : applications cliniques et précliniques

---

Devant le jury composé de :

**Rosaria Ferrigno**

Professeure des Universités, Université Lyon 1

**Walter Blondel**

Professeur des Universités, Université de Lorraine

**Anabela Da Silva**

Directrice de Recherche, CNRS Marseille

**Sylvain Gioux**

Professeur des Universités, Université de Strasbourg

**Anne Koenig**

Ingénieure, CEA-LETI

**Frédéric Leblond**

Professeur des Universités, Polytechnique Montréal

**Bruno Montcel**

Maître de Conférences, Université Lyon 1

**Raphaël Sablong**

Maître de Conférences, Université Lyon 1

**Jacques Guyotat**

Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon

**Présidente**

**Rapporteur**

**Rapporteuse**

**Examinateur**

**Examinatrice**

**Examinateur**

**Directeur de thèse**

**Directeur de thèse**

**Invité**

## Université Claude Bernard–LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

### COMPOSANTES SANTÉ

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud-Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

### COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Électrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
École Supérieure de Chimie, Physique, Électronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Éducation	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes encadrants de thèse, Bruno Montcel et Raphaël Sablong de m'avoir fait confiance pour ces travaux de thèse. Ces trois années ont été très enrichissantes scientifiquement et humainement. Merci Laurent Mahieu-Williams, Michaël Sdika et Jacques Guyotat pour votre aide et vos conseils tout au long de cette thèse.

Merci aux membres du jury qui ont lu et évalué ce manuscrit et ma présentation orale : merci Madame Anabela Da Silva et Monsieur Walter Blondel pour vos rapports sur mon manuscrit et vos retours lors de ma soutenance. Merci Mesdames Rosaria Ferrigno et Anne Koenig ainsi que Messieurs Sylvain Gioux, Frédéric Leblong et Jacques Guyotat pour vos remarques lors de la soutenance. Merci à chacun de vous pour nos échanges qui ont permis de bien clôturer ces travaux.

Merci à l'ensemble des membres du laboratoire CREATIS et plus particulièrement les membres de l'équipe MAGICS pour leur bonne humeur et leur bienveillance.

Pour finir, je tiens à remercier l'ensemble de ma famille et de mes amies et amis pour leur soutien tout au long de cette aventure.



# Résumé

L'imagerie optique spectrale désigne la formation d'images pour plusieurs domaines du spectre lumineux. Cette technique peut être appliquée aux tissus biologiques dans le but de quantifier des marqueurs intrinsèques.

Le contexte biomédical de cette thèse est la neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle d'une part et la détection de pathologies tissulaires lors d'explorations endoscopiques d'autre part (preuve de concept pour l'exploration endoscopique du côlon d'un modèle murin). Pour les deux organes visés, les applications ont pour objectif d'estimer les variations spatio-temporelles de l'oxygénation tissulaire. Ces mesures sont guidées par la physiologie et reposent sur l'élaboration de dispositifs expérimentaux, l'acquisition et le traitement de données en « temps réel » et le développement de modèles de détection.

La neuroimagerie fonctionnelle est une technique d'imagerie basée sur la détection des zones du cortex qui sont le siège de processus cognitifs. Cette détection est primordiale afin d'éviter tout déficit cognitif à la suite d'une opération de neurochirurgie. Si l'IRM fonctionnelle (IRMf) est à cette fin la technique de référence pré-opératoire, elle souffre de biais de localisation pendant l'intervention chirurgicale ("brain shift"). Pendant la neurochirurgie la technique de référence est la stimulation électrique. Cette technique comporte cependant les inconvénients de fournir des informations ponctuelles et de présenter un risque de déclenchement de crises d'épilepsie. Afin de surmonter les insuffisances des techniques de références actuelles, nos contributions dans le cadre de l'imagerie optique spectrale sont :

- Le développement d'un dispositif expérimental pour l'acquisition et le traitement temps réel de données
- Le développement d'une méthode d'optimisation d'un dispositif expérimental basé sur la simulation de la réponse hémodynamique et métabolique cérébrale
- Le développement de modèles robustes pour la détection peropératoire de la fonctionnalité cérébrale validé dans un cadre clinique sur trois patients

L'endoscopie désigne en imagerie médicale une méthode optique de visualisation des tissus dans une cavité. La plupart des endoscopes utilisés dans un contexte clinique ou préclinique délivrent des flux d'images « en couleurs » obtenus avec une illumination continue en lumière blanche. Récemment, les endoscopes multispectraux (NBI notamment) ont permis une amélioration du contraste des images pour la caractérisation, voire la détection de pathologies tissulaires. Ces dispositifs d'inspection donnent accès à une information sur la surface tissulaire, davantage liée au volume sanguin local qu'à son oxygénation, et ne permettant pas *in fine* une identification binaire des lésions tissulaires (la détection des anomalies tissulaires est dépendante de l'appréciation visuelle du praticien). Notre contribution a consisté à développer un prototype d'endoscope multispectral dans le visible et le proche infrarouge, pour l'acquisition et le traitement en temps réel des données. Le traitement des données est basé sur un modèle simple d'extraction de paramètres semi-quantitatifs.

## Mots clefs

imagerie spectrale, oxygénation tissulaire, acquisition couleur, acquisition multispectrale, acquisition hyperspectrale, simulations Monte Carlo, neurochirurgie, identification de zones fonctionnelles, endoscope multispectral, identification de pathologies tissulaires

# Abstract

Spectral optical imaging refers to the formation of images using several wavelengths of the light spectrum. This technique can be applied to biological tissues to quantify intrinsic markers.

In this thesis, two biomedical applications have been investigated : intraoperative functional neuroimaging and the detection of pathological tissues in endoscopic explorations (proof of concept for the endoscopic exploration in a murin model). For both applications, the objective is to estimate the oxygenation spatio-temporal changes in biological tissues. These measurements are guided by physiology and are based on the development of experimental devices, the acquisition and processing of data in "real time" and the development of detection models.

Functional neuroimaging is an imaging technique based on the detection of cortical areas associated with cognitive processes. This identification is essential to avoid any cognitive impairments after neurosurgery. Functional MRI (fMRI) is the preoperative gold standard for the identification of functional areas but is rarely used intraoperatively due to the brain shift phenomenon. The intraoperative gold standard is the electrical brain stimulation. However this technique suffers from limitations : the measurements are punctual and could trigger epilepsy seizures. In order to respond to these issues, our contributions in the field of spectral optical imaging are :

- The development of an experimental setup for real-time data acquisition and processing
- The development of a method for optimizing an experimental setup based on the simulation of the hemodynamic and metabolic responses in the brain.
- The development of robust models for the intraoperative identification activated cortical areas validated a clinical study carried out on 3 patients

In medical imaging, endoscopy is an optical method of visualizing tissue in a cavity. Most endoscopes used in clinical or preclinical studies acquire color images obtained with a continuous wave white light illumination. Recently, multispectral endoscopes, such as NBI endoscopes, have led to an improvement in image contrast for the characterization and even detection of pathological tissues. These devices have the ability to collect tissue surface information more related to local blood volume than to its oxygenation. Moreover these devices do not allow binary identification of tissue lesions, indeed, the identification is dependent to the visual perception of the endoscope users. Our contribution consisted in developing a prototype multispectral endoscope in the visible and near infrared range for real-time data acquisition and processing. Data processing are based on a simple model for the extraction of semi-quantitative parameters.

## Keywords

spectral imaging, tissue oxygenation, color acquisition, multispectral acquisition, hyperspectral acquisition, Monte Carlo simulations, neurosurgery, functional brain areas identification, multispectral endoscopy, tissue pathology identification

# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>2</b>
<b>Résumé</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>10</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>11</b>
<b>I Contexte</b>	<b>14</b>
<b>1 Imagerie optique spectrale</b>	<b>15</b>
1.1 Capteurs des caméras . . . . .	15
1.2 Imagerie couleur . . . . .	16
1.3 Imagerie multi et hyperspectrale . . . . .	17
1.3.1 Acquisition par balayage spatial . . . . .	17
1.3.2 Acquisition par balayage spectral . . . . .	18
1.3.3 Acquisition snapshot . . . . .	18
<b>2 Imagerie optique de l'oxygénation tissulaire</b>	<b>21</b>
2.1 Propriétés optiques des tissus biologiques . . . . .	21
2.1.1 L'absorption . . . . .	21
2.1.2 La diffusion . . . . .	22
2.2 Modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus . . . . .	23
2.2.1 Équation du transfert radiatif . . . . .	23
2.2.2 Méthodes Monte Carlo . . . . .	25
2.2.3 Logiciel <i>MCX</i> . . . . .	25
2.2.3.1 Résolution spatiale et temps de calcul . . . . .	25
2.2.3.2 Sources de lumière . . . . .	26
2.2.3.3 Quantités simulées . . . . .	26
2.2.4 Cartes de sensibilité . . . . .	27
2.2.5 Chemin optique moyen . . . . .	27
2.3 Quantification de biomarqueurs . . . . .	28
2.3.1 Sources de lumière en spectroscopie optique diffuse . . . . .	29
2.4 Loi de Beer-Lambert modifiée . . . . .	29
2.4.1 Limites de la loi de Beer-Lambert modifiée . . . . .	31
<b>3 Détection fonctionnelle cérébrale</b>	<b>34</b>
3.1 Activité cérébrale . . . . .	34
3.1.1 Réponse hémodynamique . . . . .	34
3.1.2 Réponse métabolique . . . . .	36
3.2 Mesure de l'activité cérébrale . . . . .	36
3.2.1 Imagerie optique du signal intrinsèque . . . . .	37

3.3	Cartographie de l'activité cérébrale . . . . .	38
3.3.1	Représentation quantitative . . . . .	39
3.3.2	Représentation semi-quantitative . . . . .	40
3.3.3	Représentation statistique paramétrique . . . . .	41
3.3.3.1	Modèle linéaire général . . . . .	42
3.3.3.2	Le problème des comparaisons statistiques multiples . . . . .	43
3.4	Contexte interventionnel des travaux de thèse . . . . .	45
<b>4</b>	<b>Détection de pathologies en exploration endoscopique</b>	<b>48</b>
4.1	Pathologies tissulaires . . . . .	48
4.1.1	Tumeurs . . . . .	48
4.1.1.1	Cancer colorectal . . . . .	49
4.1.2	Oxygène et tissus pathologiques . . . . .	49
4.2	Exploration endoscopique . . . . .	51
4.2.1	Endoscopes rigides et flexibles . . . . .	51
4.3	Endoscopie spectrale . . . . .	52
4.3.1	Sondes hyperspectrales . . . . .	52
4.3.2	Imagerie à bandes spectrales étroites . . . . .	54
4.4	Détection de pathologie exploration endoscopique . . . . .	55
4.4.1	Comparaison spectrale . . . . .	55
4.4.2	Mesure de la saturation en oxygène . . . . .	56
4.5	Contexte des travaux de thèse . . . . .	57
<b>II</b>	<b>Acquisition et pré-traitements des données</b>	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>Instrumentation</b>	<b>60</b>
5.1	Neuroimagerie fonctionnelle . . . . .	60
5.1.1	Schéma du dispositif . . . . .	60
5.1.2	Acquisition . . . . .	61
5.1.3	Détecteurs . . . . .	61
5.1.3.1	Caméra couleur RGB . . . . .	61
5.1.3.2	Caméra hyperspectrale . . . . .	62
5.1.3.2.1	Correction spectrale . . . . .	63
5.1.4	Source de lumière . . . . .	64
5.1.4.1	Spectromètre <i>USB-2000 (Ocean Optics, USA)</i> . . . . .	65
5.1.4.2	Fonction de transfert du spectromètre <i>USB-2000</i> . . . . .	65
5.1.4.3	Spectre de la source de lumière . . . . .	66
5.1.4.4	Lumière résiduelle . . . . .	67
5.1.5	Caractérisation de la chaîne d'acquisition optique . . . . .	68
5.1.5.1	Homogénéité des images . . . . .	68
5.1.5.2	Stabilité de la source de lumière . . . . .	70
5.1.5.3	Rapport signal sur bruit . . . . .	70
5.2	Exploration endoscopique . . . . .	72
5.2.1	Principe du dispositif . . . . .	72
5.2.2	Détecteur . . . . .	73
5.2.3	Couplage de l'endoscope à la caméra . . . . .	74
5.2.4	Illumination multispectrale . . . . .	76
5.2.4.1	Illumination per-endoscopique . . . . .	77
5.2.4.2	Gestion du speckle . . . . .	78
5.2.5	Contrôle de l'illumination et de l'acquisition . . . . .	81
5.2.5.1	Contrôle des dérives des sources d'illumination . . . . .	83
5.2.6	Mesures de référence . . . . .	84
5.2.7	Caractérisation du système . . . . .	85
5.2.7.1	Illumination . . . . .	85

5.2.7.2	Résolution . . . . .	87
5.2.7.3	Intensité des images . . . . .	89
5.2.7.3.1	Influence de la distance de l'objet sur l'intensité . . . . .	89
5.2.7.3.2	Influence du réglage de netteté sur l'intensité . . . . .	90
5.2.7.3.3	Homogénéité des images spectrales . . . . .	90
5.2.7.3.4	Rapport signal sur bruit . . . . .	91
<b>6</b>	<b>Pré-traitements</b> . . . . .	<b>93</b>
6.1	Neuroimagerie fonctionnelle . . . . .	93
6.1.1	Segmentation des images . . . . .	94
6.1.2	Compensation du mouvement . . . . .	94
6.1.2.1	Vérification du fonctionnement de l'algorithme par rapport à un état de référence . . . . .	95
6.1.2.2	Recalage des image hyperspectrales . . . . .	96
6.1.3	Correction des données . . . . .	97
6.1.4	Filtrage des données . . . . .	97
6.2	Exploration endoscopique . . . . .	100
6.2.1	Identification de la zone effective tissulaire . . . . .	100
<b>III</b>	<b>Modèles</b> . . . . .	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>Modèles théoriques</b> . . . . .	<b>103</b>
7.1	Neuroimagerie fonctionnelle . . . . .	103
7.1.1	Propriétés optiques . . . . .	104
7.1.2	Activité cérébrale . . . . .	105
7.1.3	Quantités simulées . . . . .	106
7.2	Cartes de sensibilités . . . . .	107
7.3	Exploration endoscopique . . . . .	110
7.4	Bruits Monte Carlo . . . . .	114
7.5	Erreurs de quantification en imagerie optique diffuse . . . . .	114
7.5.1	Crosstalk . . . . .	115
7.5.2	Effet du volume partiel . . . . .	117
<b>8</b>	<b>Modèles de détection</b> . . . . .	<b>122</b>
8.1	Détection fonctionnelle . . . . .	122
8.1.1	Représentations quantitatives . . . . .	124
8.1.2	Identification des zones fonctionnelles . . . . .	124
8.1.2.1	Corrélation . . . . .	125
8.1.2.2	Modèle fonctionnel par groupement de pixels . . . . .	126
8.1.2.2.1	Modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence . . . . .	127
8.1.2.2.2	Modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence . . . . .	128
8.1.2.3	Modèle fonctionnel à l'échelle du pixel . . . . .	129
8.2	Détection de pathologies en exploration endoscopique . . . . .	130
8.2.1	Modèle de détection de zones tissulaires hypoxiques et hyperoxiques . . . . .	131
8.2.2	Représentations . . . . .	132
<b>9</b>	<b>Détermination de la configuration spectrale idéale d'une caméra hyperspectrale pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale</b> . . . . .	<b>134</b>
9.1	Simulation de l'acquisition . . . . .	135
9.2	Configuration spectrale idéale de la caméra hyperspectrale . . . . .	135
9.2.1	Robustesse de la quantification . . . . .	136
9.2.2	Identification des bandes spectrales idéales . . . . .	136

9.2.2.1	Système à deux chromophores . . . . .	137
9.2.2.2	Système à trois chromophores . . . . .	138
9.3	Influence du rapport signal sur bruit sur les mesures . . . . .	140
9.4	Suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale . . . . .	143
9.4.1	Systèmes à deux chromophores . . . . .	144
9.4.2	Systèmes à trois chromophores . . . . .	146
9.5	Discussion . . . . .	149
<b>IV</b>	<b>Resultats</b>	<b>150</b>
<b>10</b>	<b>Résultats en neuroimagerie fonctionnelle</b>	<b>151</b>
10.1	Systèmes à deux chromophores . . . . .	152
10.1.1	Variations de concentration moyennées pendant la période de stimulation . . . . .	152
10.1.2	Suivi temporel . . . . .	153
10.1.3	Identification des zones fonctionnelles . . . . .	158
10.1.3.1	Corrélation . . . . .	158
10.1.3.2	Modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence . . . . .	159
10.1.3.3	Modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence . . . . .	161
10.1.3.4	Modèle fonctionnel à l'échelle du pixel . . . . .	163
10.2	Système à trois chromophores . . . . .	164
10.2.1	Variations de concentration moyennées pendant la période de stimulation . . . . .	165
10.2.2	Suivi temporel . . . . .	166
10.2.3	Identification des zones fonctionnelles . . . . .	169
10.2.3.1	Corrélation . . . . .	169
10.2.3.2	Modèles fonctionnels . . . . .	169
10.3	Synthèse . . . . .	173
<b>11</b>	<b>Résultats en exploration endoscopique</b>	<b>178</b>
11.1	Sensibilité du dispositif . . . . .	178
11.2	Résultats du modèle de détection . . . . .	181
11.2.1	Robustesse des indicateurs . . . . .	181
11.2.2	Simulations . . . . .	185
11.2.2.1	Rapports d'intensité . . . . .	186
11.2.2.2	Estimation des paramètres . . . . .	189
11.2.2.2.1	Lésions tissulaires hypoxiques . . . . .	189
11.2.2.2.2	Artères . . . . .	191
11.3	Acquisitions sur tissu buccal . . . . .	193
11.3.1	Acquisitions plein champ . . . . .	194
11.3.2	Acquisition per-endoscopique . . . . .	197
11.4	Discussions et conclusion . . . . .	199
<b>V</b>	<b>Perspectives d'évolution</b>	<b>201</b>
<b>12</b>	<b>Perspectives en neuroimagerie fonctionnelle</b>	<b>202</b>
12.1	Neuroimagerie fonctionnelle temps réel . . . . .	202
12.1.1	Architecture logicielle . . . . .	202
12.1.2	Résultats . . . . .	203
12.1.3	Discussions . . . . .	207
12.2	Connectivité cérébrale au repos . . . . .	207
12.2.1	Corrélation . . . . .	208
12.2.2	Analyse en composantes indépendantes . . . . .	209
12.2.3	Conclusion . . . . .	210

<b>13 Perspectives en exploration endoscopique</b>	<b>211</b>
13.1 Amélioration du dispositif . . . . .	211
13.2 Caractérisation du modèle de détection à l'aide de mesures sur fantômes . . . . .	212
<b>Conclusion générale</b>	<b>213</b>
<b>Publications et communications</b>	<b>215</b>
<b>A Logiciels d'acquisition et de traitement des données</b>	<b>228</b>
A.1 Neuroimagerie fonctionnelle . . . . .	228
A.1.1 Acquisition des données . . . . .	228
A.1.2 Traitement des données . . . . .	229
A.2 Exploration endoscopique . . . . .	231
<b>B Résultats des modèles fonctionnels pour les vidéos de 1 à 4</b>	<b>233</b>

# Liste des abréviations

CCD	Charge Coupled Device
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor
RGB	Red Green Blue
AOTF	Acousto-Optic Tunable Filter
LCTF	Liquid Crystal Tunable Filter
DOS	Diffuse Optical Spectroscopy
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
DOT	Diffuse Optical Tomography
FDOT	Fluorescence Diffuse Optical Tomography
FMT	Fluorescence Molecular Tomography
DCS	Diffuse Correlation Spectroscopy
CDT	Diffuse Correlation Tomography
<i>HbO<sub>2</sub></i>	Hémoglobine oxygénée
<i>Hb</i>	Hémoglobine désoxygénée
<i>CCO</i>	Cytochrome-c-oxydase
<i>oxCCO</i>	État d'oxydoréduction du cytochrome-c-oxydase
<i>HbT</i>	Hémoglobine totale
TPFS	Temporal Point Spread Function
SFDI	Spatial Frequency Domain Imaging
ETR	Équation du Transfert Radiatif
BOLD	Blood Oxygen Level Dependant
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
EEG	Électroencéphalographie
MEG	Magnétoencéphalographie
TEP	Tomographie à émission de positrons
FDG	Fluorodéoxyglucose
fNIRS	functional Near InfraRed Spectroscopy
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
SPM	Statistical Parametric Mapping
FWHM	Full Width Half Maximum
<i>PO<sub>2</sub></i>	Pression partielle d'oxygène du sang artériel
<i>SatO<sub>2</sub></i>	Saturation en oxygène
NBI	Narrow Band Imaging
FICE	Fujinon Intelligent Color Enhancement
SVM	Support Vector Machine
CPU	Central Processing Unit
GPU	Graphics Processing Unit
SNR	Signal to Noise Ratio
PWM	Pulse Width Modulation



# Introduction générale

L'imagerie optique spectrale désigne la formation d'une image à la suite de l'acquisition de plusieurs bandes du spectre lumineux. Lorsque cette technique est utilisée sur des tissus biologiques, la quantification de marqueurs intrinsèques peut être réalisée.

Dans le cadre de cette thèse, cette technique d'imagerie a été utilisée à travers deux applications cliniques et précliniques : la neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle et l'exploration endoscopique du côlon d'un modèle murin pour la détection de pathologies tissulaires. Bien que ces deux applications se différencient par rapport à l'organe étudié (le cerveau pour l'application clinique et le côlon pour l'application préclinique), elles se regroupent sur une mesure guidée par physiologie, à savoir le suivi de l'oxygénation tissulaire. Pour les deux applications, la production scientifique réalisée s'étend du développement de dispositifs expérimentaux pour l'acquisition de données jusqu'au développement de modèles de détection.

La neuroimagerie fonctionnelle est une technique d'imagerie permettant la détection des zones fonctionnelles cérébrales (zones du cortex associées à des processus cognitifs comme la parole ou la motricité de la main par exemple). Cette détection est primordiale afin d'éviter tout déficit cognitif à la suite d'une opération de neurochirurgie. L'IRM fonctionnelle (IRMf) est la technique de référence pré-opératoire pour la détection de zones fonctionnelles [1]. Cependant, après trépanation, le cerveau du patient sort de quelques cm de la boîte crânienne ("brain shift") ce qui rend difficile l'utilisation des données de l'IRMf pendant l'opération [2]. La stimulation électrique est la technique de référence pour la détection de zones fonctionnelles pendant la neurochirurgie [3] mais présente des inconvénients. L'identification est seulement ponctuelle (la résolution de la mesure est définie par la distance entre l'anode et la cathode du stimulateur) et peut provoquer des crises d'épilepsie chez le patient. Ces deux techniques sont cependant complémentaires du fait de la concordance de détection entre les deux méthodes [4]. Ces deux techniques sont donc systématiquement utilisées avant (IRMf) et pendant l'opération chirurgicale (stimulation électrique) afin d'améliorer le confort opératoire du chirurgien tout en diminuant les risques pour le patient. Afin de surmonter les insuffisances des techniques de référence actuelles, nous proposons d'utiliser l'imagerie optique spectrale pour l'identification des zones fonctionnelles cérébrales pendant une opération de neurochirurgie. Les contributions scientifiques réalisées dans le cadre de cette thèse sont :

- Le développement d'un dispositif expérimental pour l'acquisition et le traitement temps réel de données
- L'optimisation d'un dispositif expérimental basé sur des simulations Monte Carlo pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale
- Le développement de modèles d'identification binaire de l'activité cérébrale dans un contexte clinique

L'endoscopie désigne en imagerie médicale une méthode optique de visualisation des tissus dans une cavité. La plupart des endoscopes utilisés dans un contexte clinique ou préclinique délivrent des images couleurs obtenues avec une illumination en lumière blanche. Récemment, les endoscopes multispectraux (notamment les endoscopes NBI [5]) ont vu le jour et permettent une amélioration du contraste des images pour la détection de pathologies tissulaires. Ces dispositifs délivrent des images

contenant une information tissulaire surfacique (utilisation de bandes spectrales dans le spectre visible) ne permettant pas une identification binaire des lésions tissulaires (la détection des anomalies tissulaires est dépendante de l'appréciation visuelle du praticien). Afin de répondre à ces limitations, nous proposons d'utiliser l'imagerie optique spectrale pour le développement d'un prototype d'endoscope multispectral permettant une analyse tissulaire surfacique (illumination dans le spectre visible) et en profondeur (illumination dans le proche infrarouge). Les objectifs scientifiques visés dans le cadre de cette thèse sont :

- Le développement d'un prototype d'endoscope multispectral pour l'acquisition et le traitement temps réel de données
- L'amélioration du contraste des images pour la détection de pathologies tissulaires
- Le développement d'un modèle de détection de pathologies basé sur l'estimation de paramètres quantitatifs

Le manuscrit se décompose en cinq parties distinctes. La partie I expose le contexte de cette thèse, la partie II décrit l'instrumentation et les techniques de pré-traitement développées. La partie III détaille les modèles utilisés dans les deux applications, la partie IV établit une description des résultats obtenus et la partie V expose les perspectives de recherche soulevées par le travail présenté dans ce manuscrit.

La partie I expose le contexte de cette thèse et se décompose en quatre chapitres. Tout d'abord, les différentes techniques d'acquisition d'images optiques spectrales sont détaillées dans le chapitre 1, de la caméra couleur aux caméras multi et hyperspectrales. Dans le chapitre 2, les différentes techniques optiques de mesure de l'oxygénation tissulaire sont brièvement présentées. La loi de Beer-Lambert modifiée pour la quantification des chromophores des tissus biologiques ainsi que des méthodes Monte Carlo pour la modélisation de la propagation de la lumière dans des milieux diffus seront exposées. Les chapitres 3 et 4 présentent en détail les deux applications visées dans le cadre de cette thèse : la détection fonctionnelle cérébrale et l'exploration endoscopique pour la détection de pathologies tissulaires. Pour ces deux chapitres, un état de l'art des différentes techniques de détection sera tout d'abord détaillé avant de présenter les verrous scientifiques traités dans cette thèse : le développement de dispositifs et de modèles robustes pour l'identification en temps réel des zones fonctionnelle cérébrale pour l'application clinique et de pathologies tissulaires pour l'application préclinique.

Dans la partie II, les instrumentations et les étapes de pré-traitement des données développées pour les deux applications sont détaillées. Cette partie est décomposée en deux chapitres. Dans le chapitre 5, les dispositifs expérimentaux développés pour les deux applications sont présentés et caractérisés. Dans le chapitre 6, les différentes étapes de pré-traitement utilisées après la formation des images sont décrites pour les deux applications.

La partie III expose les différents modèles de détection développés pour les deux applications. Cette partie est décomposée en trois chapitres. Dans le chapitre 7, les modèles théoriques basés sur la modélisation des processus physiologiques survenant au niveau des zones cérébrales fonctionnelles activées et au niveau des lésions tissulaires sont détaillés. Le chapitre 8 donne le détail des modèles de détection binaire des zones fonctionnelles cérébrales (pour l'application clinique) et de détection des lésions tissulaires (pour l'application préclinique). Le chapitre 9 présente une méthode d'optimisation d'un dispositif expérimental hyperspectral pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale à la suite d'un stimulus cognitif.

Dans la partie IV, les résultats des modèles de détection présentés dans la partie III sont détaillés. Cette partie est décomposée en deux chapitres. Le chapitre 10 détaille les résultats des modèles de détection des zones fonctionnelles cérébrales pour une acquisition au bloc opératoire. Une synthèse des résultats de détection obtenus pour trois patients est également donnée. Dans le chapitre 11, les résultats du modèle de détection des lésions tissulaires en exploration endoscopique sont donnés. La sensibilité de la détection est tout d'abord évaluée sur un fantôme optique puis les performances de détection du modèle sont mesurées sur un fantôme numérique. Pour finir, le modèle a été appliqué *in vivo* sur le tissu buccal d'un volontaire sain.

La partie V est décomposée en deux chapitres et rassemble les perspectives de recherche

soulevées par ces travaux. Dans le chapitre 12, différentes perspectives pour l'identification des zones fonctionnelles sont proposées. Tout d'abord, une méthode d'identification des zones fonctionnelles cérébrales en temps réel est présentée puis une étude de la connectivité cérébrale au repos est réalisée. Dans le chapitre 13, les perspectives pour l'amélioration du prototype d'endoscope multispectral et pour la caractérisation du modèle de détection de pathologies tissulaires sont exposées.

Première partie

Contexte

# Chapitre 1

## Imagerie optique spectrale

Dans ce chapitre, les différentes techniques d'imagerie optique spectrale utilisées en imagerie optique diffuse seront présentées. L'imagerie optique spectrale désigne la formation d'une image à la suite de l'acquisition de plusieurs bandes plus ou moins étroites du spectre lumineux. Les différents dispositifs d'imagerie spectrale se décomposent en trois catégories :

- L'imagerie couleur
- L'imagerie multispectrale
- L'imagerie hyperspectrale

Tout d'abord, une brève description des principaux capteurs des caméras sera effectuée. Par la suite, les différents types de caméras spectrales seront présentés.

### 1.1 Capteurs des caméras

Le capteur d'une caméra désigne l'ensemble des dispositifs à semi-conducteurs pouvant contenir des millions de sites photodétecteurs appelés pixels. Ces photodétecteurs sont répartis sur une matrice à deux dimensions. Le capteur est le cœur de la caméra puisqu'il est chargé de la conversion photo-électrique, c'est-à-dire la conversion de photons en potentiels électriques permettant la création d'une image. En vision industrielle, on retrouve deux principales catégories de capteurs : les capteurs de dispositifs à transfert de charge (CCD) et les capteurs de semi-conducteurs à oxyde de métal complémentaire (CMOS).

Le principal inconvénient des caméras CCD est la vitesse de transfert des charges des photodétecteurs jusqu'à la puce de lecture. On peut également être confronté au phénomène de "blooming", ce qui signifie que la charge d'un photodétecteur déborde sur les sites voisins se traduisant par des points lumineux parasites sur l'image. Toutefois, les capteurs CCD présentent une haute sensibilité et une haute homogénéité entre les différents pixels (conversion de tension identique pour chaque photorécepteur).

Les capteurs CMOS ont une vitesse de lecture plus importante que les capteurs CCD. Ils ont cependant une sensibilité et un rapport signal à bruit plus faible que les capteurs CCD. Un capteur CMOS a une consommation d'énergie et de dissipation plus faible par rapport à un capteur CCD du fait de l'utilisation de courants moins élevés. Un autre avantage du capteur CMOS par rapport au capteur CCD est sa plus haute sensibilité de détection des longueurs d'onde du rayonnement infrarouge.

Le principe de fonctionnement des capteurs des caméras repose sur l'effet photo-électrique. Cet effet ne permet pas de distinguer les différentes longueurs d'onde acquises par le capteur. Dans le but de différencier différentes couleurs ou différentes bandes spectrales étroites, une sélection des longueurs d'onde doit être réalisée en amont. Les caméras ne possédant pas de dispositifs de filtrage de la lumière incidente sont appelées caméras monochromes.

## 1.2 Imagerie couleur

L'imagerie couleur ou imagerie RGB se réfère à l'acquisition d'images selon trois couleurs : le bleu, le vert et le rouge. Ces trois couleurs ont été choisies afin de correspondre aux trois couleurs captées par les photorécepteurs de l'œil humain responsables de la vision colorimétrique diurne (les cônes situés sur la fovéa). Ces trois photorécepteurs permettent l'acquisition de bandes spectrales centrées à  $437nm$  (couleur bleue),  $533nm$  (couleur verte) et à  $564nm$  (couleur jaune rouge) [6]. On retrouve deux types de caméra couleur. Les caméras utilisant un seul capteur (voir Fig. 1.1 (a)) et les caméras utilisant trois capteurs (voir Fig. 1.1 (b)).

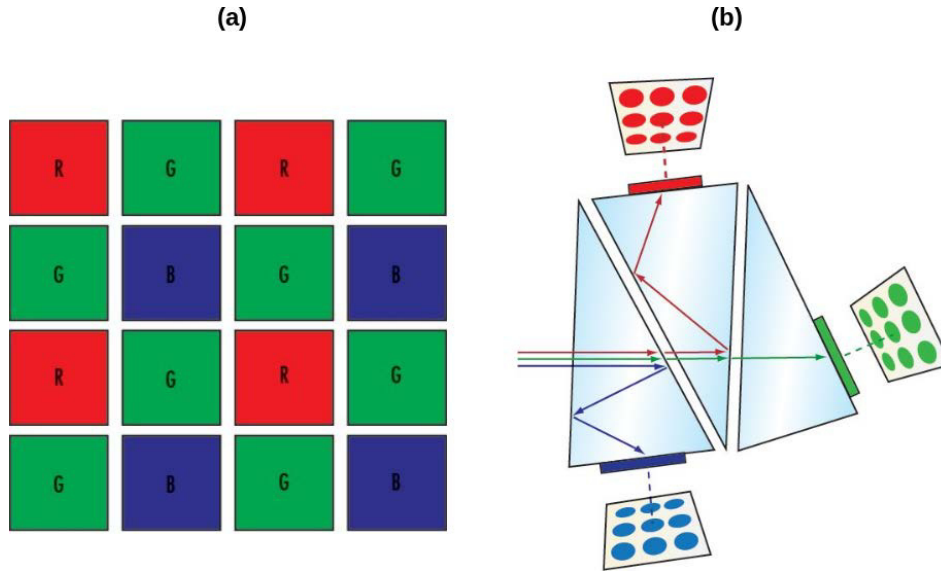


FIGURE 1.1 – Principe de fonctionnement des caméras couleurs. (a) Caméra couleur à un seul capteur. Un filtre mosaïque de Bayer est positionné sur le capteur de la caméra permettant la sélection de la lumière bleue (B), verte (G) ou rouge (R). (b) Caméra couleur à trois capteurs. Un prisme permet la dispersion de la lumière incidente et trois capteurs sont utilisés pour l'acquisition des trois couleurs.

Pour la caméra couleur ne possédant qu'un seul capteur, voir Fig. 1.1 (a), la sélection des bandes spectrales étendues associées aux couleurs rouges (R), vertes (G) et bleues (B) est réalisée par les filtres de la matrice de Bayer. Cette matrice est composée de filtres rouges, verts et bleus. Chaque filtre a une plage de sensibilité spectrale très large (de plusieurs centaines de  $nm$ ). Cette large détection introduit un chevauchement spectral pour l'acquisition de chaque couleur. Chaque couleur est dirigée vers un ensemble différent de pixels. Pour chaque pixel, on obtient donc une seule couleur. Le filtre de Bayer est constitué à 50% de filtres verts, à 25% de filtres bleus et à 25% de filtres rouges. Ce choix se justifie par la prépondérance de la composante verte dans le calcul de luminance  $Y$  lors de l'interpolation des composantes luminances, chrominances ( $YC_bC_r$ ) pour chaque pixel de la caméra [7]. Une précision accrue de la luminance permet d'obtenir une netteté d'image plus importante. Un vecteur de couleur (R,G,B) est ainsi obtenu pour chaque pixel de la caméra par interpolation.

Pour la caméra couleur à trois capteurs, voir Fig. 1.1 (b), un élément dispersif permet de séparer les trois bandes spectrales associées aux couleurs rouges, vertes et bleues. Ces trois bandes spectrales sont ensuite acquises par trois capteurs différents. En combinant les trois images acquises, un vecteur d'intensité (R,G,B) est obtenu pour chaque pixel de l'image.

Les caméras utilisant un filtre mosaïque de Bayer (a) sont beaucoup moins onéreuses que les caméras couleurs à trois capteurs (b), ce qui rend leur utilisation très répandue dans l'industrie.

## 1.3 Imagerie multi et hyperspectrale

Les dispositifs d'imagerie multi et hyperspectraux permettent l'acquisition d'images résolues spatialement et spectralement. Ces deux techniques se différencient par leur résolution spectrale. Les caméras multispectrales permettent l'acquisition de trois à une dizaine de bandes spectrales pouvant être étroites ou étendues. Les bandes spectrales acquises sont généralement éloignées les unes des autres. Ainsi, pour chaque pixel de la caméra, un spectre discontinu est acquis. En comparaison les caméras hyperspectrales acquièrent plus d'une dizaine de bandes spectrales étroites et contiguës. Ainsi, pour chaque pixel de la caméra, un spectre continu est acquis. Les images acquises par les caméras hyperspectrales sont souvent appelées hypercubes.

Initialement appelée spectro-imagerie ou télédétection spectrale, l'imagerie hyperspectrale a été mise en place par la NASA dans les années 1980 pour l'observation terrestre et l'exploration spatiale [8]. L'imagerie hyperspectrale est également largement utilisée pour le contrôle de la qualité d'aliments [9, 10, 11, 12] de produits agricoles [13, 14], pour le contrôle de processus de recyclage de déchets [15] ou encore pour contrôler la qualité de l'eau [16]. On trouve également de plus en plus d'applications médicales utilisant l'imagerie hyperspectrale [17]. Par exemple, l'imagerie hyperspectrale a été utilisée pour réaliser le suivi des changements vasculaires de pied atteint d'un ulcère [18] ou encore pour distinguer les cellules normales, pré-cancéreuses et cancéreuses [19].

En imagerie multi ou hyperspectrale, les images sont acquises suivant différentes technique : l'acquisition par balayage spatial, par balayage spectral et l'acquisition snapshot, voir Fig. 1.2.

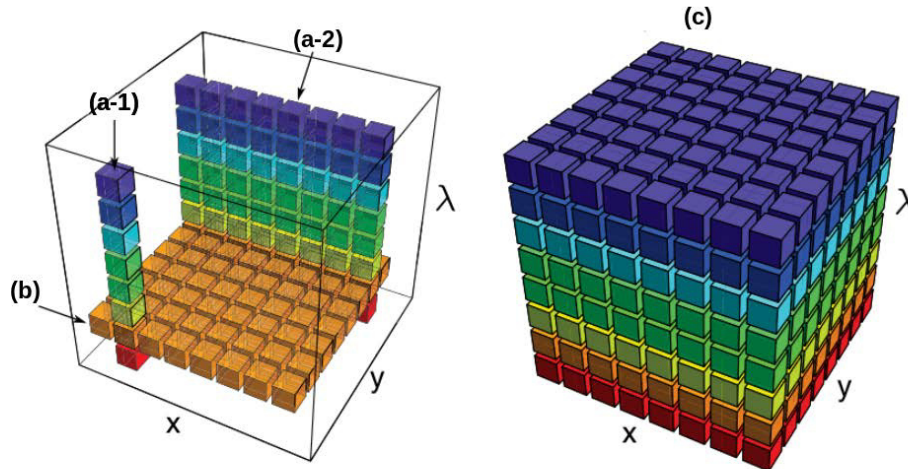


FIGURE 1.2 – Schéma repris des travaux de *Hagen et al.* [20] présentant les différentes techniques d'acquisition hyperspectrale. Le cube schématise une image hyperspectrale,  $x$  et  $y$  désignent les deux directions spatiales et  $\lambda$  la direction spectrale de l'image. (a-1) Acquisition par balayage spatial (point par point). (a-2) Acquisition par balayage spatial (ligne par ligne). (b) Acquisition par balayage spectral (longueur d'onde par longueur d'onde). (c) Acquisition snapshot.

### 1.3.1 Acquisition par balayage spatial

Sur la Fig. 1.3, un schéma représente l'acquisition d'une image hyperspectrale par balayage spatial. Dans ce schéma, la lumière est récoltée en un seul point de l'objet puis est diffractée par un élément dispersif (prisme ou réseau de diffraction) de façon à mesurer l'intensité pour chaque longueur d'onde. Lorsqu'un seul point spatial est acquis (voir Fig. 1.2 (a-1)), la caméra ou l'objet est ensuite déplacé

dans les deux directions de l'espace ( $x$  et  $y$ ) de façon à reconstruire l'hypercube. La résolution spectrale de l'hypercube dépend de l'élément dispersif utilisé et la résolution spatiale dans les directions  $x$  et  $y$  dépend de la platine de translation utilisée pour déplacer l'objet ou la caméra. Ce type de caméra est très utilisé pour l'exploration spatiale.

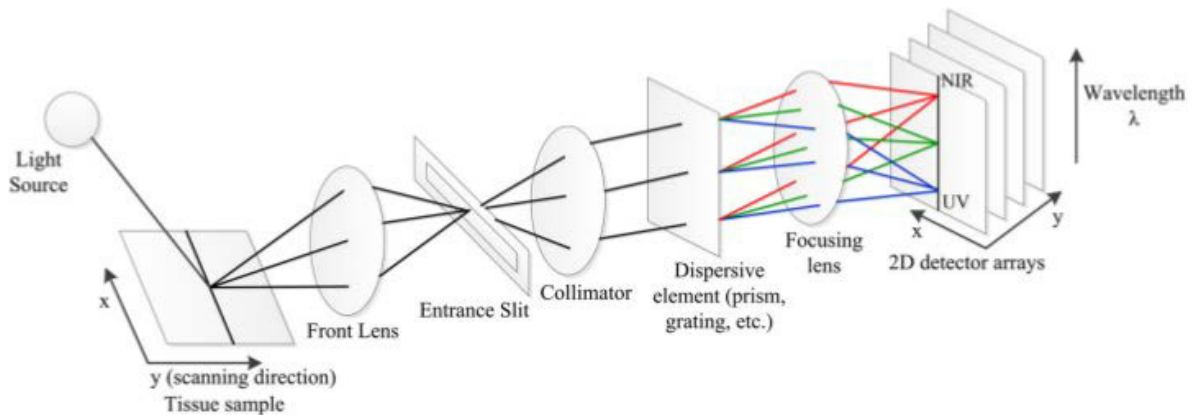


FIGURE 1.3 – Schéma repris des travaux de *Lu et al.* [17] présentant la technique d'acquisition d'une image hyperspectrale par balayage spatial.

Il existe également des caméras hyperspectrales dont l'acquisition est réalisée par balayage spatial dans une seule direction. Le principe reste le même que celui présenté sur la Fig. 1.3 mais cette fois-ci la lumière est récoltée en une ligne de l'objet (voir Fig. 1.2 (a-2)). L'objet ou la caméra est ensuite déplacé dans la direction perpendiculaire à la ligne d'acquisition de façon à reconstruire l'hypercube. Ce type de caméra est très utilisé sur des chaînes de contrôle et d'inspection industrielle où les objets à contrôler défilent sous la ligne d'acquisition de la caméra grâce à un tapis roulant.

### 1.3.2 Acquisition par balayage spectral

Sur la Fig. 1.4, les différents éléments optiques utilisés pour l'acquisition d'une image hyperspectrale par balayage spectral sont représentés. Ces différents éléments sont utilisés pour la sélection de bandes spectrales étroites (de 5 à 20nm de largeur). Pour l'acquisition d'un hypercube composé de  $N$  bandes spectrales,  $N$  images résolues spatialement sont successivement acquises. Pour chaque acquisition, un élément optique (voir Fig. 1.4) filtre la lumière récoltée afin de ne sélectionner qu'une longueur d'onde d'intérêt. Les  $N$  images sont ensuite rassemblées afin de reconstruire l'hypercube. Ces éléments sont situés devant le capteur de la caméra.

### 1.3.3 Acquisition snapshot

L'acquisition d'une image hyperspectrale par la méthode snapshot signifie qu'un hypercube complet est obtenu pour une seule période d'intégration de la caméra, voir Fig. 1.2 (c). Une review proposée par *Hagen et al.* [20] regroupe les différentes techniques qui ont été développées pour l'acquisition snapshot d'un hypercube.

Une des techniques les plus utilisées par les fabricants de caméras repose sur l'utilisation d'un capteur mosaïque [22], voir Fig. 1.5.

Sur la Fig. 1.5, le filtre mosaïque est placé directement sur le capteur de la caméra et est composé de motifs de  $5 \times 5$  filtres Fabry-Pérot qui permettent la sélection de 25 bandes spectrales distinctes. On remarque que ce principe d'acquisition est identique à celui utilisé par les caméras RGB munies d'une matrice de Bayer, voir Fig. 1.1. Cette technique est directement limitée par la définition du capteur (nombre de pixels). Avec ce type de technique, il est considéré qu'un pixel spectral est composé d'un carré de  $\sqrt{N_\lambda}$  pixels de côté (avec  $N_\lambda$  le nombre total de longueurs d'onde acquises). L'information spatiale acquise aux différentes longueurs d'onde est donc différente. Il y a donc un compromis entre



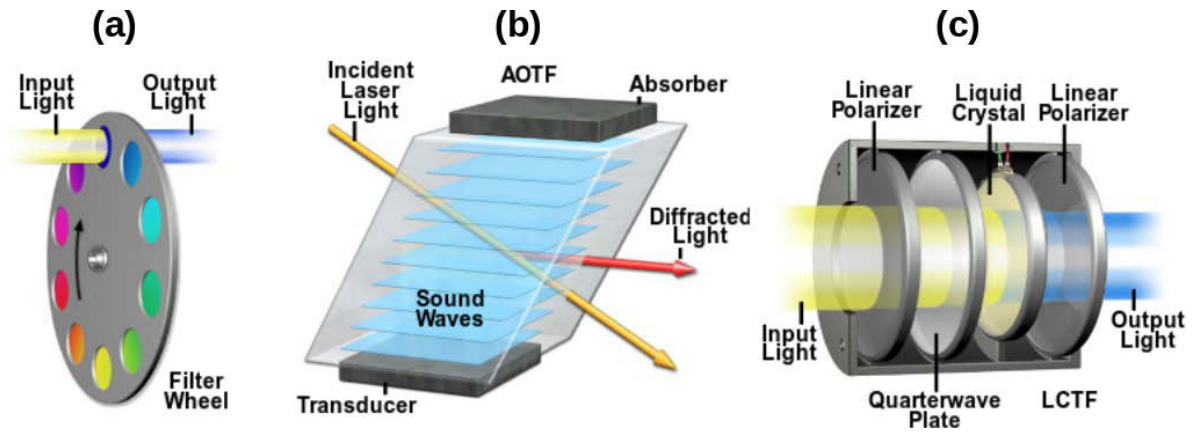


FIGURE 1.4 – Schéma repris de la référence [21] présentant l’acquisition d’images hyperspectrales par balayage spatial. Sur ce schéma, les bandes spectrales sont sélectionnées à l’aide d’une roue de filtres interférentiels (a) ou à l’aide d’un filtre accordable acousto-optique (AOTF (b)) ou à l’aide d’un filtre accordable à cristaux liquides (LCTF (c)).

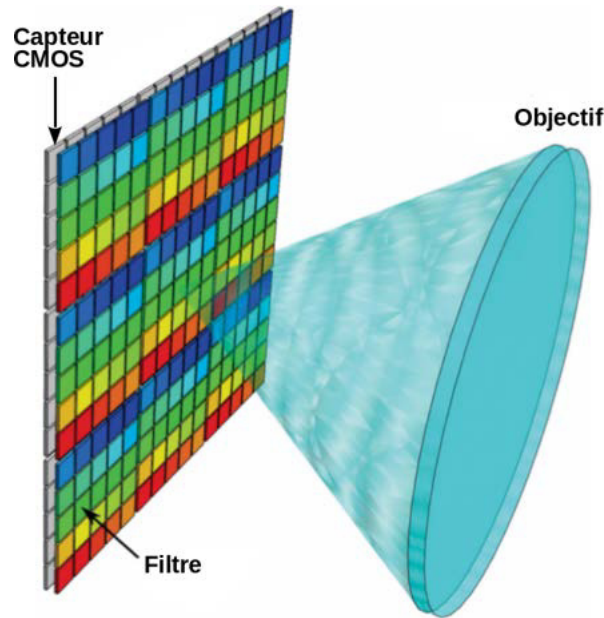


FIGURE 1.5 – Schéma repris de la référence [20] illustrant le principe de l’acquisition d’une image hyperspectrale à l’aide d’un filtre mosaïque.

la résolution spectrale et spatiale.

Une acquisition snapshot peut être réalisée en utilisant un élément dispersif qui permet de cartographier plusieurs bandes spectrales de la lumière récoltée à différents endroits du capteur. On retrouve par exemple l’utilisation de plusieurs filtres inclinés [23] (voir Fig.1.6 (a)), d’un hologramme généré par ordinateur [24] (voir Fig.1.6 (b)) ou de prismes de Wollaston [25] (voir Fig.1.6 (c)). Ces dispositifs ont cependant des limitations. Lorsque plusieurs filtres inclinés sont utilisés (voir Fig.1.6 (a)), 6 bandes spectrales maximum peuvent être acquises du fait des pertes de lumière par transmission [20]. Lorsqu’un hologramme généré par ordinateur est utilisé (voir Fig.1.6 (b)), les limitations principales

sont issues de la complexité du calcul de l'hologramme, des difficultés de calibration du dispositif et des artefacts de mesure [20]. Ce dispositif n'a pas été encore industrialisé. Lorsque  $N$  prismes de Wollaston sont utilisés (voir Fig.1.6 (c)),  $2^N$  bandes spectrales peuvent être acquises. Cependant, il a été montré que ce dispositif est limité à 16 bandes spectrales [26] du fait des difficultés de fabrication de prismes de Wollaston suffisamment larges.

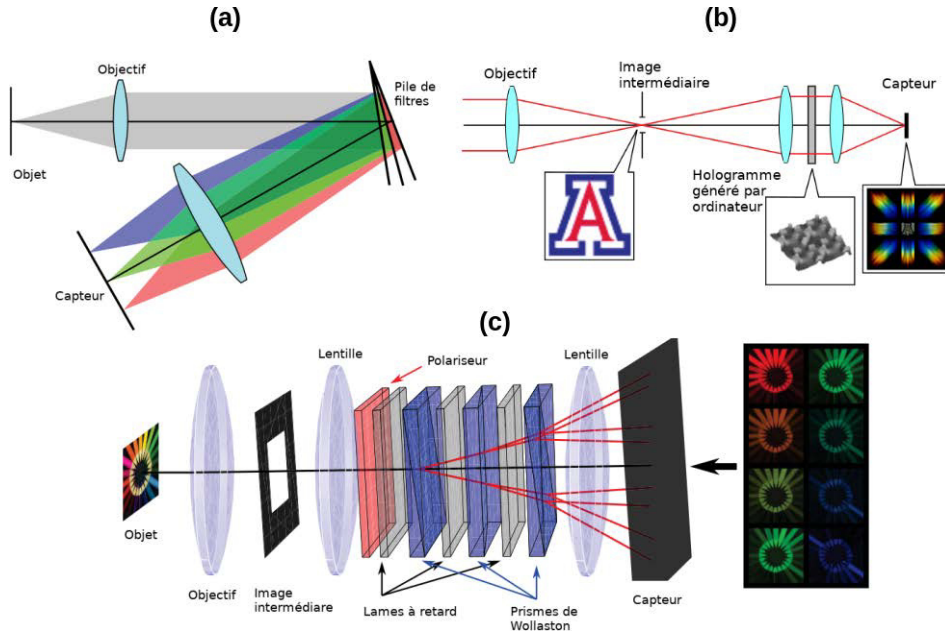


FIGURE 1.6 – Schémas repris de la référence [20]. Acquisition snapshot d’images hyperspectrales avec l’utilisation d’une pile de filtres [23] (a) d’un hologramme généré par ordinateur [24] (b) et de prismes de Wollaston [25] (c).

Une acquisition snapshot peut être réalisée par découpage de la lumière récoltée en plusieurs parties (lignes ou points) injectées dans un dispositif d’acquisition par balayage spatial, voir paragraphe 1.3.1. La lumière collectée peut être découpée en plusieurs parties par un faisceau de fibres optiques. L’extrémité qui récole la lumière est composée de fibres optiques arrangées en rond ou en carré. À la sortie de ce faisceau, les fibres optiques sont réarrangées en ligne, ce qui permet l’utilisation d’un élément dispersif pour la formation d’une image à deux dimensions. On retrouve également l’utilisation de micro miroirs pour la décomposition d’une image en plusieurs lignes distinctes [27].

## Chapitre 2

# Imagerie optique de l'oxygénation tissulaire

Dans ce chapitre, les propriétés optiques des tissus biologiques et la modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus seront tout d'abord présentées. Par la suite, une brève description des techniques optiques utilisées pour la quantification de biomarqueurs seront présentées. Un accent sera tout particulièrement porté aux techniques utilisées en imagerie optique diffuse pour la quantification du principal chromophore des tissus biologiques : l'hémoglobine.

### 2.1 Propriétés optiques des tissus biologiques

Les tissus biologiques sont constitués d'un grand nombre de structures diverses (cellules, membranes, vaisseaux). La forte hétérogénéité des tissus ne permet pas d'utiliser le formalisme de Maxwell pour décrire la propagation de la lumière. On simplifie généralement ce modèle en faisant abstraction de la nature ondulatoire de la lumière et en ne considérant que la propagation de l'énergie lumineuse. Pour ce faire, on utilise des grandeurs moyennes caractéristiques du milieu. Ces grandeurs moyennes sont définies ci-dessous.

#### 2.1.1 L'absorption

À l'échelle moléculaire, l'absorption d'un photon incident sur une molécule se produit lorsque l'énergie de ce photon correspond à une énergie de transition électronique, vibrationnelle ou rotationnelle de la molécule. Cette énergie absorbée par la molécule est essentiellement transformée en chaleur dans les tissus biologiques. À l'échelle macroscopique, dans un milieu non diffusant, homogène, le coefficient d'absorption  $\mu_a$  (en  $mm^{-1}$ ) traduit la perte d'intensité d'un faisceau collimaté à travers un milieu d'épaisseur  $l$ . Ceci s'exprime par la loi de Beer-Lambert :

$$I = I_0 \cdot \exp(-\mu_a \cdot l), \quad (2.1)$$

avec  $I_0$  l'intensité lumineuse incidente et  $I$  l'intensité transmise. Le coefficient d'absorption d'un tissu varie selon la longueur d'onde. Il peut être exprimé comme étant une combinaison de plusieurs composantes pures :

$$\mu_a = \sum_i f_{v,i} \cdot \mu_{a,i}, \quad (2.2)$$

avec  $f_{v,i}$  (sans dimension) la fraction volumique du composant  $i$  dans le tissu et  $\mu_{a,i}$  le coefficient d'absorption de la composante pure  $i$ . Le coefficient d'absorption peut également être défini par la loi

de Beer :

$$\mu_a = \ln(10) \sum_n \epsilon_n \cdot C_n, \quad (2.3)$$

avec  $\epsilon_n$ , le coefficient d'absorptivité molaire du chromophore  $n$  ( $L.Mol^{-1}.mm^{-1}$ ) et  $C_n$  sa concentration molaire ( $Mol.L^{-1}$ ). Les coefficients d'absorption de certaines composantes des tissus biologiques ainsi que les coefficients d'extinction molaire de certains chromophores sont représentés sur la Fig. 2.1

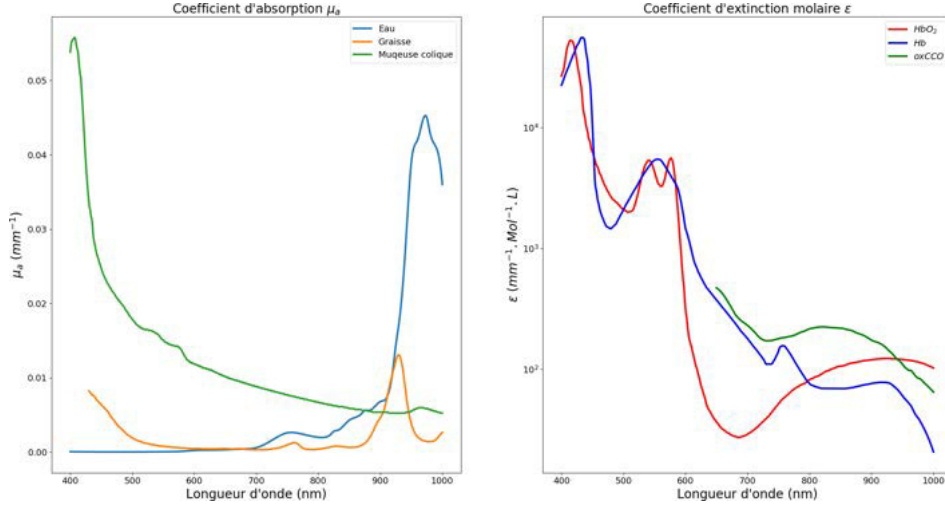


FIGURE 2.1 – Les coefficient d'absorption de composantes pures présentes dans les tissus biologiques (eau, graisse [28]) et de la muqueuse de la paroi colique [29] sont représentés sur la figure de gauche. Les coefficients d'extinction molaire des deux états de l'hémoglobine [28] et de l'état d'oxydoréduction du cytochrome-c-oxydase [30, 31] sont représentés sur la figure de droite.

L'eau, qui représente entre 55 et 60% du poids d'un être humain a une absorption faible du début du spectre visible jusqu'au proche infrarouge. La graisse a également une faible absorption dans le spectre visible jusqu'au proche infrarouge. L'hémoglobine est une protéine responsable du transport de l'oxygène du poumon jusqu'aux tissus. Les deux états de l'hémoglobine (oxygéné :  $HbO_2$  et désoxygéné  $Hb$ ) ont une forte absorption dans le visible et une faible absorption dans le rouge et infrarouge. Cette fenêtre spectrale est souvent appelée fenêtre optique ou thérapeutique. L'hémoglobine est un biomarqueur très intéressant en optique diffuse, car son étude permet une analyse fonctionnelle ou pathologique des tissus, voir chapitres 3 et 4. Le cytochrome-c-oxydase ( $CCO$ ) est une enzyme présente dans la membrane interne mitochondriale qui intervient dans la glycolyse aérobie (respiration cellulaire au niveau de la chaîne respiratoire). La concentration molaire en cytochrome-c-oxydase ( $C_{CCO}$ ) n'évolue pas sur une courte échelle temporelle (de l'ordre de l'heure). Il est cependant possible de mesurer les variations de concentration de son état d'oxydoréduction ( $\Delta C_{oxCCO}$ ). Cette quantification permet ainsi d'obtenir un indicateur de l'état de l'utilisation de l'oxygène par les cellules ou indicateur métabolique et donc de l'utilisation de l'oxygène par les tissus.

## 2.1.2 La diffusion

La diffusion optique résulte d'une interaction de la lumière avec la matière. La direction du rayonnement incident est modifiée par des hétérogénéités du milieu qui constituent des ruptures d'indice de réfraction. L'indice de réfraction  $n$ , est défini comme le rapport entre la vitesse de la lumière dans le vide, et la vitesse de la lumière dans le milieu qu'elle traverse. L'indice de réfraction moyen dans les tissus biologiques est de 1.40 [32]. Cette valeur est fortement dépendante de l'hydratation des tissus et varie de 1.33, l'indice de réfraction de l'eau, à 1.50, l'indice de réfraction d'un tissu totalement déshydraté. Un changement brutal de cet indice conduit à une forte diffusion. C'est le cas

notamment lors du passage des membranes cellulaires et intracellulaires.

La diffusion est caractérisée par l'intensité lumineuse émise en fonction de l'angle d'observation par rapport à l'onde incidente. On définit généralement trois régimes en fonction de la taille des particules diffusantes : la diffusion de Rayleigh (la taille des particules est petite devant la longueur d'onde), la diffusion de Mie (la taille des particules est voisine de la longueur d'onde) et l'optique géométrique pour des grandes particules.

De la même façon que pour l'absorption, on définit un coefficient de diffusion moyen  $\mu_s$  (en  $mm^{-1}$ ). Considérons un milieu diffusant et non absorbant. La quantité de lumière collimatée  $I$  qui traverse un échantillon diffusant mais non-absorbant d'épaisseur  $l$  sans être diffusée s'exprime sous la forme :

$$I = I_0 \cdot \exp(-\mu_s \cdot l), \quad (2.4)$$

avec  $I_0$ , l'intensité lumineuse incidente. La grandeur intuitive permettant de quantifier la fréquence du phénomène de diffusion est le libre parcours moyen de diffusion  $l_s = 1/\mu_s$  qui représente la distance parcourue en moyenne par un photon entre deux événements de diffusion consécutifs. Pour traduire de manière effective les propriétés de diffusion des tissus biologiques, on introduit souvent le coefficient de diffusion réduit  $\mu'_s$  ainsi que le libre parcours moyen de transport  $l^*$  :

$$\mu'_s = (1 - g) \cdot \mu_s = \frac{1}{l^*} = \frac{1 - g}{l_s}. \quad (2.5)$$

Dans cette équation,  $g$  désigne le coefficient d'anisotropie du milieu qui est un facteur sans unités indiquant la direction de l'événement de diffusion. Par exemple, pour  $g = 0$ , la diffusion est isotrope et pour  $g = 1$ , la diffusion se fait principalement vers l'avant.

Dans l'Eq. (2.5), on interprète  $l^*$  comme la distance au bout de laquelle un photon a perdu la mémoire de sa direction initiale, autrement dit, la distance moyenne parcourue par un photon dans un milieu anisotrope avant d'être diffusé de façon totalement isotrope. Elle est typiquement de  $500 \mu m$  dans les tissus biologiques.

## 2.2 Modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus

Du fait de la forte hétérogénéité des tissus biologiques, il est compliqué de décrire la propagation de la lumière par le formalisme de Maxwell. Afin de simplifier ce problème, on ne considère que la propagation de l'énergie lumineuse. Cette approche se base sur la théorie du transport radiatif, qui est intéressante dans le cas de la propagation de la lumière dans les tissus, puisqu'elle peut se simplifier à l'approximation de la diffusion. Cette approximation est valable lorsque la diffusion est prépondérante par rapport à l'absorption, ce qui est le cas pour les tissus biologiques.

### 2.2.1 Équation du transfert radiatif

Le modèle de propagation de la luminance dans un milieu diffusant est représenté par l'équation du transfert radiatif (ETR) qui a tout d'abord été utilisée en astrophysique [33], en diffusion de neutrons [34] avant d'être appliquée à la diffusion optique [35]. Pour une lumière monochromatique, l'ETR établit un bilan énergétique de la luminance  $L$  (en  $W \cdot m^{-2} \cdot sr^{-1}$ ) à un instant  $t$  donné dans un volume élémentaire mesuré entre les abscisses curvilignes  $s$  et  $s + ds = s + vdt$  dans la direction  $u$ , voir Fig. 2.2.

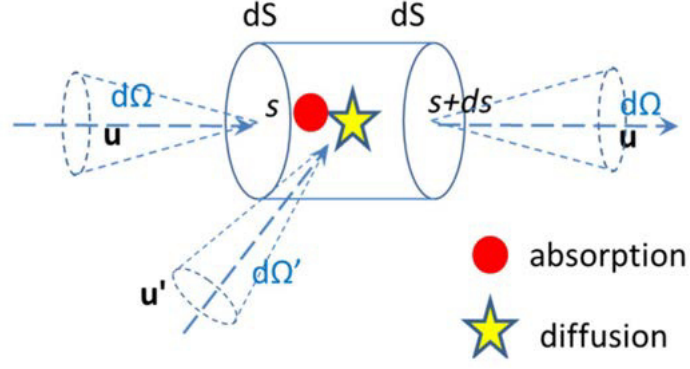


FIGURE 2.2 – Pertes et gains énergétiques au sein d'un volume élémentaire [36].

En réalisant ce bilan énergétique, au sein du volume élémentaire on a :

$$L(s + vdt, u, t + dt) - L(s, u, t) = \frac{dL(s, u, t)}{dt} \quad (2.6)$$

avec  $v$  la vitesse de la lumière dans le milieu d'indice  $n$  tel que  $v = \frac{c}{n}$ . On a :

$$\frac{dL_\nu(s, u, t)}{dt} = \frac{\delta L(s, u, t)}{\delta t} + v \cdot u \cdot \nabla L(s, u, t), \quad (2.7)$$

avec  $\nabla$  l'opérateur de gradient. Au sein du volume élémentaire, des pertes et gains énergétiques se réalisent. On retrouve notamment des pertes par absorption et par diffusion  $P_{a-s}$  vers les autres directions de l'espace :

$$P_{a-s} = -(\mu_a + \mu_s) \cdot L(s, u, t) \cdot c \cdot dt \quad (2.8)$$

On retrouve également des gains  $G_s$  par diffusion depuis les autres directions de l'espace  $u'$  vers la direction d'observation  $u$  :

$$G_s = \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} ph(s, u', u) L(s, u', t) d\Omega' ds, \quad (2.9)$$

avec  $ph$  la fonction de phase définissant la direction de diffusion de la particule. Pour les tissus biologiques, la caractérisation de la diffusion est réalisée à une échelle macroscopique. Pour cela, on fait appelle à la fonction de phase de *Henyey-Greenstein*. On retrouve également des gains  $G_{Ls}$  par des autres sources de lumière :

$$G_{Ls} = Q(s, u, t). \quad (2.10)$$

En combinant les pertes et gains énergétiques au sein de ce volume élémentaire on obtient :

$$\frac{dL(s, u, t)}{dt} = P_{a-s} + G_s + G_{Ls}. \quad (2.11)$$

La résolution de l'équation du transfert radiatif est très complexe. Toutefois, il existe plusieurs techniques de résolution :

- Les méthodes analytiques comme l'approximation de la diffusion ou l'approximation P1. Ces techniques sont faciles à implémenter mais sont réservées à des géométries simples et imposent des hypothèses strictes. Ces méthodes ne seront pas décrites dans ce manuscrit, une description détaillée de ces méthodes peut être trouvée ici : [37].
- Les méthodes des différences finies permettent la résolution d'équation différentielles [37].
- Les méthodes stochastiques (méthodes Monte Carlo) simulent la propagation de la lumière comme la propagation d'un ensemble de particules. Les logiciels *MCML* [38] ou *MCX* [39] figurent parmi les logiciels les plus utilisés.

Dans le cadre de cette thèse, les méthodes Monte Carlo ont été utilisées pour simuler la propagation de la lumière en milieu diffusant complexe (tissu perfusé de vaisseaux sanguins).

## 2.2.2 Méthodes Monte Carlo

Les méthodes Monte Carlo simulent la propagation de la lumière comme la propagation d'un ensemble de particules. Le principe de ces méthodes repose sur l'échantillonnage Monte Carlo.

Considérons une variable  $x$  (chemin optique d'un photon entre deux événements de diffusion) possédant une densité de probabilité  $\rho(x)$  normalisée à l'unité sur un intervalle  $[a; b]$  telle que  $\int_a^b \rho(x) dx = 1$  (voir le quatrième quadrant de la Fig. 2.3). Afin d'échantillonner  $x$  aléatoirement, une variable aléatoire uniformément répartie entre 0 et 1 ( $rnd$ ) est générée.  $rnd$  est calculée par un générateur de nombres pseudo-aléatoires utilisant des graines. On note  $\rho(rnd)$  la densité de probabilité de  $rnd$  (voir le premier quadrant de la Fig. 2.3) et  $F(rnd)$  la fonction de répartition de  $rnd$  (voir deuxième quadrant de la Fig. 2.3). Une valeur de  $x$  est choisie à partir de la valeur sélectionnée de  $F(x)$  (fonction de répartition de  $x$ ) à partir de  $F(rnd)$ .

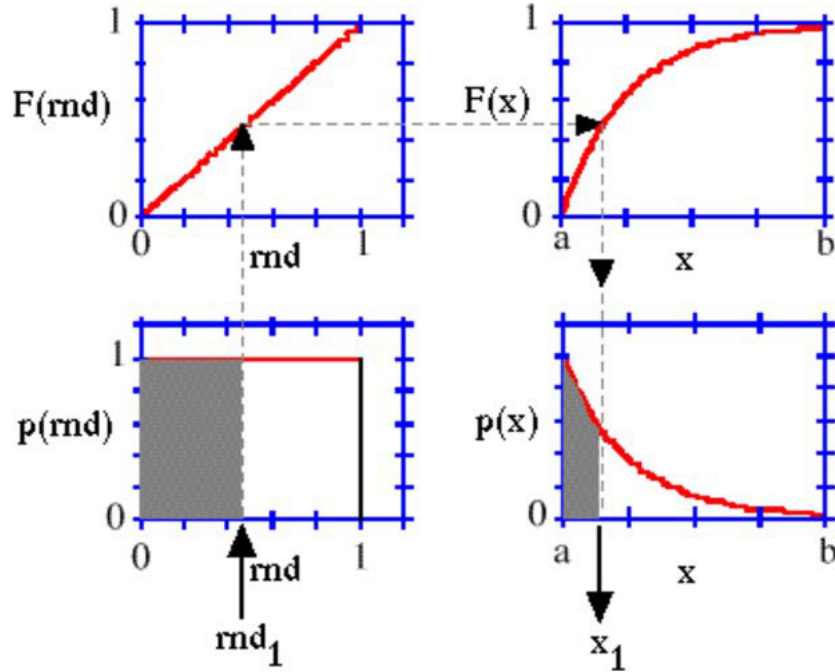


FIGURE 2.3 – Échantillonnage Monte Carlo - Échantillonnage d'une densité de probabilité [40].

## 2.2.3 Logiciel MCX

Dans le cadre de cette thèse, le logiciel *MCX* [39] a été utilisé. Un milieu est représenté par un volume composé de voxels. Chaque voxel porte l'information d'un coefficient d'absorption  $\mu_a$ , d'un coefficient de diffusion  $\mu_s$ , d'un coefficient d'anisotropie  $g$  et d'un indice de réfraction  $n$  pour une longueur d'onde donnée.

### 2.2.3.1 Résolution spatiale et temps de calcul

La résolution spatiale du volume modélisé (en  $mm^3$ ) n'impacte pas directement le temps de calcul des chemins optiques partiels dans le milieu. Cela signifie que les chemins optiques partiels peuvent être simulés à une échelle submillimétrique. Ces derniers ne dépendent que des propriétés optiques

du milieu, voir paragraphe 2.2.3.3. Cependant, plus un voxel est petit, plus un nombre important de photons doit être lancé pour garantir un grand rapport signal à bruit dans le calcul de la densité de flux  $\Phi$  (voir paragraphe 2.2.3.3), les photons auront une probabilité plus faible de traverser certains voxels d'où la diminution du rapport signal à bruit. La diminution de la taille des voxels entraîne également une augmentation du temps de traitement. Nous imposons qu'un photon est perdu s'il sort du milieu.

### 2.2.3.2 Sources de lumière

Plusieurs types de sources de lumière peuvent être modélisés (en termes d'extension spatiale et d'indicatrice d'intensité notamment) : source plane, cône, gaussienne, pattern de source, etc. Par exemple, une source plane est représentée comme un plan défini dans un espace à trois dimensions. Les photons sont uniformément émis depuis ce plan. Plus le volume modélisé est grand, plus un nombre important de photons doit être lancé pour garantir un fort rapport signal à bruit pour le calcul des quantités radiatives.

Une illumination à  $k$  longueurs d'onde requiert  $k$  simulations distinctes, ce qui implique un temps de calcul conséquent dans le cas d'une illumination par source de lumière blanche. Ce problème peut être réglé par la méthode de Monte Carlo symbolique [41, 42]. Cette méthode permet le calcul de quantités radiatives en polynômes de coefficients d'absorption et de diffusion en une seule simulation.

### 2.2.3.3 Quantités simulées

On note  $\mu_a$  (en  $mm^{-1}$ ) le coefficient d'absorption représentant la probabilité d'un photon d'être absorbé dans un volume infinitésimal,  $\mu_s$  (en  $mm^{-1}$ ) la probabilité d'un photon d'être diffusé dans un volume infinitésimal et  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$  (en  $mm^{-1}$ ), le coefficient d'atténuation totale. Un paquet de photons est défini comme un photon associé à un poids  $W$  initialement égal à 1. La variable  $A_W$  est une matrice de dimension  $N \times T$  avec  $N$  le nombre total de voxels et  $T$  le nombre de portes temporelles utilisées. La matrice  $A_W$  est initialement constituée de zéros. Cette variable est définie comme une valeur proportionnelle au nombre de paquets de photons absorbés pour chaque voxel du volume et pour chaque instant simulé. Par la suite,  $r$  désigne la position du voxel dans le volume et  $t$  l'indice de la porte temporelle.

Plusieurs quantités sont estimées :

- la densité de flux  $\Phi$  (flux d'énergie par unité de surface et de temps exprimé en  $W.mm^{-2}$ )
- le chemin optique partiel (en  $mm$ ) de chaque paquet de photons rétro-diffusé et récolté par un détecteur situé en surface du volume modélisé. Cette quantité exprime la distance parcourue par un paquet de photons dans chaque milieu constituant le tissu.

La propagation d'un paquet de photons dans le milieu est décrite de la manière suivante :

1. Un paquet de photons est émis à la position et la direction imposées par la source lumineuse. Son poids est initialement égal à 1.
2. Le libre parcours moyen de diffusion (distance jusqu'au prochain événement de diffusion) est calculé à partir de l'échantillonnage Monte Carlo de la densité de probabilité de  $\mu_s$  ( $P_s$ ), voir Fig. 2.3. Cette densité de probabilité  $P_s$  est définie de la façon suivante :

$$P_s(s, r) = \exp(-\mu_s(r)s), \quad (2.12)$$

avec  $r$  la position d'un voxel dans le volume et  $s$  le libre parcours moyen de diffusion.

3. Le paquet de photons est déplacé d'un voxel le long de la trajectoire définie par l'événement de diffusion (si le libre parcours moyen de diffusion restant à parcourir est inférieur à la dimension d'un voxel, le paquet de photons est arrêté à la fin de sa trajectoire).
4. Le poids  $W$  du paquet de photons est réduit de  $\Delta W$  tel que [38] :

$$\Delta W = \frac{\mu_a}{\mu_t} . W. \quad (2.13)$$

5. Le poids  $\Delta W$  perdu est ajouté à  $A_W$  à la position  $(r, t)$ .



6. Retour à l'étape 3 jusqu'à ce que le paquet de photons ait parcouru totalement le libre parcours moyen de diffusion calculé à l'étape 2.
7. Calcul d'une nouvelle trajectoire de diffusion à l'aide d'une variable aléatoire uniformément répartie entre  $[0, \pi]$  et de la fonction de phase de *Henye-Greenstein* [43].
8. Retour à l'étape 2 jusqu'à ce que le paquet de photons sorte de la structure ou que la période temporelle  $\Delta t$  soit dépassée.
9. Retour à l'étape 1 jusqu'à ce que tous les paquets de photons aient été propagés dans la structure.

Le chemin optique partiel  $ppl_{i,j}$  est calculé pour chaque milieu  $i$  et pour chaque paquet de photons  $j$  collecté par un détecteur situé en surface du volume modélisé (le détecteur est défini par l'utilisateur et doit être situé à l'interface air-tissu) :

$$ppl_{i,j} = \sum_{k=1}^{S_{event_{i,j}}} s_{i,j}(k), \quad (2.14)$$

avec  $S_{event_{i,j}}$  le nombre d'événements de diffusion subis par le paquet de photons  $j$  dans le milieu  $i$ .  $s_{i,j}(k)$  est le  $k^{\text{ème}}$  libre parcours moyen de diffusion du paquet de photons  $j$  ayant été diffusé dans le milieu  $i$ . La distribution de fluence  $F(r, t)$  (en  $W.mm^{-2}s^{-1}$ ) est définie telle que :

$$F(r, t) = A(r, t) \frac{E_a/E_t}{\sum_i \sum_j A(r_i, t_j) \mu_a(r_i) \Delta V \Delta t}. \quad (2.15)$$

$E_a/E_t$  désigne le pourcentage de l'énergie totale absorbée par le milieu (ce pourcentage est obtenu en enregistrant les poids des paquets de photons émis).  $\Delta V$  est le volume d'un voxel (en  $mm^3$ ) et  $\Delta t$  la durée de la porte temporelle (en  $s$ ). La densité de flux  $\Phi$  est calculée en intégrant la distribution de fluence sur la dimension temporelle.

## 2.2.4 Cartes de sensibilité

Les cartes de sensibilités ("banana shape maps") permettent d'obtenir une approximation des régions du volume modélisé où les photons sont majoritairement passés de la source au détecteur. L'approche standard consiste à réaliser deux simulations. Une première avec une source et un détecteur distincts et une deuxième en inversant les positions de la source et du détecteur. Les cartes de densité de flux obtenues pour les deux simulations doivent être multipliées terme à terme afin de construire la carte de sensibilité. Cette technique est particulièrement adaptée lorsque la source de lumière est ponctuelle. Le calcul peut cependant s'allonger de façon considérable lorsque des sources plus complexes sont utilisées.

Une solution alternative est d'utiliser la méthode "photon-replay" [44] permettant le calcul d'une carte de sensibilité en une seule simulation. Le principe repose sur l'enregistrement de la trajectoire des photons collectés par un détecteur. Ces photons sont ensuite relancés de façon à construire la carte de sensibilité. Les photons relancés reprennent exactement la même trajectoire du fait de l'enregistrement des graines utilisées par le générateur de nombres pseudo-aléatoires (échantillonnage Monte Carlo, voir Fig. 2.3).

## 2.2.5 Chemin optique moyen

Pour chaque détecteur placé en surface du volume modélisé, les chemins optiques partiels parcourus par les photons dans chacun des milieux  $i$  constituant le tissu ( $ppl_i$ ) sont stockés. Un exemple est donné sur la Fig. 2.4.

Le chemin optique moyen parcouru dans le milieu  $i$  ( $L_i$ ) est obtenu grâce à la loi de Beer-Lambert microscopique [45] :

$$L_i = \frac{\sum_{j=1}^N ppl_{i,j} \cdot \exp(-\mu_{a,i} \cdot ppl_{i,j})}{\sum_{j=1}^N \exp(-\mu_{a,i} \cdot ppl_{i,j})}, \quad (2.16)$$

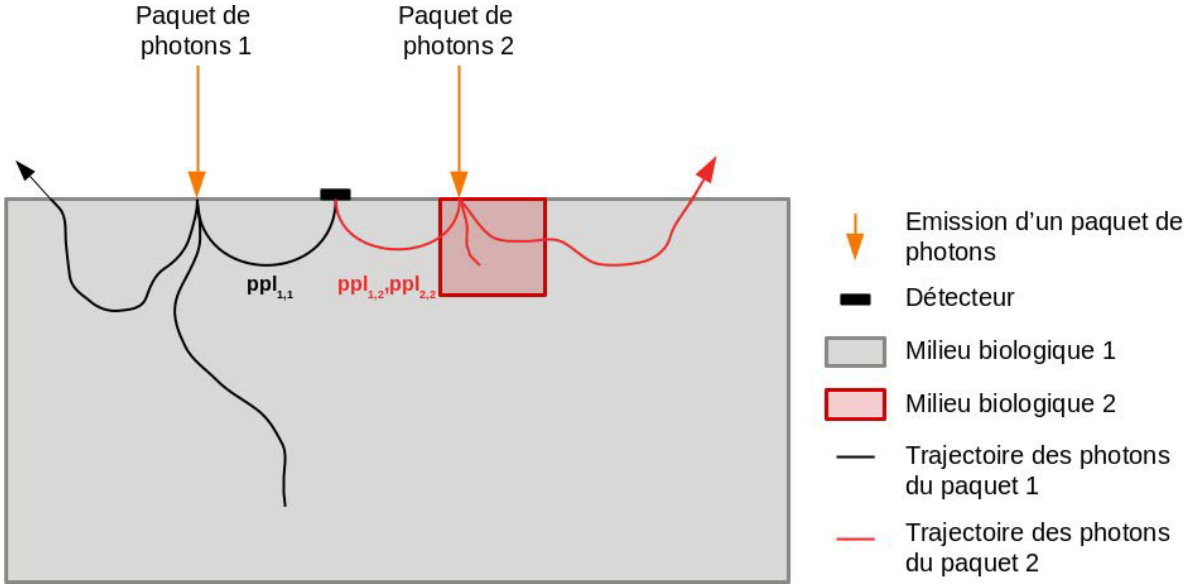


FIGURE 2.4 – Mesure des chemins optique partiels du tissu 1 ( $ppl_1$ ) et du tissu 2 ( $ppl_2$ ).

avec  $N$  le nombre de paquets de photons rétro diffusés jusqu'au détecteur et  $\mu_{a,i}$  le coefficient d'absorption du milieu  $i$ . Afin d'obtenir le chemin optique moyen total parcouru dans une structure comprenant  $M$  milieux, la formule suivante doit être appliquée :

$$L_{tot} = \frac{\sum_{j=1}^N \left[ \sum_{i=1}^M (ppl_{i,j}) \cdot \exp \left( - \sum_{i=1}^M (\mu_{a,i} \cdot ppl_{i,j}) \right) \right]}{\sum_{j=1}^N \exp \left( - \sum_{i=1}^M (\mu_{a,i} \cdot ppl_{i,j}) \right)}, \quad (2.17)$$

## 2.3 Quantification de biomarqueurs

L'imagerie optique diffuse des tissus biologiques permet la quantification de marqueurs intrinsèques notamment avec l'utilisation de dispositifs permettant la mesure des contrastes d'absorption [46, 47], de diffusion [47] ou de fluorescence [48]. Les techniques de mesures optiques peuvent être classées selon quatre grandes catégories [37] :

- DOS/NIRS : spectroscopie en optique diffuse (Diffuse Optical Spectroscopy) ou spectroscopie proche-infrarouge (Near Infra-Red Spectroscopy). Cette technique est basée sur l'exploitation des mesures pour la détermination des propriétés optiques des tissus et en particulier de la concentration de certains chromophores.
- DOT : tomographie optique diffuse (Diffuse Optical Tomography). Cette technique est la sophistication de la méthode DOS/NIRS, basée sur des mesures plus complètes permettant une reconstruction 3D de la distribution des paramètres.
- FDOT/FMT : tomographie optique diffuse de fluorescence (Fluorescence Diffuse Optical Tomography ou Fluorescence Mediated Tomography ou Fluorescence Molecular Tomography). Cette technique est basée sur le principe de tomographie optique diffuse, avec un filtre sur la mesure pour la détection du signal diffus émis par les marqueurs fluorescents. Le principe est globalement le même que celui de la DOT, mais les paramètres à reconstruire sont différents.
- DCS/DCT : spectroscopie/tomographie de corrélation diffuse (Diffuse Correlation Spectroscopy). Cette technique apporte une information dynamique spécifique sur le mouvement des particules diffusantes, via la quantification d'un paramètre lié au déplacement des diffuseurs

L'émergence de l'imagerie optique diffuse provient des travaux de *Jöbsis* [49] en 1977 qui a montré que la lumière infrarouge pénètre plus profondément dans les tissus biologiques que la lumière du spectre visible.

### 2.3.1 Sources de lumière en spectroscopie optique diffuse

En spectroscopie optique diffuse, différents types de sources de lumière peuvent être utilisés : des sources continues ou modulées en fréquence ou impulsionnelles, voir Fig. 2.5.

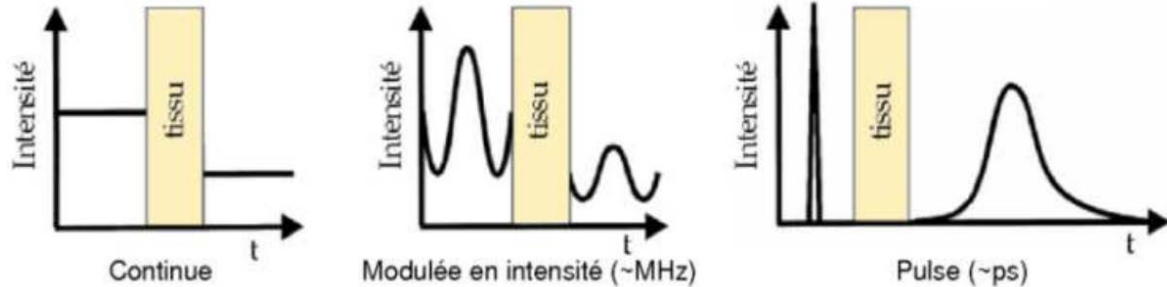


FIGURE 2.5 – Schéma des différentes sources de lumière utilisées en spectroscopie optique diffuse [37].

À l'aide d'une source de lumière continue et d'un détecteur, il est possible de mesurer l'atténuation de la lumière rétrodiffusée dans le tissu. En connaissant le chemin optique parcouru par la lumière dans le tissu, les variations du coefficient d'absorption ( $\Delta\mu_a$ ) peuvent être mesurées avec l'utilisation de la loi de Beer-Lambert modifiée [50]. Le chemin optique ne peut pas être mesuré avec des dispositifs délivrant une source de lumière continue. Cette mesure peut être réalisée avec des sources de lumière modulées en fréquence ou pulsées. Lorsque des sources continues sont utilisées, le chemin optique moyen est généralement estimé, voir paragraphe 2.2.5. Afin de quantifier les variations de concentrations de chromophores d'intérêt, il est cependant nécessaire d'utiliser une source délivrant plusieurs longueurs d'onde.

À l'aide d'une source de lumière modulée en fréquence et d'un détecteur, il est possible de quantifier les variations du coefficient d'absorption ( $\Delta\mu_a$ ) avec la mesure de l'atténuation de l'onde collectée. La quantification du coefficient de diffusion réduit ( $\Delta\mu'_s$ ) est également possible avec la mesure du déphasage de l'onde collectée.

Avec l'utilisation d'une source impulsionnelle et d'un détecteur rapide, le temps de propagation de l'onde lumineuse dans le tissu peut être mesuré (TPSF : Temporal Point Spread Function). La TPSF permet de déterminer  $\Delta\mu_a$  et  $\Delta\mu'_s$ .

On peut également retrouver dans la littérature des dispositifs optiques basés sur une illumination modulée spatialement (SFDI : Spatial Frequency Domain Imaging) [51, 52, 53, 54]. Cette technique permet d'extraire les coefficients d'absorption et de diffusion réduit du tissu biologique par démodulation spectrale.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons travaillé avec des dispositifs multispectraux pour une analyse spectroscopique en optique diffuse. Les dispositifs sont constitués d'un détecteur à large champ (caméra) et de sources de lumière continues (sources monochromatiques ou source de lumière blanche).

## 2.4 Loi de Beer-Lambert modifiée

Avec l'utilisation d'un détecteur et d'une source de lumière continue, la loi de Beer-Lambert modifiée [50] est généralement utilisée pour quantifier les chromophores d'un tissu biologique. La loi de Beer-

Lambert modifiée est une solution simple de l'ETR (voir Eq. (2.11)) et met en relation l'intensité lumineuse mesurée avec la concentration molaire des chromophores présents dans le tissu :

$$\log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right) = \mu_a \times L + G, \quad (2.18)$$

avec  $I$ , l'intensité lumineuse détectée,  $I_0$  l'intensité incidente.  $G$  est un coefficient qui dépend de la géométrie du tissu et du système et  $L$  ( $mm$ ) est la longueur du chemin optique moyen parcourue par les photons dans le milieu. Le chemin optique dépend du tissu sondé, il peut être calculé ou estimé.  $\mu_a$  ( $mm^{-1}$ ) désigne le coefficient d'absorption du tissu. On peut illustrer sur la Fig. 2.6 les différents éléments apparaissant dans l'Eq. (2.18). Une source de lumière continue (3) illumine un tissu biologique diffusant (4). Certains photons, représentés en rouge, sont directement absorbés par le tissu, notamment par le sang ( $\mu_a$ ). D'autres photons, représentés en bleu, se propagent dans le tissu suite à de multiples événements de diffusion et sont acquis par le détecteur (2) ( $L$ ). Finalement, d'autres photons, représentés en vert, se propagent dans le tissu, sont rétro-diffusés et ne sont pas acquis par le détecteur (2) ( $G$ ).

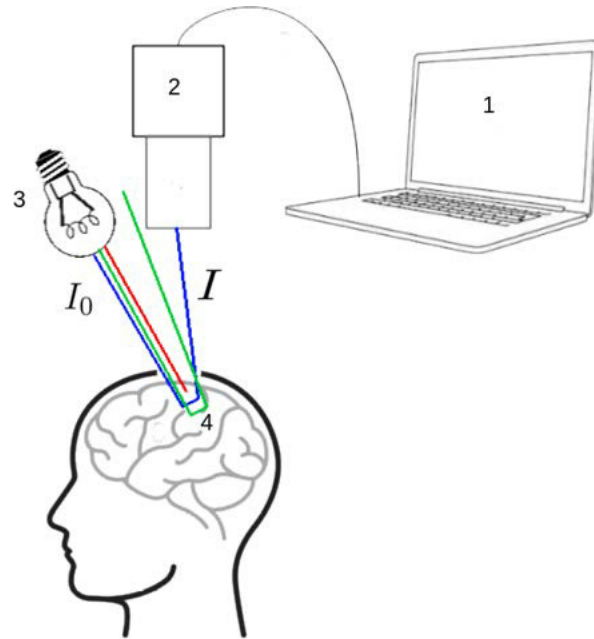


FIGURE 2.6 – Modélisation schématique de la lumière émise par une source de lumière rétro diffusée dans un tissu biologique et récoltée par un capteur. (1) Ordinateur portable (2) Caméra (3) Source de lumière multispectrale continue (4) Tissu biologique diffusant. La lumière émise par la source (4) est représentée par des rayons colorés. Le rayon rouge désigne la lumière absorbée par le tissu, le rayon bleu désigne la lumière rétro diffusée dans le tissu et récoltée par la caméra et le rayon vert, la lumière rétro diffusée dans le tissu qui n'est pas récoltée par la caméra.

En pratique, il est difficile de mesurer l'intensité lumineuse incidente  $I_0$  et d'estimer le coefficient  $G$ . Il est donc courant de travailler avec la forme différentielle de la loi de Beer-Lambert modifiée, voir Eq. (2.21). Cette formulation est valable sous les hypothèses que  $G$  et  $L$  ne varient pas au cours des temps, voir paragraphe 2.4.1.

$$\Delta A(t) = \log_{10} \left( \frac{I_{ref}}{I(t)} \right) = (\mu_a(t) - \mu_a^{ref}) \times L \quad (2.19)$$

$$\Delta A(t) = \Delta \mu_a(t) \times L \quad (2.20)$$

$$\Delta A(t) = \sum_n \epsilon_n \times \Delta C_n(t) \times L \quad (2.21)$$

avec  $\Delta A(t)$  la variation d'absorbance mesurée entre le temps  $t$  et une période de référence.  $I_{ref}$  désigne l'intensité lumineuse détectée pendant un état de référence tel que :

$$I_{ref} = \frac{\sum_{t=t_0}^{t_1} I(t)}{t_1 - t_0}, \quad (2.22)$$

avec  $t_0$ , le début de l'état de référence et  $t_1$  la fin de l'état de référence. À noter que dans l'Eq. (2.21), les variables  $\Delta A$ ,  $\epsilon_n$  et  $L$  sont dépendantes de la longueur d'onde.

Dans les applications visées dans le cadre de cette thèse, une source de lumière multispectrale et des caméras (monochrome, couleur ou hyperspectrale) sont utilisées. Les différentes instrumentations sont détaillées dans le chapitre 5. Le spectre de la source de lumière et les sensibilités spectrales des canaux de la caméra doivent être pris en compte dans la loi de Beer-Lambert modifiée [55], voir Eq. (2.23) :

$$\Delta A_i(t) = \sum_n \Delta C_n(t) \times \int \epsilon_n(\lambda) \times D_i(\lambda) \times S(\lambda) \times L(\lambda) \times d\lambda. \quad (2.23)$$

avec  $D_i$  la sensibilité spectrale du canal  $i$  et  $S$  le spectre de la source de lumière.  $\Delta A_i$  désigne la variation d'absorbance mesurée par le canal  $i$ . Pour une caméra possédant  $k$  canaux spectraux et un tissu biologique composé de  $n$  chromophores, l'Eq. (2.23) peut être exprimée sous forme d'un système matriciel :

$$\begin{bmatrix} \Delta A_1 \\ \vdots \\ \Delta A_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} E_{1,1} & \dots & E_{1,n} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ E_{k,1} & \dots & E_{k,n} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \Delta C_1(t) \\ \vdots \\ \Delta C_n(t) \end{bmatrix} \quad (2.24)$$

avec

$$E_{i,n} = \int \epsilon_n(\lambda) \cdot D_i(\lambda) \cdot S(\lambda) \cdot L(\lambda) \cdot d\lambda. \quad (2.25)$$

À noter que le nombre de canaux spectraux de la caméra doit être supérieur ou égal au nombre de chromophores afin d'éviter d'avoir un système sous-déterminé. Afin de déterminer les variations de concentration molaire des  $n$  chromophores dans le tissu, le système matriciel de l'Eq. (2.25) peut être inversé :

$$[\Delta C(t)] = \left( [E]^t \times [E] \right)^{-1} \times [E]^t \times [\Delta A(t)], \quad (2.26)$$

avec  $^t$  l'opérateur de transposition de matrice,  $X^{-1}$  désigne la matrice pseudo-inverse de  $X$  obtenue par décomposition en valeurs singulières.

### 2.4.1 Limites de la loi de Beer-Lambert modifiée

L'utilisation de la formulation différentielle de la loi de Beer-Lambert modifiée (voir Eq. (2.21)) suppose que le coefficient  $G$  ne varie pas au cours du temps. Ce coefficient ne dépend pas de  $\mu_a$  (qui varie au cours du temps) mais de  $\mu_s$  et de la géométrie du tissu et du système d'acquisition. Cette hypothèse n'est ainsi valable que si  $\mu_s$  ne varie pas dans le temps et si la même scène est imagée tout au long de l'acquisition. Par ailleurs, dans l'Eq. (2.21), les variations d'absorbance ( $\Delta A$ ) de la lumière

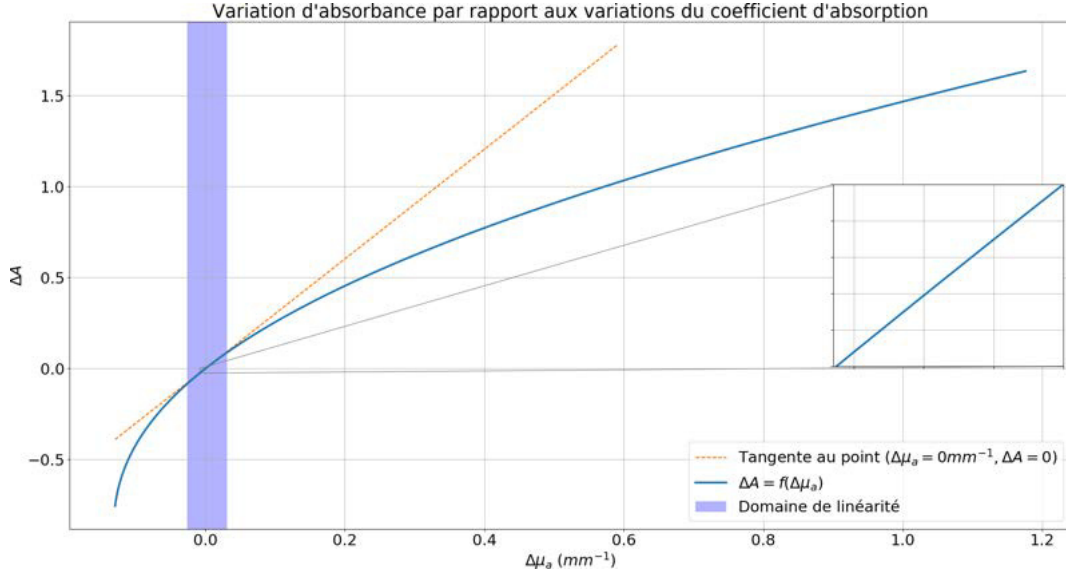


FIGURE 2.7 – Variation d’absorbance d’une onde plane continue ( $\lambda = 600nm$ ) dans la matière grise par rapport aux variations du coefficient d’absorption. Les données ont été simulées par des méthodes Monte Carlo, voir paragraphe 2.2.2. La partie de la courbe relative à la plage de données de  $\Delta\mu_a \in [-0.0082mm^{-1}; 0mm^{-1}]$  est représentée à droite de la figure. La courbe en pointillés désigne la tangente de la courbe  $\Delta A = f(\Delta\mu_a)$  au point  $(\Delta\mu_a = 0mm^{-1}, \Delta A = 0)$ . Le domaine de linéarité de la courbe  $\Delta A = f(\Delta\mu_a)$  est représenté par le rectangle bleu.

dans le tissu sont exprimées comme étant proportionnelles aux variations du coefficient d’absorption du tissu ( $\Delta\mu_a$ ). En réalité, ce n’est pas le cas, voir Fig. 2.7.

Dans la Fig. 2.7, les variations d’absorbance de la lumière dans un tissu cortical ont été représentées en fonction des variations du coefficient d’absorption. Les données ont été simulées avec le logiciel *MCX* [39], voir paragraphe 2.2.2. Dans ces simulations, le coefficient d’absorption varie entre  $0mm^{-1}$  et  $10 \times \mu_a^{MG}$ .  $\mu_a^{MG} = 0.13mm^{-1}$  désigne le coefficient d’absorption de la matière grise à  $600nm$  (voir le chapitre 7 pour plus de détails sur  $\mu_a^{MG}$ ). En reprenant les notations de l’Eq. (2.21), les valeurs de  $\Delta\mu_a$  sont calculées par la différence entre chaque valeur de  $\mu_a$  simulée et  $\mu_a^{MG}$ . De la même façon,  $\Delta A = \log_{10} \left( \frac{R_{MG}}{R} \right)$ , avec  $R_{MG}$  la réflectance diffuse simulée pour un milieu ayant un coefficient d’absorption égale à  $\mu_a^{MG}$ . Il est important de souligner que le logiciel *MCX* [39] n’utilise pas l’Eq. (2.21) pour simuler la propagation de la lumière dans un milieu diffus, l’Eq. (2.21) est une approximation valable sous des conditions particulières [56].

On remarque que les données  $\Delta A$  tracées en fonction de  $\Delta\mu_a$  ne sont pas représentées par une droite comme le prédit la loi de Beer-Lambert, voir Eq. (2.21). Cependant, dans bien des cas en optique biomédicale, les différences de coefficient d’absorption mesurées sont en réalité très faibles. Par exemple, pour une illumination à  $600nm$ , dans le cas de l’activation d’une zone fonctionnelle cérébrale, on peut mesurer  $\Delta\mu_a = -0.0082mm^{-1}$ , voir chapitre 7. La gamme de variation de  $\mu_a$  étant très faible, on peut retrouver un domaine de linéarité de  $\Delta A$  en fonction de  $\Delta\mu_a$ , voir Fig. 2.7. Il est supposé que le chemin optique moyen  $L$  dépend de la longueur d’onde mais ne varie pas en fonction des variations de  $\mu_a$ . Ce qui revient à dire que le chemin optique moyen ne varie pas au cours du temps. Cette hypothèse est fautive lorsque l’Eq. (2.18) est utilisée mais reste valable lorsque la forme différentielle de la loi de Beer-Lambert modifiée est utilisée, voir Eq. (2.21) [56]. En effet, les variations du coefficient d’absorption dans un tissu biologique sont très faibles, ce qui rend négligeable la variation sur du chemin optique moyen. La correction proposée par Sassaroli [56] pour l’Eq. (2.18) impose que  $L$  doit être substitué à sa moyenne calculée sur la gamme du coefficient d’absorption  $0 - \mu_a$ .

Nous avons pu voir que la forme différentielle de la loi de Beer-Lambert modifiée ne peut pas être

utilisée lorsque d'importantes variations du coefficient d'absorption sont mesurées. En plus de cette limitation, la loi de Beer-Lambert modifiée est valide lorsqu'un milieu homogène est sondé. En réalité, cette condition ne peut pas être strictement respectée. En effet, les tissus ne sont pas homogènes car ils sont généralement perfusés par des vaisseaux sanguins. La loi de Beer-Lambert introduit ainsi deux types d'erreurs de quantification [57] :

- L'effet du volume partiel introduit une sous-estimation des variations de concentration dans le tissu [58]. La loi de Beer-Lambert modifiée considère qu'un volume élémentaire de tissu est homogène. Il est en réalité perfusé de nombreux capillaires. Cette erreur de quantification est présentée en détail au paragraphe 7.5.2.
- Cross-talks entre les différents chromophores qui composent le tissu. Lorsque les concentrations de deux chromophores varient pendant la même période temporelle, une portion de variation de concentration du premier chromophore peut être considérée comme étant celle du deuxième chromophore. L'erreur de cross-talks dépend de la plage spectrale considérée ainsi que du nombre de bandes spectrales utilisées. Cette erreur de quantification est présentée en détail au paragraphe 7.5.1.

# Chapitre 3

## Détection fonctionnelle cérébrale

La détection des zones fonctionnelles rassemble un ensemble de techniques utilisées avant, pendant et après une opération de neurochirurgie et a pour but l'identification des zones fonctionnelles dans le cerveau du patient. Une zone fonctionnelle cérébrale désigne une portion du cerveau directement liée à l'exécution d'un processus cognitif comme la parole ou la motricité de la main. L'identification des zones fonctionnelles a pour objectif d'éviter tous dommages cognitifs pour le patient à la suite d'une opération de neurochirurgie. Dans ce chapitre, les différents contrastes utilisés pour l'identification des zones fonctionnelles sont tout d'abord présentés. Ensuite, les différentes techniques de représentation de l'activité cérébrale sont introduites. Pour finir, le contexte et l'approche innovante des travaux de thèse sont présentés.

### 3.1 Activité cérébrale

Les processus biologiques associés à l'activité cérébrale et mesurables en imagerie optique se regroupent en deux catégories :

1. les processus cellulaires ou intra-cellulaires
2. les processus de vascularisation

L'activité neuronale est caractérisée par la propagation d'ions et d'eau à travers la membrane du neurone introduisant un changement de potentiel de cette membrane ainsi qu'une modification des champs magnétiques et électriques. Les principaux ions concernés sont  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  et  $Ca^{2+}$ . L'activité des cellules cérébrales est également liée à une augmentation de consommation de glucose et d'oxygène.

Le cerveau étant un organe très vascularisé, une activité cérébrale locale induit une vasodilatation artérielle conduisant à une augmentation locale du volume et du flux sanguin cérébral. On peut ainsi observer des variations de concentration significatives en hémoglobine oxy et désoxygénée. L'ensemble de ces événements hémodynamiques constituent la réponse hémodynamique du tissu cortical à un stimulus physiologique, voir paragraphe 3.1.1. Avec une hausse de l'activité des cellules cérébrales, on observe une consommation en oxygène plus importante. Cette consommation peut être quantifiée par la variation de l'état d'oxydoréduction du cytochrome-c-oxydase ( $\Delta C_{oxCCO}$ ), voir paragraphe 2.3.

#### 3.1.1 Réponse hémodynamique

La réponse hémodynamique à un stimulus impulsionnel est donnée par la forme canonique de la réponse hémodynamique, voir Fig. 3.1.

La dépendance temporelle de la réponse hémodynamique impulsionnelle  $h(t)$  est modélisée par une



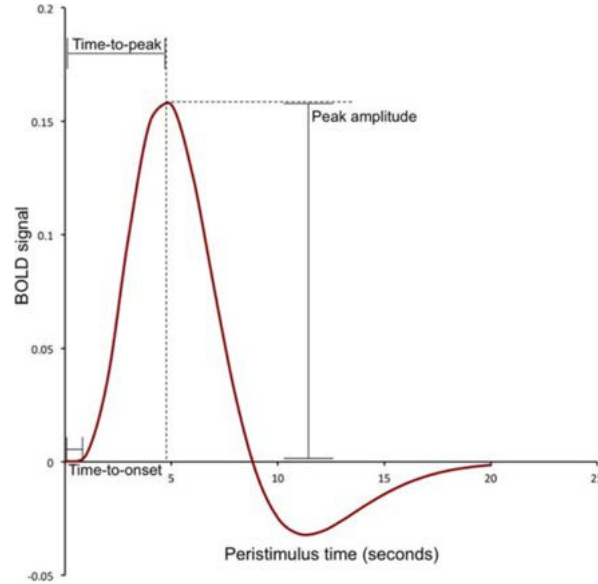


FIGURE 3.1 – Réponse hémodynamique à un stimulus impulsionnel [59] (représentée sous la forme du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependant), voir paragraphe 3.2) obtenue à partir de l’Eq. (3.1).

combinaison linéaire de deux fonctions gamma [60, 59] :

$$h(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{\alpha_i}{\tau_i^{k_i} \Gamma(k_i)} (t - \delta_i)^{k_i-1} \exp\left(-\frac{t-\delta_i}{\tau_i}\right). \quad (3.1)$$

Dans l’Eq. (3.1), le premier terme de cette somme modélise l’activation et le second terme la désactivation hémodynamique. Pour chaque terme,  $\alpha_i$  représente l’amplitude du signal,  $\delta_i$  le retard temporel.  $k_i$  et  $\tau_i$  sont deux paramètres qui déterminent respectivement la forme et l’échelle de la courbe et  $\Gamma$  représente la fonction gamma telle que :  $\Gamma(n) = (n - 1)!$ . Les paramètres de cette fonction sont calculés par ajustement des données mesurées expérimentalement par la méthode de calcul de moyennes par block [60], voir tableau 3.1.

TABLE 3.1 – Coefficients de la réponse impulsionnelle hémodynamique mesurés expérimentalement par *Hassanpour et al.* [60] sur 10 patients.

	$\alpha_1$	$\tau_1$	$k_1$	$\delta_1$	$\alpha_2$	$\tau_2$	$k_2$	$\delta_2$
Moyenne	1.2	2.5	3.2	2.6	-0.5	3.0	2.2	11.5
Écart type	0.2	0.9	0.8	1.3	0.2	0.8	0.8	2.0

La réponse hémodynamique du tissu peut être obtenue en convoluant la réponse hémodynamique impulsionnelle à la fonction représentant les événements physiologiques du patient, voir Fig. 3.2.

La forme canonique de la réponse hémodynamique impulsionnelle doit être améliorée. La réponse hémodynamique impulsionnelle représentée à la Fig. 3.1 (signal BOLD positif), survient dans les couches superficielles du cortex cérébral (0 – 1mm). Ce signal est souvent accompagné d’un signal BOLD négatif localisé plus profondément dans le cortex cérébral (1 – 2mm) [61]. Ainsi, la réponse hémodynamique impulsionnelle devrait être définie comme étant une combinaison de ces deux signaux BOLD. Ce point est plus au moins critique en imagerie optique diffuse, notamment en fonction de la longueur d’onde d’illumination utilisée. Par exemple à 450nm, la profondeur de pénétration de la lumière dans la matière grise est inférieure à 0.5mm, alors qu’à 730nm, la pénétration de la lumière dans le tissu peut être supérieure à 1cm. Cette profondeur de pénétration peut être estimée par le calcul des cartes de sensibilités, voir paragraphe 2.2.4. Dans de nombreux papiers, il est considéré que les

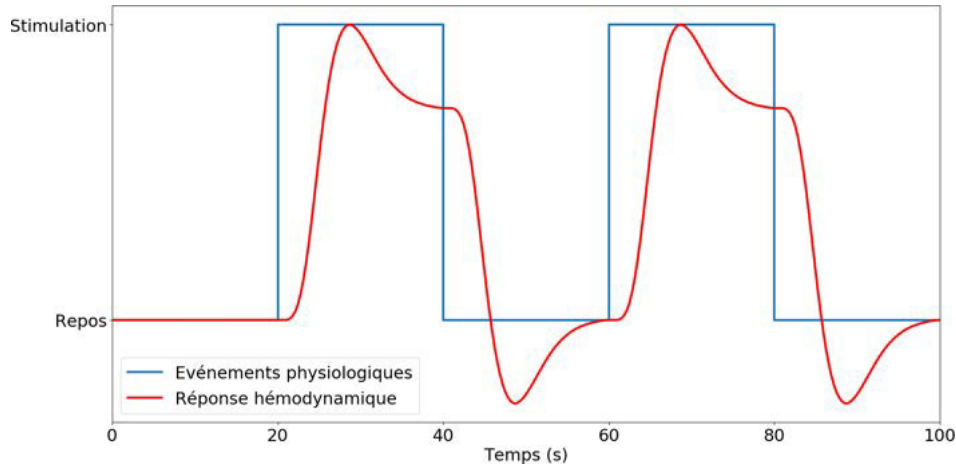


FIGURE 3.2 – Représentation de la réponse hémodynamique (en rouge) à un événement physiologique répété (en bleu).

réponses impulsionnelles en  $Hb$  et  $HbO_2$  sont opposées. Cette hypothèse est erronée, car il a été montré que ces deux réponses ont des comportements différents [62]. De plus, la réponse hémodynamique varie en fonction du tissu (matière grise ou artérioles) [62], ce qui n'est pas pris en compte dans les analyses actuelles. La réponse hémodynamique est également dépendante du patient, il a été montré que le système neurovasculaire évolue avec l'âge [59].

### 3.1.2 Réponse métabolique

La réponse de l'état d'oxydoréduction du cytochrome-c-oxydase ( $oxCCO$ , voir paragraphe 2.3) a été mesurée par *Wobst et al.* dans le cortex visuel primaire et secondaire [63]. Cette étude montre que les variations de concentration en  $oxCCO$  ( $\Delta C_{oxCCO}$ ) durant un stimulus visuel de 6 à 24s peuvent être décrites par la convolution de la fonction porte représentant l'événement physiologique à la réponse impulsionnelle métabolique  $h$  :

$$h(t) = a.t^2.\exp(-t) \quad (3.2)$$

$t$  désigne le temps et  $a$  l'amplitude caractéristique des variations de concentration d' $oxCCO$ . La réponse métabolique impulsionnelle ainsi que la courbe théorique des variations de concentration en  $oxCCO$  à la suite d'une stimulation du cortex visuel primaire de 20s sont représentées sur la Fig.3.3.

## 3.2 Mesure de l'activité cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est actuellement la technique de référence en neuroimagerie fonctionnelle. Cette technique non-invasive est majoritairement utilisée avant l'opération chirurgicale (crâne fermé). On retrouve cependant des utilisations interventionnelles (voir paragraphe 3.4) de l'IRMf dans quelques blocs opératoires. Cette technique s'appuie sur les mesures de variations du signal BOLD [64]. Le signal BOLD fait référence à une mesure indirecte de la concentration molaire de l'hémoglobine désoxygénée sans ajout d'agents de contraste exogènes. Depuis cette découverte, la technique a suscité autant d'engouements [1] que de controverses [65]. En effet, si le signal BOLD est bien représentatif de l'activité hémodynamique, il semble difficile d'établir une corrélation étroite entre ce signal et l'activité physiologique des neurones telle qu'elle peut être approchée par les méthodes de stimulation électriques (voir paragraphe suivant).

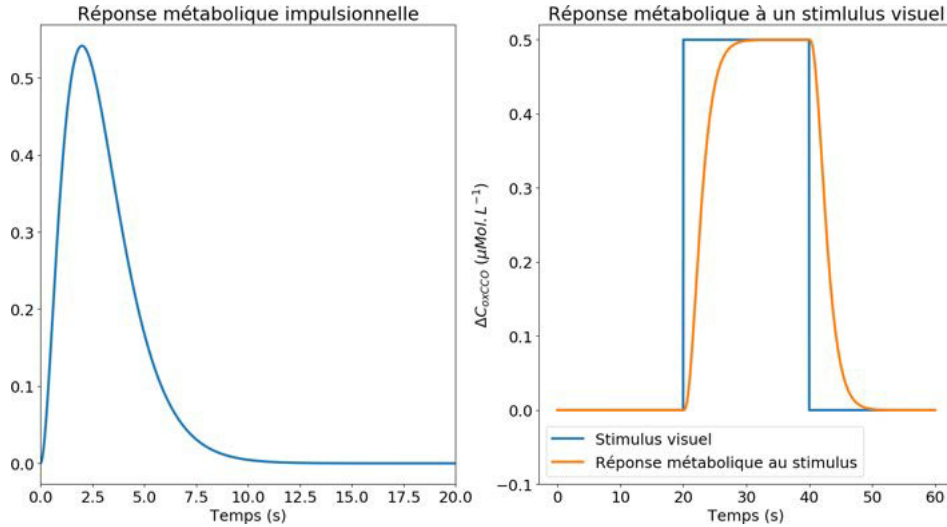


FIGURE 3.3 – Réponse métabolique impulsionnelle et courbe théorique des variations de concentration en  $oxCCO$  dans le cortex visuel à la suite d'une stimulation de 20s.

La stimulation électrique est la technique de référence pendant une opération de neurochirurgie. Cette technique s'appuie sur le passage d'un faible courant électrique (de l'ordre du  $mA$ ) à travers deux électrodes et de l'observation de réactions physiologiques ou d'interférences sur la fonction cognitive [66]. Pour les fonctions sensori-motrices, la stimulation électrique crée la fonction cognitive. Par exemple, lorsque la zone du cortex moteur associée à la main est stimulée électriquement, le patient bouge ses doigts. Lorsque la zone sensorielle est stimulée électriquement, le patient ressent des fourmillements dans sa main. Pour les fonctions cognitives "plus évoluées" comme le langage, l'arithmétique ou la représentation dans l'espace, la stimulation électrique bloque la fonction [67].

Le changement de potentiel de la membrane du neurone activé peut être quantifié pour mesurer l'activité cérébrale. C'est le cas de l'électroencéphalographie (EEG) [68] [69] ou de la magnétoencéphalographie (MEG). La tomographie à émission de positons (TEP) peut également être utilisée pour mesurer l'activité cérébrale. Cette technique repose sur le principe de la scintigraphie qui consiste à obtenir des images après l'injection d'un traceur faiblement radioactif, le flurodéoxyglucose (FDG) par voie intraveineuse. Ce traceur va se fixer sur une cible moléculaire (ici celle du glucose) qui va émettre, de façon temporaire, des rayonnements et ainsi permettre la mesure de la consommation des neurones en glucose.

La technique la plus populaire d'imagerie optique diffuse pour l'identification de zones fonctionnelles est la méthode fNIRS (functional Near InfraRed Spectroscopy). Il existe plusieurs types de dispositifs utilisant des sources d'illumination multispectrales (au moins à deux longueurs d'onde) continues [70], impulsionnelles [71] ou modulées en fréquence [72], voir paragraphe 2.3.1. Les sources et les détecteurs des dispositifs fNIRS sont placés sur un casque que l'on place sur la tête du patient. La lumière traverse la peau, le crâne et la dure-mère avant de se propager dans le cerveau. Ces dispositifs peuvent être utilisés au chevet du patient, ce qui suscite de nos jours un engouement scientifique et technologique croissant. En effet, la portabilité des dispositifs permettrait de contrôler de façon non-invasive et en continu les fonctions cognitives d'un patient.

### 3.2.1 Imagerie optique du signal intrinsèque

L'imagerie optique du signal intrinsèque [73, 74, 75] fait référence à la mesure des variations de réflectance diffuse acquises par un détecteur à la suite d'une stimulation cérébrale (variations de l'intensité lumineuse rétro-diffusée dans le tissu de l'ordre de 1%). Ces variations sont intrinsèquement

liées à la réponse hémodynamique du tissu [73, 76] ainsi qu'aux réponses métaboliques et neuronales de façon secondaires. L'imagerie optique du signal intrinsèque est l'une des techniques d'imagerie optique les plus utilisées dans un contexte interventionnel (voir paragraphe 3.4). Comme le patient a subi une craniotomie (peau, crâne et dure-mère enlevés), le signal intrinsèque peut directement être acquis à la surface du cerveau. Le signal intrinsèque peut être acquis avec une caméra scientifique à faible niveau de bruit en utilisant une seule longueur d'onde d'illumination [77, 75]. On retrouve également dans la littérature scientifique, l'utilisation de caméras hyperspectrales [78, 79]. Les variations d'intensité mesurées à la suite d'une stimulation cérébrale résultent de plusieurs événements tissulaires. Les variations du volume sanguin sont détectées pour une illumination dans le vert-jaune (entre 500 et 599nm) [80]. Les variations de concentration de l'hémoglobine désoxygénée sont plutôt détectées pour une illumination dans le rouge (entre 600 et 699nm). Entre 700 et 900nm, la lumière est peu absorbée par l'hémoglobine. Pour ces longueurs d'ondes, les variations d'intensité mesurées font référence aux variations de diffusion de la lumière [81]. Dans certaines études, une analyse spectroscopique du signal intrinsèque (voir paragraphe 2.4) est réalisée pour quantifier les variations de concentration de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée cérébrale.

Le profil temporel du signal intrinsèque est caractérisé par une brève période de décroissance survenant avant la réponse hémodynamique du tissu : l'"initial dip". Cette décroissance est causée par une extraction précoce de l'oxygène par les neurones du réseau capillaire survenant avant que le réseau vasculaire n'achemine plus d'hémoglobine oxygénée à la zone cérébrale stimulée [82]. À la suite de cette décroissance, une importante variation du signal associée à la réponse hémodynamique du tissu survient. Cette seconde variation du signal correspond au signal BOLD utilisé en IRMf [76].

Cette technique est généralement utilisée pour identifier les zones fonctionnelles cérébrales [74] mais aussi pour définir la réponse hémodynamique survenant à la suite d'une stimulation physiologique [83, 84]. Dans de nombreux papiers [78, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91], une analyse spectroscopique (voir paragraphe 2.4) du signal intrinsèque est réalisée dans le but de quantifier les variations hémodynamiques corticales.

### 3.3 Cartographie de l'activité cérébrale

La neuroimagerie fonctionnelle permet la localisation des zones fonctionnelles cérébrales. Cette technique est utilisée avant, pendant et après l'opération chirurgicale. L'IRMf préopératoire permet de contrôler la distance entre un site tumoral et une zone fonctionnelle et permet de déclencher l'opération de neurochirurgie si une tumeur est trop proche d'une zone fonctionnelle. Lors de l'opération, le neurochirurgien réalise une craniotomie, lui donnant accès au cerveau du patient et ainsi un accès à la tumeur. L'opération de craniotomie implique un changement de pression de la boîte crânienne et un affaissement du cerveau (phénomène "brain shift"). Ce phénomène génère un décalage des points de neuronavigation pouvant aller jusqu'à 3cm par rapport aux images d'IRMf [2]. Les points de neuronavigation sont donc difficilement utilisables pour l'identification des zones fonctionnelles. De plus, la taille des tumeurs peut évoluer drastiquement entre les acquisitions d'IRMf et l'opération de neurochirurgie. Cette croissance peut introduire le déplacement de zones fonctionnelles dû à la plasticité du cerveau. Ainsi, la stimulation électrique est systématiquement utilisée pour l'identification des zones fonctionnelles. Il existe cependant quelques IRMf interventionnelles directement intégrées au bloc opératoire permettant de s'affranchir des problèmes liés au brain shift et liés à la croissance de la tumeur. L'identification des zones fonctionnelles pendant l'opération a pour but d'aider le chirurgien en lui indiquant les zones corticales associées à des fonctions cognitives. L'objectif est d'éviter tous dommages cognitifs pour le patient à la suite de l'opération. Une distance d'1cm entre la zone fonctionnelle et le tissu réséqué est généralement respectée [92]. Les dispositifs optiques étant non-invasifs et permettant l'acquisition d'images à large champ de vision représentent un complément idéal à la stimulation électrique. Ils ne sont pour l'instant utilisés que dans un contexte de recherche académique à des fins cliniques. Dans la littérature scientifique, plusieurs types de cartographie de l'activité cérébrale sont utilisés.

### 3.3.1 Représentation quantitative

Une cartographie quantitative fait référence à la cartographie à l'échelle du pixel dans le cas de l'utilisation de caméras, ou à l'échelle du voxel dans le cas d'acquisitions tomographiques de paramètres optiques ( $\mu_a$ ,  $\mu_s$  ...) [54], de concentrations molaires ou de variations de concentration molaire des chromophores du tissu. Ce type de représentation est utilisé lorsque les données sont acquises à l'aide d'un dispositif fNIRS (voir Fig. 3.4) ou en optique du signal intrinsèque (voir Fig. 3.5).

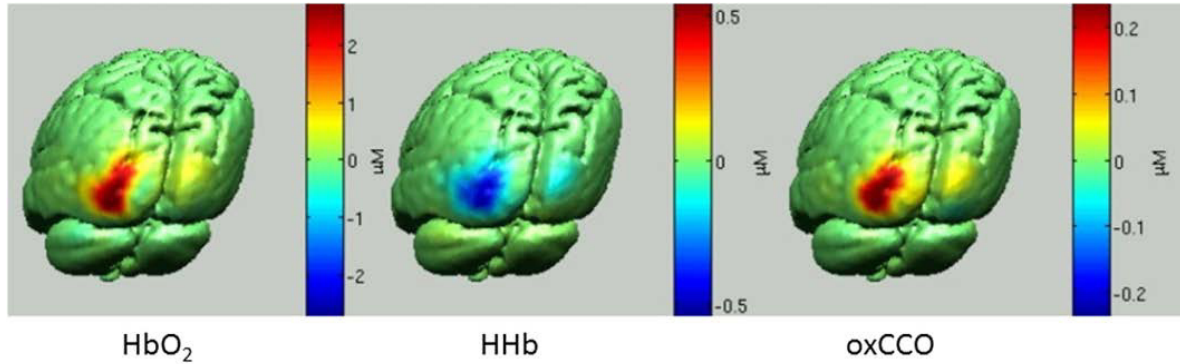


FIGURE 3.4 – Cartographies quantitatives de l'activité cérébrale obtenues avec un dispositif fNIRS [93]. Les variations de concentration molaire en  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  moyennées pendant la période d'activation du patient (stimulation visuelle) sont affichées pour chaque voxel. Les variations de concentration sont calculées par rapport à un état de référence (repos du patient).

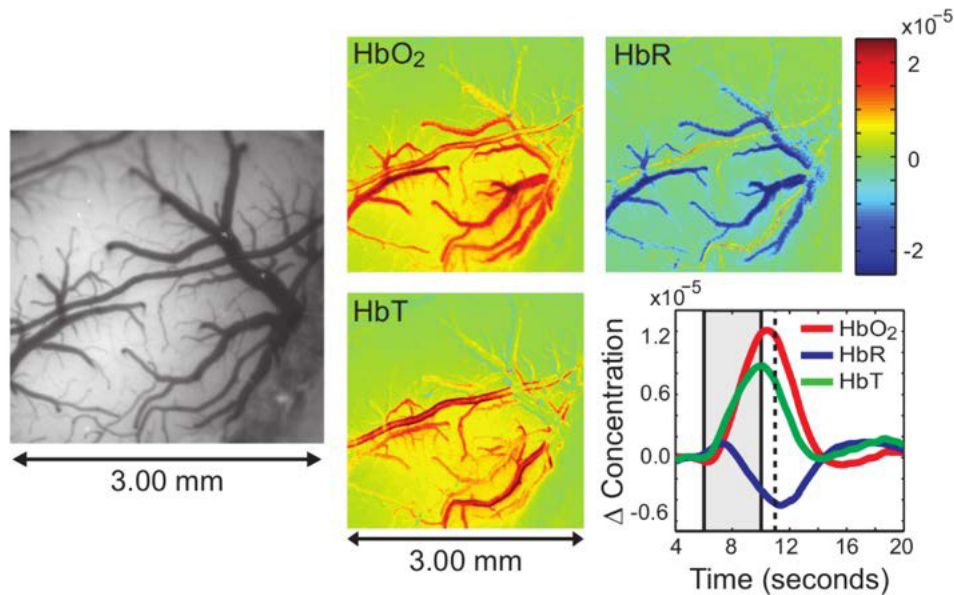


FIGURE 3.5 – Cartographies quantitatives de l'activité cérébrale obtenues avec une caméra monochrome et une illumination séquentielle ( $470nm$  et  $530nm$ ) à la suite d'une stimulation électrique du cortex sensorimoteur d'un rat [86]. À gauche, l'image en niveau de gris du cortex somatosensory du rat est représentée. Les variations de concentration en  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $Hb_T$  sont représentées à l'instant  $t = 11s$  (ligne discontinue sur le graphique en bas à droite). Le graphique en bas à droite représente les variations de concentration moyennées sur tout le champ de vue de la caméra. Les variations de concentration sont calculées par rapport à l'état de référence  $t = 0s$ .

### 3.3.2 Représentation semi-quantitative

Une cartographie semi-quantitative fait référence à la cartographie relative d'une mesure physique. On retrouve principalement ce type de cartographie en imagerie optique du signal intrinsèque où la réflectance diffuse acquise par une caméra est représentée par rapport à un état de référence [73, 74, 94, 95, 96]. Un exemple est donné sur la Fig. 3.6. Lorsqu'une analyse spectroscopique du signal intrinsèque est réalisée, les variations de concentration relatives (normalisées par rapport à la variation de concentration maximale mesurée) peuvent être tracées [78, 85], voir Fig. 3.7.

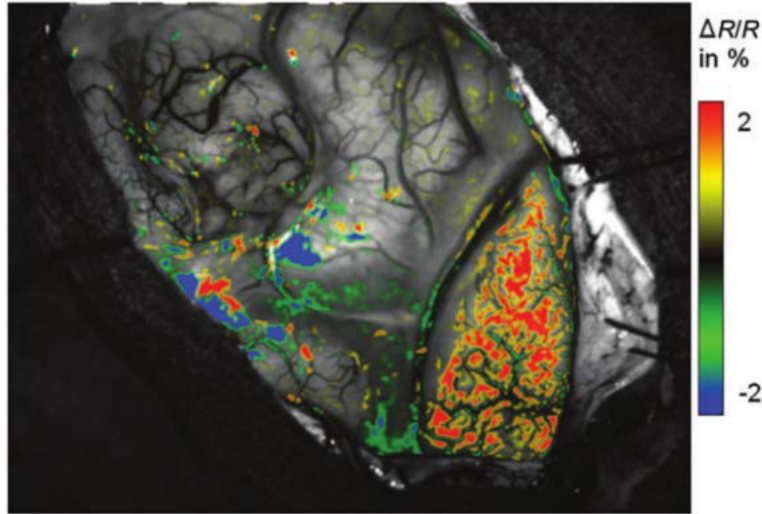


FIGURE 3.6 – Cartographie semi-quantitative de l'activité corticale à la suite de la stimulation électrique du nerf médian du patient [95]. Une caméra monochrome et une illumination à  $568nm$  est utilisée. La carte d'activation relative est exprimée en pourcentage pour chaque pixel :  $(\overline{I_A} - \overline{I_R})/\overline{I_R}$  (avec  $\overline{I_A}$  l'image moyennée pendant la période d'activation et  $\overline{I_R}$  l'image moyennée pendant la période de repos).

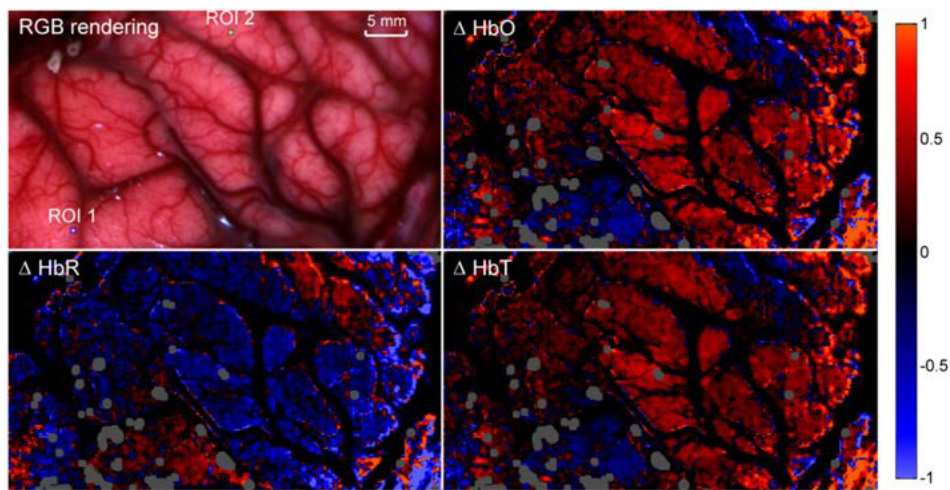


FIGURE 3.7 – Cartographie semi-quantitative des variations de concentration de l'hémoglobine corticale durant une crise d'épilepsie d'un patient [78]. Les variations de concentration sont affichées pour un temps donné et sont calculées par rapport à l'état de référence (patient au repos).

### 3.3.3 Représentation statistique paramétrique

La cartographie statistique paramétrique de l'activité corticale permet la définition d'un indicateur binaire de l'activité corticale. Cette représentation est privilégiée par les praticiens hospitaliers car les zones fonctionnelles peuvent être directement et clairement identifiées sur le volume de données, voir Fig. 3.8-E.

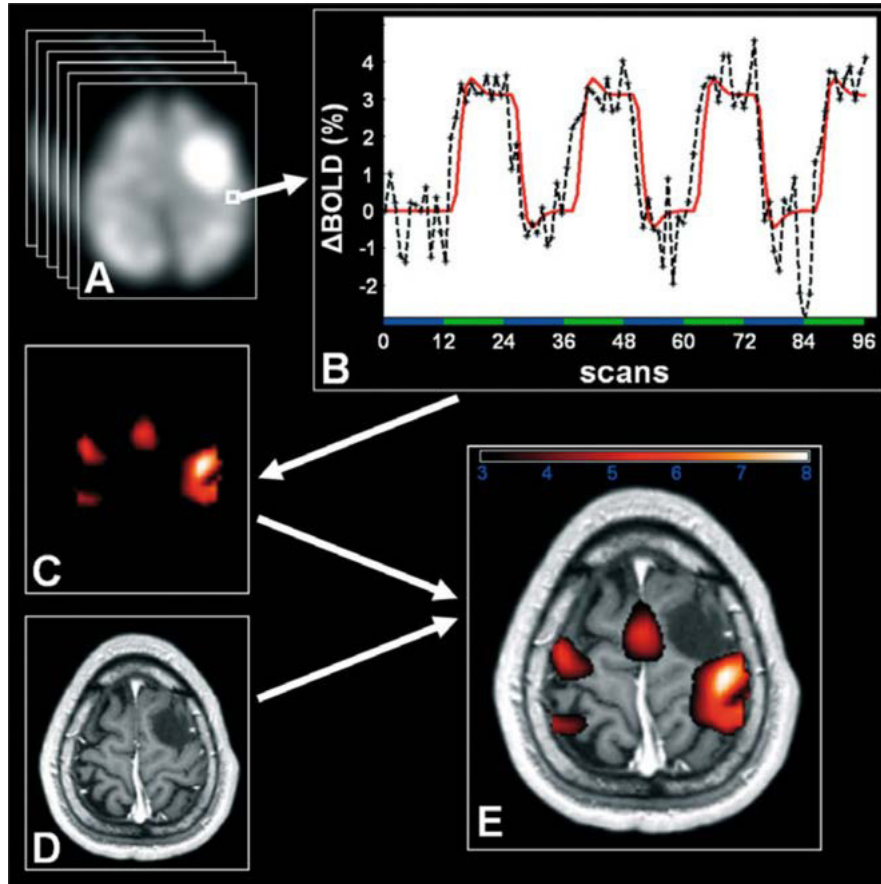


FIGURE 3.8 – Cartographie statistique paramétrique de l'activité corticale [67]. A - Volume de données *IRMf* (séquence  $T2^* - W1 GRE - EPI$ ). B - Signal acquis (pointillés) et signal théorique (convolution de la fonction créneau représentant le paradigme expérimental (voir paragraphe 3.1.1) avec la forme canonique de la réponse hémodynamique (voir paragraphe 3.1.1)). C - Cartographie statistique paramétrique de l'activation corticale (SPM [97]) D - Volume anatomique E - Cartographie fonctionnelle statistique

Par opposition, les cartographies quantitatives produites en imagerie des signaux intrinsèques offrent de forts contrastes au niveau des vaisseaux sanguins, qui sont directement liés à la perfusion des zones cérébrales fonctionnelles. Ceci rend les zones fonctionnelles cérébrales plus difficilement identifiables, voir Fig. 3.5. De plus, il est difficile de définir un seuil dans les valeurs délivrées par les représentations quantitatives et semi-quantitatives permettant de définir l'activation corticale pour chaque pixel/voxel sondé.

La technique de référence pour la cartographie statistique de l'activité corticale repose sur la méthode *SPM* (Statistical Parametric Mapping) introduite par Karl Friston [97] pour le traitement de données *IRMf*. La technique *SPM* est désormais utilisée pour le traitement de données *IRMf*, EEG, MEG, TEP et a également été adaptée aux données *fNIRS* [60, 98]. Pour le traitement des données



fNIRS, la différence avec la technique *SPM* classique repose sur le type de données utilisées en entrée de l'analyse. Pour le traitement de données IRMf, le signal BOLD est analysé. Pour le traitement de données fNIRS, les profils temporels de variations de concentration de l'hémoglobine sont étudiés ( $\Delta C_{Hb}$  ou  $\Delta C_{HbO_2}$  ou  $\Delta C_{HbT}$  [60, 98]).

La technique *SPM* utilisée en IRMf ou en fNIRS est schématisée sur la Fig. 3.8. Un volume de données est acquis de façon périodique (A). Durant cette acquisition le patient exécute une activité physiologique répétée, entrecoupée de périodes de repos. Les périodes de repos sont représentées en bleu et les périodes d'activité en vert, voir l'image (B). À la fin de l'acquisition des données, le signal BOLD dépendant du temps peut être mesuré pour chaque voxel (voir signal en pointillé sur l'image B). Dans le cas de données fNIRS, des profils temporels de  $\Delta C_{Hb}$ ,  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{HbT}$  sont obtenus. La courbe rouge de l'image B est définie par la convolution de la réponse hémodynamique impulsionnelle avec la fonction représentant le paradigme expérimental (alternance du repos et de l'activité). Cette courbe représente la réponse hémodynamique théorique d'un voxel associée à une zone fonctionnelle activée. L'association des signaux mesurés à la réponse théorique est exprimée par le modèle linéaire général. Ces paramètres permettent la définition d'un volume de statistiques  $t$  pour chaque voxel et ainsi d'une probabilité de rejet de l'hypothèse nulle (pas d'activation). Le volume de probabilité est ensuite seuillé (image (C)) et affiché sur le volume anatomique permettant l'identification des zones fonctionnelles (image (E)).

### 3.3.3.1 Modèle linéaire général

L'association des signaux mesurés à la réponse théorique est exprimée par le modèle linéaire général :

$$Y = X\beta + e. \quad (3.3)$$

$Y$  désigne la matrice des données mesurées de dimension  $T \times N$  (avec  $T$  le nombre d'acquisitions temporelles et  $N$  le nombre de voxels). Pour des données d'IRMf,  $Y$  est constituée du signal BOLD temporel mesuré pour chaque voxel. Pour des données de fNIRS,  $Y$  est constituée des profils temporels de variations de concentration de  $HbO_2$  ou  $Hb$  ou  $HbT$ . Ainsi la relation hémodynamique entre  $HbO_2$  et  $Hb$  n'est pas considérée dans le modèle linéaire général.  $X$  est la matrice de design de dimension  $T \times S$ .  $S$  désigne le nombre de conditions physiologiques du patient (par exemple repos et activation).  $X$  contient la réponse théorique pour chaque condition (valeurs nulles pour le repos et courbe rouge de l'image B pour l'activation).  $\beta$  est une matrice de dimension  $S \times N$  contenant les paramètres du modèle linéaire général traduisant l'association pour chaque voxel aux conditions physiologiques exprimées dans la matrice de design. Finalement  $e$  est une matrice de dimension  $T \times N$  représentant les erreurs du modèle. Les valeurs de  $e$  sont supposées être des erreurs indépendantes constituées de bruit Gaussien de moyenne nulle et de matrice de variance  $\sum_e = \sigma^2 \times I$  ( $\sigma^2$  est la variance dans l'erreur  $e$  et  $I$  la matrice identité). Sous ces hypothèses, la matrice de paramètre  $\beta$  peut être estimée par le théorème de Gauss-Markov :

$$\beta = (X^t X)^{-1} X^t Y. \quad (3.4)$$

$^t$  désigne l'opérateur de transposition et  $X^{-1}$  la matrice pseudo-inverse de  $X$  obtenue par décomposition en valeurs singulières. La variable  $t_{stat}$  de dimension  $N \times 1$  représente la matrice de statistiques  $t$  pour le test de l'hypothèse nulle (pas d'activation) :

$$t_{stat} = \frac{c^t \beta}{\sqrt{\sigma^2 c^t (X^t X)^{-1} c}}. \quad (3.5)$$

Dans cette équation,  $c$  désigne le vecteur de contraste permettant l'extraction des paramètres de la matrice  $\beta$  liés à l'une des conditions physiologiques du patient (une condition parmi les  $S$  conditions définies dans la matrice de design). Par exemple, si deux conditions ont été modélisées (repos et activité),  $c = [1 \ 0]$  permet d'extraire les paramètres liés au repos et  $c = [0 \ 1]$  permet d'extraire les paramètres liés à l'activation du patient. Cette matrice de statistiques  $t$  a pour but le calcul d'inférences statistiques, c'est-à-dire l'association ou non d'un voxel à une zone fonctionnelle cérébrale stimulée. La



matrice représentative des erreurs du modèle  $e$  intervient lors du calcul de la largeur à mi-hauteur du noyau Gaussien utilisé par la théorie des champs aléatoires Gaussiens, voir Eq. (3.8).

### 3.3.3.2 Le problème des comparaisons statistiques multiples

Le test de Student permet d'obtenir la probabilité ( $p_{value}$ ) d'association de chaque voxel à l'hypothèse nulle (pas d'activation). Le but est d'identifier les voxels rejetant de façon significative cette hypothèse nulle afin de les associer à une zone fonctionnelle activée. Cette identification se fait par un seuillage de la  $p_{value}$ . Nous sommes ici dans un problème de comparaisons multiples, c'est-à-dire que  $N$  comparaisons statistiques sont réalisées.

La méthode de comparaison multiple la plus répandue est la correction de Bonferroni. Cela revient à tester si l'hypothèse nulle peut être rejetée à un seuil de significativité de  $p_{value} < \alpha/N$  ( $\alpha$  est généralement choisi à  $0.05 = 5\%$ ). Le nombre de comparaisons étant très important, le seuil de significativité statistique devient ainsi très faible. Par exemple pour un volume constitué de  $10^5$  voxels et pour  $\alpha = 0.05$ , le seuil de significativité statistique est égal à  $0.0000005$ , ce qui limite drastiquement la capacité de rejet de l'hypothèse nulle.

Il existe plusieurs méthodes moins restrictives que la méthode de Bonferroni. On peut par exemple citer la procédure d'Hochberg :

- Arrangement des  $p_{value}$  en ordre croissant.
- Pour un seuil de significativité  $\alpha$  donné, définir le plus grand indice  $k$  ( $k \in [1; N]$ ) tel que  $p_{value}(k) \leq \frac{\alpha}{N-k+1}$ .
- L'hypothèse nulle est rejetée pour les indices  $i \in [1; k]$ .

En IRMf, la théorie des champs aléatoires ("Random Field Theory") est la méthode la plus utilisée pour la définition d'un seuil de significativité statistique [99, 100]. On retrouve également son utilisation pour le traitement de données fNIRS [60]. Plusieurs étapes sont réalisées. Premièrement l'image de statistiques  $t$  (voir Eq. (3.5)) est préalablement reconstruite dans les trois dimensions du volume initial et convertie en statistiques  $z$ . Cette image est ensuite lissée par convolution à l'aide d'un noyau Gaussien. La largeur à mi-hauteur du noyau Gaussien permet de déterminer le nombre de *resels* ("resolution elements") qui est une notion introduite par *Worsley et al.* [101]. Dans le cas d'une image constituée de  $100 \times 100$  pixels ayant été convoluée par un noyau Gaussien de largeur à mi-hauteur de  $10 \times 10$  pixels, le nombre de *resels* est égal à  $10 \times 10 = 100$ . La théorie des champs aléatoires permet de calculer la *caractéristique d'Euler* ( $EC$ ) en fonction un seuil statistique donné (seuil de l'image de statistique  $z$  lissée). L' $EC$  représente une propriété d'une image seuillée. Afin d'illustrer la théorie des champs aléatoires, un exemple est donné pour une image de statistiques  $z$  de  $100 \times 100$  pixels dont les scores  $z$  sont uniformément répartis selon une distribution normale de moyenne nulle et de variance égale à 1, voir Fig. 3.9 (a).

L'image de score  $z$  est ensuite convoluée à un noyau Gaussien de largeur à mi-hauteur de  $10 \times 10$  pixels, voir Fig. 3.9 (b). Le nombre de *resels* est donc égal à  $10 \times 10 = 100$ . Sur les images (c) et (d) de la Fig. 3.9, l'image (b) est seuillée à deux seuils  $Z_{th}$  différents. Par exemple, pour l'image (c), l'image (b) est seuillée à la valeur  $Z_{th} = 2$ , c'est-à-dire que toutes les valeurs de l'image inférieures à 2 deviennent nulles, celles supérieures à 2 deviennent égales à 1. L' $EC$  correspond à l'estimation du nombre de clusters obtenus (assemblage de pixels) après seuillage de l'image à la valeur  $Z_{th}$ . La théorie des champs aléatoires stipule que pour des seuils élevés, la probabilité que  $EC \geq 1$  (c'est-à-dire qu'au moins un cluster soit détecté) est approximativement égale à  $E[EC]$  (moyenne de  $EC$ ). Pour un volume de statistique  $z$  à  $D$  dimensions lissé par un noyau Gaussien et composé de  $r_{tot}$  *resels*, la moyenne de l' $EC$  pour un seuillage  $Z_{th}$  est égale à :

$$E[EC] = (2\pi)^{-(D+1)/2} (4 \ln(2))^{D/2} r_{tot} Z_{th} \exp(-Z_{th}^2/2). \quad (3.6)$$

Les valeurs de l' $EC$  attendues pour une image à deux dimensions comportant 100 *resels* avec des seuils  $Z_{th}$  variant de 0 à 5 sont représentées sur la Fig. 3.10.

On peut voir que la moyenne de l' $EC$  permet une bonne prédiction des clusters des images 3.9 (c) et (d) après seuillage de l'image (b). En effet, pour un seuil  $Z_{th} = 2$ , cinq clusters sont détectés sur

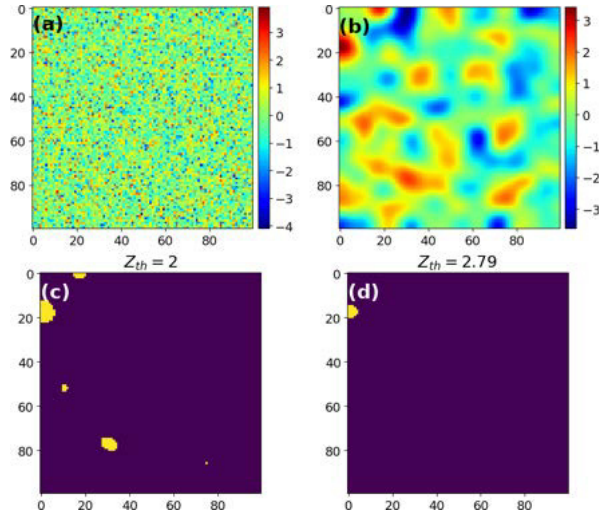


FIGURE 3.9 – (a) - Simulation d'une image de  $100 \times 100$  pixels de score  $z$  uniformément répartis selon la distribution normale de moyenne nulle et de variance 1. (b) - Image lissée avec un noyau Gaussien de largeur à mi-hauteur de  $10 \times 10$  pixels. (c) - Seuillage à  $Z_{th} = 2$  de l'image (b). (d) - Seuillage à  $Z_{th} = 2.79$  de l'image (b).

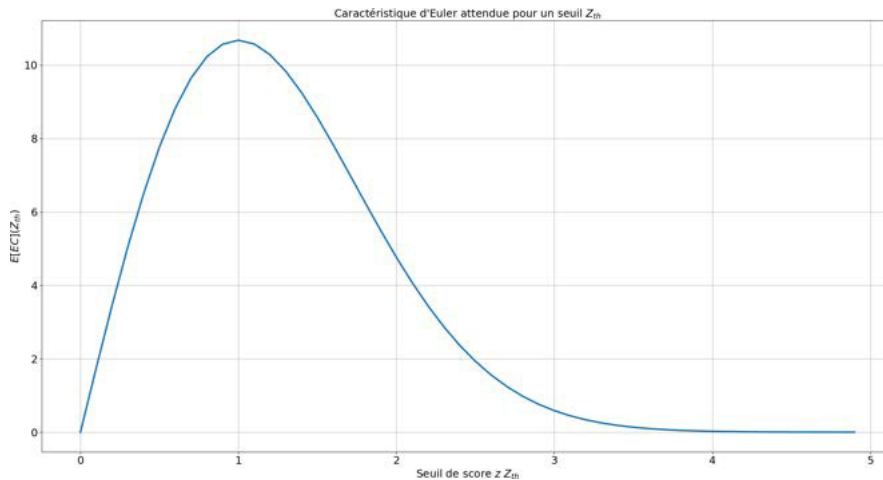


FIGURE 3.10 – Caractéristique d'Euler attendue pour une image de statistique  $z$  à deux dimensions comportant 100 resels avec des seuils  $Z_{th}$  variant de 0 à 5.

l'image (c) et  $E[EC](2) = 4.76$ . De même pour un seuil  $Z_{th} = 2.79$ , un cluster est détecté sur l'image (d) et  $E[EC](2.79) = 1$ .

Lorsque l'on souhaite appliquer cette méthode statistique à la matrice de statistiques  $t$  obtenue à l'Eq. (3.5), cette matrice doit être convertie en scores  $z$  ( $z = (t - 50)/10$ ). En pratique, on souhaite déterminer le seuil  $Z_{th}$  tel que  $E[EC] = 0.05$ , ou autrement dit, la probabilité d'identifier au moins un cluster (zone fonctionnelle) dans notre image de statistiques  $z$  telle que l'hypothèse nulle (pas d'activité) soit rejetée à 5% de significativité statistique. Cela revient à dire que la probabilité de détection de ce cluster est de 5% due à la chance. Pour plus d'informations, *Brett et al.* donnent une explication détaillée et illustrée de la théorie des champs aléatoires [102].

Le seuil de significativité statistique délivré par la théorie des champs aléatoires ne dépend que du paramètre  $r_{tot}$ , soit le nombre de *resels* présent dans l'image de statistiques  $t$ .  $r_{tot}$  dépend de la largeur à mi-hauteur ( $FWHM$ ) du noyau Gaussien utilisé pour le lissage et du volume  $V$  (ou surface) de l'image de statistiques  $t$  :

$$r_{tot} = \frac{V}{FWHM^D}, \quad (3.7)$$

avec  $D$  le nombre de dimensions de l'image de statistiques  $t$ . Le paramètre  $FWHM$  est généralement estimé pour chaque voxel :

$$FWHM = (4 \log(2))^{1/2} |\hat{u}^t \hat{u}|^{-1/(2D)}, \quad (3.8)$$

avec  $\hat{u}$  la dérivée spatiale selon les  $D$  dimensions de l'image de statistiques  $t$  du vecteur  $u = e/(e^t)^{1/2}$  ( $e$  est le résidu pour un voxel donné tel que :  $e = Y - X\beta$ , voir Eq. (3.3)).

### 3.4 Contexte interventionnel des travaux de thèse

L'imagerie interventionnelle fait référence à l'acquisition et/ou au traitement de données pendant une opération au bloc opératoire. L'opération chirurgicale commence dès que le patient entre au bloc opératoire et se termine dès qu'il en ressort. Sur la Fig. 3.11, le schéma d'un bloc opératoire est donné.

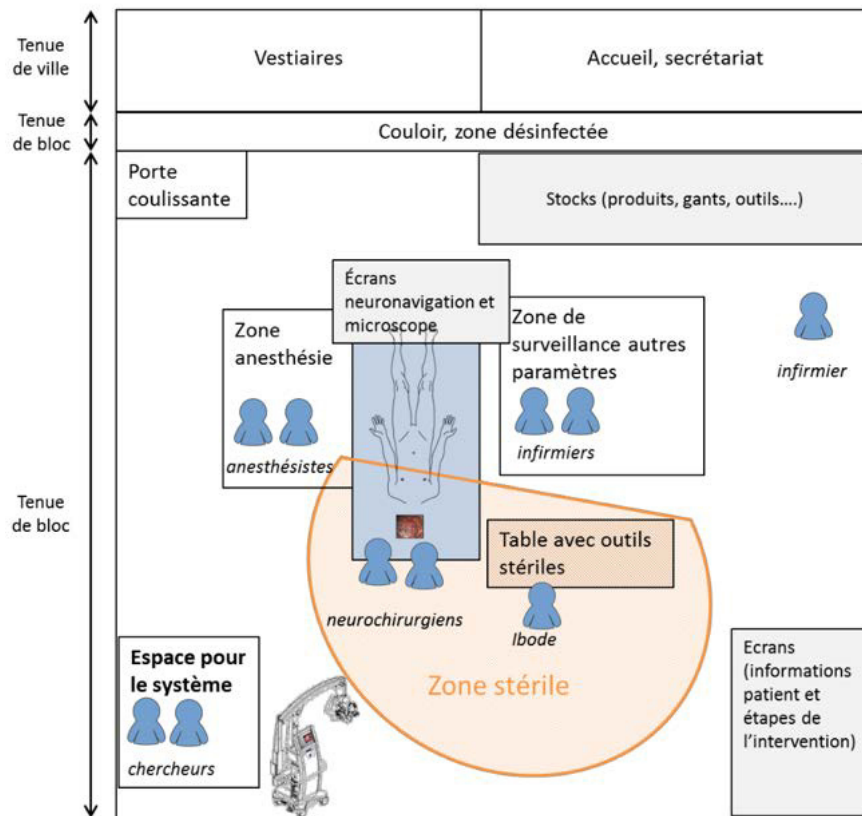


FIGURE 3.11 – Schéma du bloc opératoire. En orange, la zone stérile, en bleu les personnes présentes, en gris les zones occupées par des outils (microscope opératoire, écrans, système de neuronavigation ...) [48]

Sur le schéma, deux zones sont indiquées : une zone stérile (hachurée en orange) et une zone propre (zone non hachurée). La zone stérile est réservée uniquement aux chirurgiens et aux infirmiers de blocs. Les dispositifs de détection comme le microscope chirurgical ou le neurostimulateur sont situés à la fois dans les zones stériles et propres.

Comme nous l'avons mentionné dans le paragraphe 3.3, l'IRMf est le dispositif de référence pré-opératoire pour l'identification des zones fonctionnelles. Cependant, pendant une opération de neurochirurgie, le patient est allongé sur la table d'opération et a subi une craniotomie (peau, os crânien et dure-mère enlevés). Il peut être réveillé et sous anesthésie dans le cas d'une opération de chirurgie éveillée ou endormi sous anesthésie générale. L'opération de craniotomie implique un changement de pression de la boîte crânienne et un affaissement du cerveau (phénomène "brain shift"). Ce phénomène génère un décalage des points de neuronavigation pouvant aller jusqu'à  $3cm$  par rapport aux images d'IRMf [2]. Les points de neuronavigation sont donc difficilement utilisables pour l'identification des zones fonctionnelles. Afin de palier à ce problème, l'IRMf peut être utilisée directement au bloc opératoire, ce qui reste cependant encore très rare. Ainsi, la stimulation électrique est systématiquement utilisée pendant une opération de neurochirurgie. De plus, la stimulation électrique est désignée comme l'outil peropératoire de référence pour l'identification des zones fonctionnelles. En effet, *Roux et al.*[103] ont démontré que les zones fonctionnelles associées au langage détectées par IRMf ne sont pas parfaitement corrélées avec celles obtenues par stimulation électrique. Les conclusions de cette étude indiquent que l'IRMf ne doit pas être utilisée sans la stimulation électrique pour une chirurgie du cortex associé au langage.

Cependant, la stimulation électrique est soumise à plusieurs limitations. Bien que l'identification des zones fonctionnelles est instantanée, l'identification est ponctuelle et est réalisée avec une faible résolution ( $\approx 5mm$  [104] définie par la distance entre les deux électrodes du neurostimulateur). De plus, la stimulation électrique du cortex cérébral peut provoquer des crises d'épilepsie chez le patient. Afin de répondre aux problématiques et compléter les mesures de la stimulation électrique, nous proposons d'utiliser l'image optique spectrale pour identifier les zones fonctionnelles pendant une opération de neurochirurgie. L'objectif est d'analyser les variations de l'absorbance de la lumière induite par les variations de concentration des principaux chromophores associés à l'activité cérébrale (l'hémoglobine et le cytochrome-c-oxidase). Les zones fonctionnelles cérébrales sont ensuite identifiées par le biais de cartographies binaires obtenues par comparaisons statistiques multiples. Plusieurs tests statistiques ont été utilisés :

- Test de la force d'associativité linéaire entre les profils temporels de variations de concentration de l'hémodynamique cérébrale mesurés avec les profils temporels théoriques décrivant la réponse hémodynamique à un stimulus physiologique
- Comparaisons des valeurs de variations de concentration de  $Hb$ ,  $HbO_2$  et  $oxCCO$  à des valeurs théoriques

Dans le cadre de cette étude, des acquisitions ont été réalisées sur trois patients au centre neurologique Pierre Wertheimer de Bron. Les trois patients étaient atteints de gliomes de bas grades proches du cortex moteur. Les études ont été approuvées par le comité éthique des hôpitaux de Lyon et les patients ont donné leurs consentements. La stimulation électrique a été réalisée grâce à une sonde bipolaire dont les électrodes sont espacées de  $5mm$  (stimulateur Nimbus Medtronic). Un courant biphasique (fréquence de pulsation :  $60Hz$ , durée d'impulsion  $1ms$ ) circule entre les deux électrodes. L'intensité de la pulsation varie pendant l'opération. Au début, une intensité de  $1mA$  est utilisée pour augmenter progressivement jusqu'à  $10mA$  sous anesthésie générale et  $6mA$  sous anesthésie en condition éveillée. Les acquisitions optiques (vidéos) ont été réalisées avant l'identification fonctionnelle par stimulation électrique. Les cartographies préopératoires d'IRMf (représentations statistiques) ont été récupérées pour un patient. Plusieurs vidéos ont été acquises pour chaque patient avant l'opération de résection de tumeur. Les détails des acquisitions sont donnés dans le tableau 3.2 et les détails relatifs à l'instrumentation sont donnés au paragraphe 5.1.

TABLE 3.2 – Détails sur les patients et les acquisitions.

Patient	Vidéo	Type de stimulus	Acquisition		
			Répétition du stimulus	Durée des états stimulés et du repos	Hémisphère
1	Vidéo 1	Mouvements de la main droite réalisés par le patient	1	30s	Gauche
	Vidéo 2	Mouvements de la main gauche réalisés par le patient	1	30s	
2	Vidéo 3	Mouvement de la main gauche réalisés par une personne extérieure	1	30s	Droit
	Vidéo 4	Caresses de la main gauche réalisées par une personne extérieure	1	30s	
3	Vidéo 5	Mouvements de la main gauche réalisés par le patient	2	20s	Droit

## Chapitre 4

# Détection de pathologies en exploration endoscopique

Ce chapitre a pour objectif d'établir une brève présentation des anomalies tissulaires et des outils de diagnostic et de détection utilisés en exploration endoscopique. Tout d'abord, le contraste mesuré en imagerie optique diffuse pour la détection et/ou la caractérisation de tumeurs colorectales sera présenté. Les différents dispositifs endoscopiques en imagerie optique diffuse ainsi que les différentes techniques de détection et de caractérisation de lésions tissulaires sont ensuite exposés. Pour finir, l'approche innovante des travaux de thèse sera décrite.

### 4.1 Pathologies tissulaires

#### 4.1.1 Tumeurs

La tumeur désigne une grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne). Les tumeurs bénignes (comme par exemple les grains de beauté, les verrues ...) se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins.

Les tumeurs malignes (cancer) surviennent suite à des altérations génétiques provoquées ou favorisées par des agressions externes de notre environnement, voir Fig. 4.1. L'exemple le plus parlant est la fumée de cigarette provoquant le cancer du poumon. Les tumeurs ont tendance à envahir les tissus voisins et à migrer dans d'autres parties du corps, produisant des métastases, voir Fig. 4.1.

Une métastase est formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées. Les métastases se développent de préférence dans les poumons, le foie, les os, le cerveau. Ce n'est pas un autre cancer, mais le cancer initial qui s'est propagé. Par exemple, une métastase d'un cancer du sein installée sur un poumon est une tumeur constituée de cellules de sein ; ce n'est pas un cancer du poumon. Le risque de développer des métastases dépend des particularités de la première tumeur.

Les différents types de cancers peuvent être classés en quatre grandes catégories :

- Les cancers solides. Les tumeurs solides peuvent se développer dans n'importe quel tissu et représentent 90% des cancers humains. Parmi les tumeurs solides, les carcinomes concernent la peau, les muqueuses, glandes ... et les sarcomes les os, les cartilages ...
- Les cancers sanguins comprenant les leucémies (cancer du sang et de la moelle osseuse) et les lymphomes (cancer du système lymphatique)
- Les cancers métastatiques.
- Les cancers secondaires provoqués par certains traitements anti-cancer.

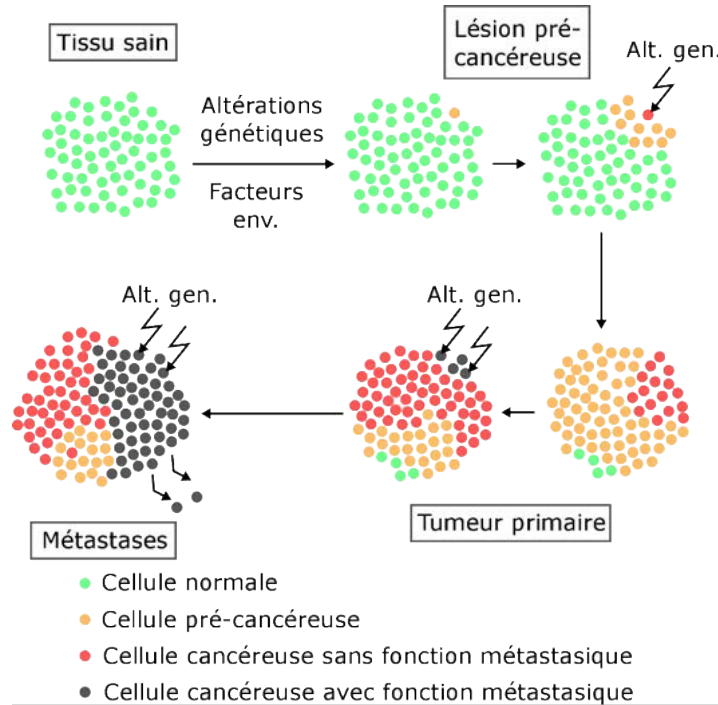


FIGURE 4.1 – Figure tirée des travaux de thèse de *Hugo Dorez* [105]. Schéma représentant la prolifération de cellules tumorales provoquée par des altérations génétiques cellulaires.

#### 4.1.1.1 Cancer colorectal

Les cancers colorectaux désignent les formes de cancers localisés dans le côlon ou le rectum. Ces cancers se développent lentement sur une période s'étalant de 10 à 20 ans [105] à partir de lésions non-cancéreuses de la muqueuse de la paroi colique, appelées polypes. Les polypes peuvent être bénins ou malins, voir Fig. 4.2. Les polypes apparaissent suite à une hyperprolifération cellulaire (inflammation) de la muqueuse colique. Les polypes peuvent ensuite évoluer en lésions malignes appelées adénocarcinomes. L'adénocarcinome peut évoluer en cancer invasif, infiltrant les différentes couches de la paroi colique jusqu'à atteindre le réseau lymphatique, ce qui diminue grandement le pronostic vital du patient (dissémination des cellules cancéreuses dans le reste de l'organisme).

#### 4.1.2 Oxygène et tissus pathologiques

Il a été montré que certaines zones des tumeurs solides sont hypoxiques [106] (zones à très faibles concentrations en oxygène). Ces zones entourent généralement les zones nécrosées. L'oxygène étant transporté par l'hémoglobine dans les tissus biologiques, les tumeurs peuvent être identifiées par une mesure de concentration de l'hémoglobine. *Vaupel et al.* [107] indiquent que les carcinomes récoltés pour plusieurs tissus (cancer du sein, carcinomes de la tête et de la nuque, cancer de l'utérus) contiennent en moyenne une concentration d'hémoglobine totale de  $2.17\text{mMol.L}^{-1}$  pour les femmes et de  $2.32\text{mMol.L}^{-1}$  pour les hommes. La pression de l'oxygène dans le sang ( $PO_2$ ) varie selon les tissus entre 5 et  $10\text{mmHg}$ , ce qui représente approximativement une saturation en oxygène tissulaire ( $SatO_2$ ) comprise entre 6 et 10% [108]. Sur la Fig. 4.3, un schéma illustre les différences entre le réseau vasculaire d'un tissu sain et d'un tissu tumoral.

Les tumeurs contiennent des régions hypoxiques et nécrosées car le réseau vasculaire du tissu ne peut pas acheminer l'oxygène et les nutriments nécessaires au bon fonctionnement des cellules. On peut voir sur la Fig. 4.3 (a) que les vaisseaux sanguins du réseau vasculaire d'un tissu sain sont proches les uns des autres de façon à garantir un approvisionnement adéquat aux cellules. Lorsqu'une tumeur est

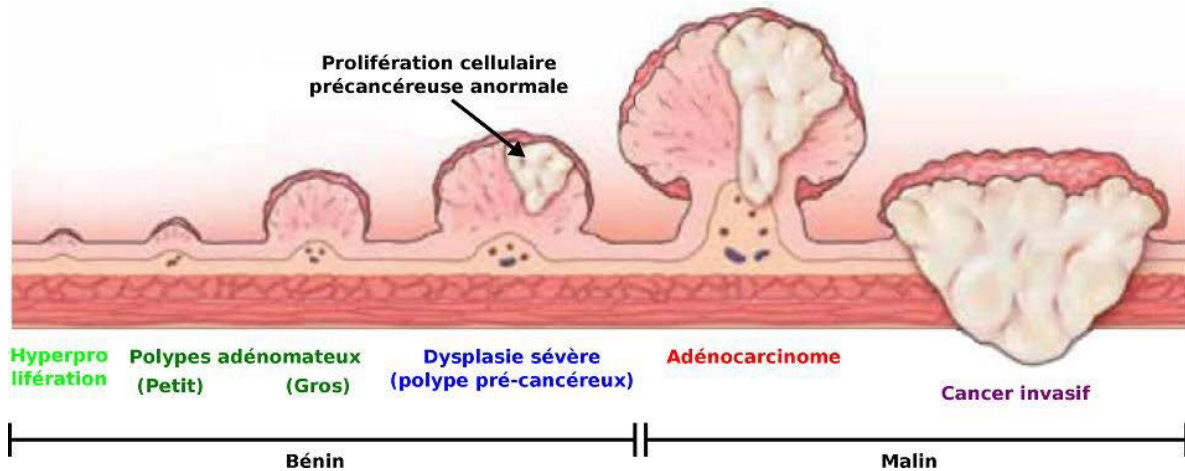


FIGURE 4.2 – Figure tirée des travaux de thèse de *Hugo Dorez* [105]. Illustration du développement des lésions cancéreuses de la paroi colique. Une hyperprolifération cellulaire (inflammation) de la muqueuse colique peut évoluer en polype adénomateux puis présenter un caractère cancéreux (adénocarcinome). L'adénocarcinome peut ensuite évoluer en cancer invasif.

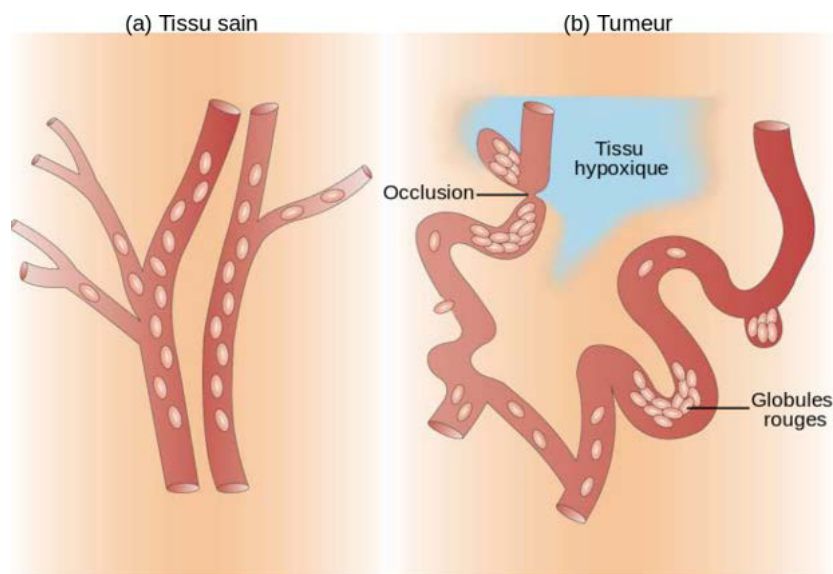


FIGURE 4.3 – Figure tirée des travaux de *Brown et al.* [106] illustrant le réseau vasculaire d'un tissu sain (a) et d'un tissu tumoral (b).

présente (b), les vaisseaux sanguins sont dilatés, organisés de façon chaotiques et tortueux. De plus, on remarque que les vaisseaux sanguins sont très espacés les uns des autres ce qui provoque l'hypoxie tissulaire.

Les tumeurs sont ainsi associées à des zones tissulaires hypoxiques. Des études récentes ont également montré que les zones tissulaires enflammées peuvent souvent devenir hypoxiques [109].



## 4.2 Exploration endoscopique

L'endoscopie, littéralement "observation de l'intérieur", désigne en imagerie médicale une méthode optique de visualisation des tissus dans une cavité (côlon ou rectum par exemple). Cette visualisation est rendue accessible au moyen d'un conduit introduit dans une cavité naturelle, ou artificielle (incision dans le tissu). L'outil de prédilection pour l'observation de cavités naturelles est l'endoscope. Le conduit (l'endoscope) possède deux extrémités : l'extrémité distale qui est insérée dans la cavité et l'extrémité proximale qui est en dehors de la cavité. Les endoscopes se déclinent en deux catégories : les endoscopes rigides et flexibles. Ces dispositifs sont déclinés sous plusieurs noms en fonction de la cavité explorée. On parlera par exemple de coloscope pour l'exploration du rectum, côlon et de l'intestin, de bronchoscopes pour l'exploration des bronches.

### 4.2.1 Endoscopes rigides et flexibles

Les endoscopes rigides sont constitués d'un tube métallique de diamètre externe pouvant mesurer de trois millimètres à deux centimètres. La partie centrale est composée d'une lentille cylindrique, qui équivaut à une fibre à gradient d'indice de fort diamètre permettant le transport de la lumière de l'extrémité distale jusqu'à l'extrémité proximale. On retrouve généralement un objectif à l'extrémité distale et un oculaire associé à une caméra à l'extrémité proximale. Des fibres optiques entourent la lentille cylindrique (dans le tube métallique) de façon à assurer l'illumination de la cavité par une source de lumière externe. Ce type de tube est adapté dans le cas de l'exploration de cavités présentant une portion rectiligne (ou déformable) à partir de l'orifice d'entrée ou dans le cas de l'exploration à partir de tissu incisé. La propagation optique de la lumière rétro-diffusée dans la cavité permet l'utilisation de techniques d'imagerie non-linéaires ou encore d'imagerie structurée [110], ce qui n'est à ce jour pas applicable avec les endoscopes flexibles.

Les endoscopes flexibles sont utilisés lorsque la cavité à explorer n'est pas rectiligne, ou lorsque les longueurs à explorer dépassent quelques dizaines de centimètres ou encore si l'incision n'est pas envisagée. Les gastroscopes et les bronchoscopes rentrent dans cette catégorie. On distingue alors deux sous-catégories : les fibroscopes et les vidéoscopes. Les fibroscopes sont composés d'une gaine métallique articulée, comprenant deux faisceaux concentriques de fibres optiques. Les fibres optiques périphériques permettent l'illumination de la cavité par injection de la lumière produite par une source de lumière située à l'extrémité proximale. Le faisceau de fibres central permet de récolter la lumière rétro-diffusée du tissu et ainsi de former l'image à l'extrémité proximale. Les bronchoscopes correspondent à cette catégorie d'endoscope.

Les vidéoscopes ont pu être développés grâce aux progrès de miniaturisation des composants optoélectroniques. Pour ce type d'endoscope flexible, l'image est directement formée à l'extrémité distale de l'endoscope grâce à une caméra, voir Fig. 4.4 (1). Le tube n'est ainsi pas composé de lentilles (endoscopes rigides) ou de fibres optiques (fibroscopes) mais de liaisons électriques permettant le transfert des images acquises jusqu'à la station de traitement et de visualisation. Les sources de lumière (2) sont également situées à l'extrémité distale. Un canal opérateur (3) permet au praticien d'utiliser des outils chirurgicaux pour la résection de lésions par exemple. Les canaux de nettoyage (4) permettent l'injection d'air ou d'eau afin d'améliorer les conditions d'observations du tissu. Ces canaux permettent de limiter les replis des surfaces d'intérêt et/ou d'évacuer les liquides physiologiques (sécrétions, sang) ou les résidus divers s'interposant entre le tissu et l'objectif de l'instrument.

Les avantages du vidéoscope par rapport au fibroscope sont indéniables. Les capteurs placés à l'extrémité distale permettent l'acquisition d'images à haute définition (plusieurs millions de pixels) garantissant une haute qualité de rendu de l'image en termes de résolution, de rapport signal à bruit ou encore d'homogénéité (suppression des motifs "d'alvéoles d'abeilles" liés aux interstices d'acquisitions non-fonctionnels des fibroscopes). Ces endoscopes sont de plus robustes grâce à un tube constitué de liaisons électriques et non de fibres optiques.

À l'heure actuelle, les vidéoscopes ne remplacent pas tous les fibroscopes. En effet, la miniaturisation des composants optoélectroniques est limitée. Ainsi, pour l'exploration des bronches (conduit qui apporte l'air depuis l'extérieur du corps dans les poumons), ce type d'endoscope ne peut pas être utilisé. En effet le diamètre des vidéoscopes est trop important pour pouvoir les insérer dans les



FIGURE 4.4 – Embout distal d'un gastroscopie. 1) Caméra. 2) Sources de lumière blanche. 3) Canal opératoire. 4) Canaux de nettoyage.

bronches, ce qui implique l'utilisation de fibroscopes.

Il est important de souligner que le contenu informationnel des images acquises par les vidéoscopes est directement dépendant du type de capteur utilisé. En effet la majorité des vidéoscopes utilise une caméra couleur ce qui réduit l'acquisition du spectre lumineux dans le visible à trois couleurs (rouge : R, vert : G et bleu : B). Les sensibilités spectrales des canaux R, G et B sont de plus très larges et marquées par un recouvrement spectral important. L'acquisition d'un grand nombre de bandes spectrales étroites est donc compromise avec l'utilisation des vidéoscopes. Les fibroscopes permettent *a contrario* une analyse spectrale beaucoup plus poussée [111, 112]. Cependant, un retour généralisé à des systèmes de conduction de la lumière par fibre optique semble peu probable. En effet, en gastroscopie, les praticiens ont de très grandes distances à explorer. Par exemple, chez l'homme, le côlon mesure environ  $1.5m$  de long et l'intestin  $8m$  de long. Une acquisition de haute qualité et de haute définition est donc requise, ce qui n'est pas réalisable avec les fibroscopes.

## 4.3 Endoscopie spectrale

### 4.3.1 Sondes hyperspectrales

On retrouve dans la littérature le développement de sondes hyperspectrales que l'on peut insérer dans le canal opératoire des endoscopes. Ces dispositifs permettent l'acquisition d'une image résolue spectralement suivant un nombre important de longueurs d'onde mais ayant un faible champ de vision ( $8mm$  [111],  $8.4mm$  [112]). En effet, ces dispositifs n'utilisent pas la caméra des vidéoscopes mais une caméra scientifique externe à l'endoscope. *Lindsley et al.* [111] ont développé une sonde hyperspectrale reposant sur un balayage spectral, voir paragraphe 1.3. Le schéma du dispositif est présenté sur la Fig. 4.5. Un faisceau de  $10^3$  fibres optiques est inséré dans le canal opératoire d'un endoscope. Dans certaines fibres, une source de lumière blanche Xénon est injectée, ce qui permet d'illuminer le tissu. Les fibres restantes sont utilisées pour récolter la lumière rétro-diffusée par le tissu. 45 bandes spectrales entre  $340nm$  et  $800nm$  sont ensuite séquentiellement acquises par la caméra grâce à un monochromateur. L'hypercube est construit une fois que toutes les bandes spectrales ont été balayées.

*Kester et al.* [112] ont développé une sonde hyperspectrale de type "snapshot", voir paragraphe 1.3. Le schéma du dispositif est présenté sur la Fig. 4.6. Cette sonde permet l'acquisition simultanée de 48 bandes spectrales entre  $450nm$  et  $650nm$ . La lumière est récoltée à l'extrémité distale de la sonde par un objectif miniature et est ensuite injectée dans un faisceau de fibres optiques. À l'extrémité proximale, une matrice de miroirs permet de séparer l'image en une matrice de 48 imagerie qui sont ensuite diffractées par une matrice de prismes. Les 48 images spectrales sont ensuite projetées sur le capteur d'une caméra.

Ces types de dispositif sont prometteurs pour l'analyse spectrale des tissus, notamment pour

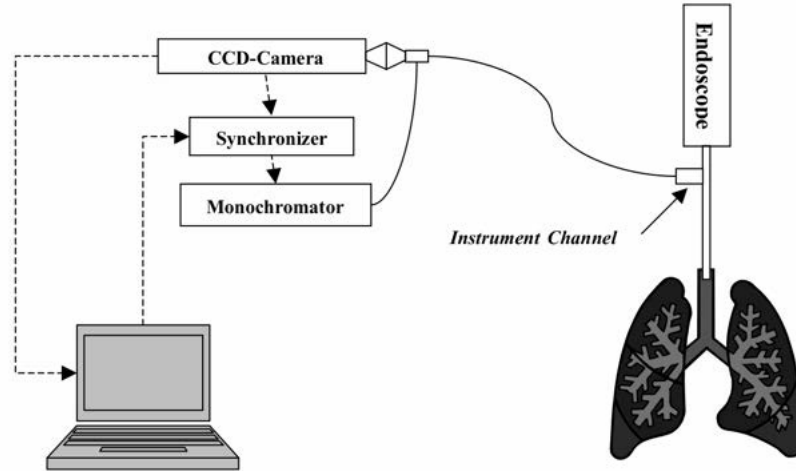


FIGURE 4.5 – Endoscope hyperspectral à balayage spectral développé par *Lindsley et al.* [111].

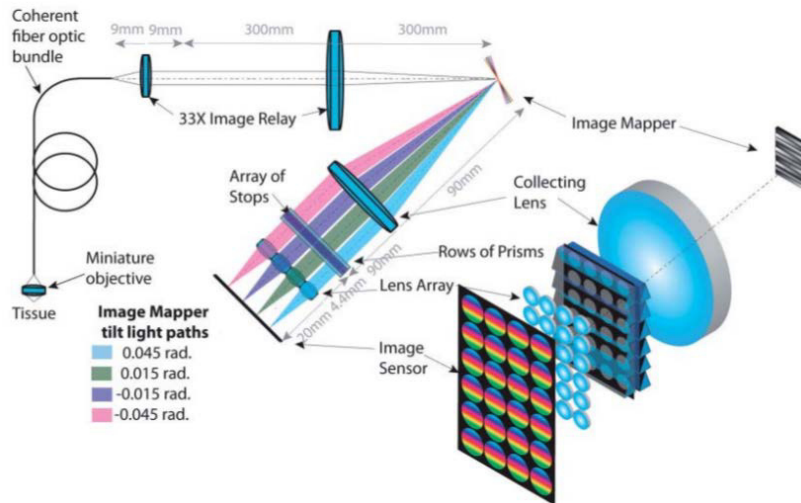


FIGURE 4.6 – Endoscope hyperspectral "snapshot" développé par *Kester et al.* [112].

la discrimination de tissus sains et pathologiques [113, 114, 115]. Ces dispositifs ne produisent cependant pas d'image à large champ de vision ce qui les classent plutôt dans une catégorie de sonde de caractérisation tissulaire et non de capteur de détection à large champ de vision. De plus, la résolution spectrale de ces dispositifs est limitée. Pour les dispositifs à balayage spectral, si un nombre trop important de bandes spectrales est balayé, l'image acquise avec la première bande spectrale peut ne plus correspondre spatialement avec l'image acquise avec la dernière bande spectrale (mouvement de l'endoscope ou mouvements physiologiques). Le temps d'intégration pour chaque bande spectrale doit ainsi être le plus faible possible afin d'offrir la possibilité de balayer le plus grand nombre de bandes spectrales. Ceci introduit une diminution du rapport signal à bruit. Pour les dispositifs, de types "snapshot", la résolution spatiale est directement liée au nombre de fibres optiques utilisées qui est lui limité au diamètre des canaux opératoires des endoscopes.

Récemment, *Yoon et al.* [116] ont développé un fibroscope hypespectral reposant sur une acquisition par balayage spatial, voir paragraphe 1.3. Le schéma du dispositif est présenté sur la Fig. 4.7.

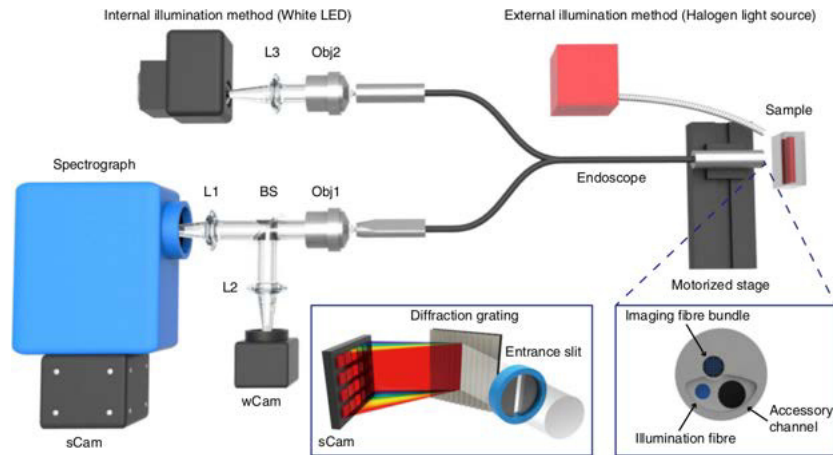


FIGURE 4.7 – Endoscope hyperspectral à balayage spatial développé par *Yoon et al.* [116].

Une source de lumière blanche est injectée dans un faisceau de fibres ou une source externe est utilisée. La lumière rétro-diffusée est injectée dans l'extrémité distale du fibroscope et est séparée en deux faisceaux par un cube séparateur pour être acquise par une caméra monochrome (wCam) et une caméra hyperspectrale (sCam). La caméra sCam permet l'acquisition d'un spectre pour une ligne de pixels. C'est-à-dire qu'une image à deux dimensions est construite, avec une dimension spatiale et une dimension spectrale. L'endoscope est ensuite déplacé par rapport à l'échantillon (translation et/ou rotation) de façon à reconstruire l'hypercube. L'image monochrome acquise avec la caméra wCam permet de recalibrer les acquisitions spectrales pour la reconstruction de l'hypercube. Cependant, l'acquisition par balayage spatial semble rendre difficile une utilisation à des fins d'exploration endoscopique. En revanche, cet endoscope semble très prometteur en tant que sonde de caractérisation tissulaire insérée dans le canal opératoire d'un vidéoscope.

### 4.3.2 Imagerie à bandes spectrales étroites

Les fabricants de vidéoscopes ont développés de nouvelles techniques permettant une amélioration du contraste des images de la muqueuse sans utilisation de colorants utilisés en chromo-endoscopie : l'imagerie à bandes spectrales étroites ("Narrow-Band Imaging", NBI). Le principe repose sur l'analyse spectrale de la lumière rétro-diffusée par le tissu pour deux bandes spectrales distinctes. La société *Olympus* propose un endoscope NBI délivrant deux bandes spectrales d'illumination centrées à  $415\text{nm}$  et  $540\text{nm}$  et injectées dans l'endoscope de façon séquentielle. La sélection de ces deux bandes spectrales est réalisée par balayage spectral à l'aide de filtres interférentiels placés en aval d'une source de lumière blanche Xénon. L'absorbance de l'hémoglobine est très importante pour ces longueurs d'onde, les vaisseaux sanguins apparaîtront plus noir à l'image que les tissus environnants. En effet, plus de photons seront absorbés et donc moins de photons seront détectés par la caméra. Ceci contribue à une augmentation du contraste dans l'image, notamment entre le réseau vasculaire et les tissus environnants. De plus, l'absorption de l'hémoglobine est plus importante à  $415\text{nm}$  (bleu) qu'à  $540\text{nm}$  (vert), la pénétration de la lumière dans la muqueuse est ainsi plus importante autour de  $540\text{nm}$  qu'autour de  $415\text{nm}$ .

Dans les travaux conduits par *Gono et al.* [5], trois bandes spectrales ont été identifiées permettant de maximiser le contraste de l'image entre le réseau vasculaire et la muqueuse ( $425\text{nm} \pm 30\text{nm}$ ,  $445\text{nm} \pm 30\text{nm}$  et  $500\text{nm} \pm 30\text{nm}$ ). Ces bandes spectrales sont injectées séquentiellement dans l'endoscope et sont sélectionnées à l'aide de filtres interférentiels. La lumière rétro-diffusée est ensuite acquise avec une caméra monochrome. Une image couleur est ensuite reconstruite en assignant les trois images monochromes aux canaux R, G et B d'une image RGB, voir Fig. 4.8.

Deux autres sociétés proposent des dispositifs similaires : le FICE (Fujinon Intelligent Color Enhancement) produit par *Fujinon* et le I-scan produit par *Pentax*. Le FICE est désigné comme étant

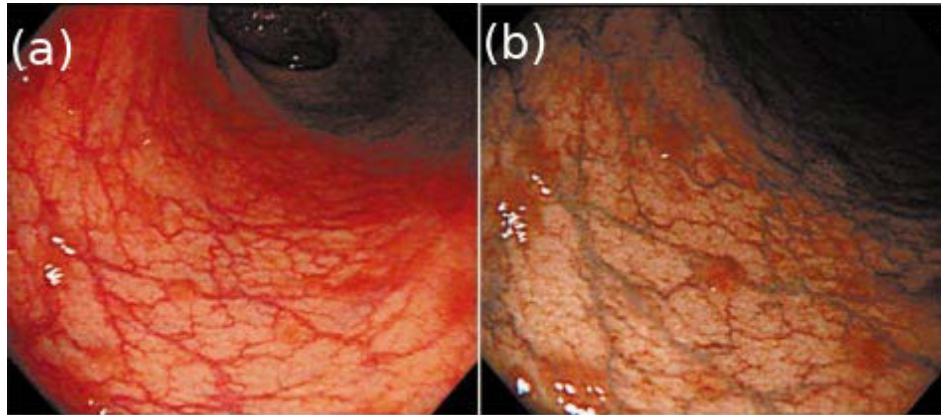


FIGURE 4.8 – Image tirée des travaux de *Gono et al.* [5] (a) Endoscopie conventionnelle en lumière blanche. (b) Endoscopie NBI.

une technique de chromo-endoscopie virtuelle permettant d'amplifier les différences de contraste de la muqueuse. Des images couleurs sont acquises par l'endoscope et sont filtrées virtuellement à certaines longueurs d'onde d'intérêt (comme  $550nm$ ,  $500nm$  et  $470nm$ ) à l'aide de l'estimation de Wiener [117]. Les images filtrées virtuellement sont ensuite assignées aux canaux R, G et B d'une image, voir Fig. 4.9.

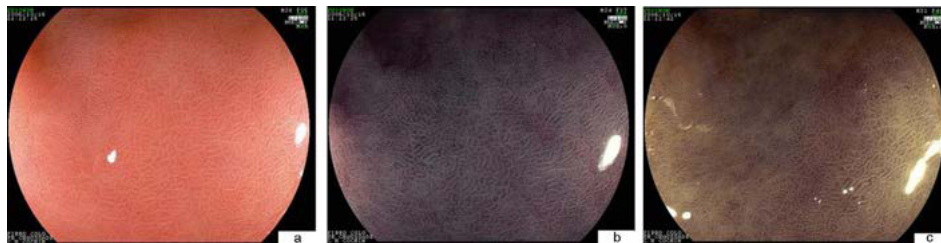


FIGURE 4.9 – Image tirée des travaux de *Coriat et al.* [118]. (a) Endoscopie conventionnelle en lumière blanche. (b) et (c) Endoscopie FICE.

La technologie I-scan de *Pentax* repose également sur l'amélioration des images RGB acquise par un vidéoscope. L'image RGB est traitée par des algorithmes rapides permettant un marquage des contours de l'image (filtrage fréquentiel passe haut) et par une modification directes des paramètres colorimétriques de l'image.

Ces outils de chromo-endoscopie virtuelle sont des outils séduisants et appréciés par les praticiens [118]. Cependant, ces procédés ne proposent qu'un outil de détection basé sur la perception visuelle de l'utilisateur et ne proposent pas d'indicateur quantitatif comme la saturation en oxygène ou la concentration molaire intrinsèquement liés aux pathologies tissulaires.

## 4.4 Détection de pathologie exploration endoscopique

### 4.4.1 Comparaison spectrale

*Baltussen et al.* [119] ont proposé une méthode permettant d'identifier les tumeurs colorectales du tissu sain par l'étude du spectre de réflectance diffuse acquis à l'aide de deux spectroscopes sur des échantillons ex-vivo de muqueuses. Les spectroscopes permettent d'acquérir le spectre lumineux de  $400nm$  à  $1100nm$  et de  $900nm$  à  $1700nm$ . La technique repose sur l'utilisation de technique

d'apprentissage supervisé à l'aide de machines à vecteurs de support (SVM) pour la discrimination à deux classes (tissus sains et tumeurs). À noter que l'algorithme des K-Means a été utilisé afin de réduire la dimension spectrale des données d'entrée. Dans une autre étude, *Baltussen et al.* [120] utilisent la même technique pour l'identification de tumeurs, graisse et tissus sains à l'aide de deux caméras hyperspectrales (400 à 1000nm et 900 à 1700nm), voir Fig. 4.10. Les acquisitions hyperspectrales ont été réalisées par balayage spatial sur des échantillons ex-vivo de parois coliques. Ce type d'acquisition permet d'obtenir une très bonne résolution spectrale mais est difficilement utilisable dans un contexte *in vivo* du fait de la nécessité de balayer spatialement l'image ou l'échantillon.

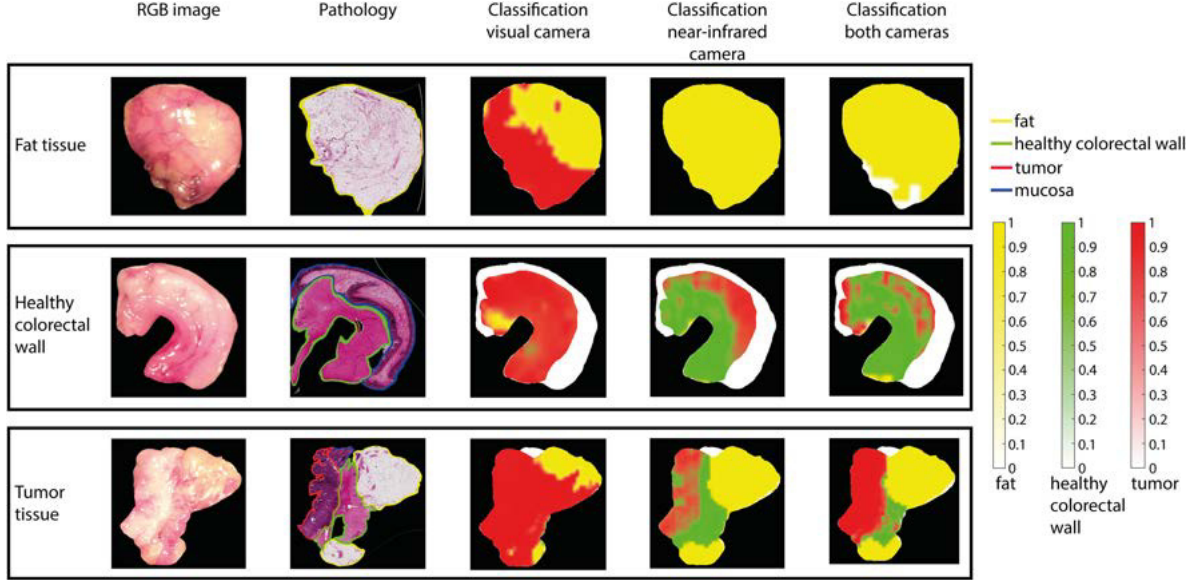


FIGURE 4.10 – Figure tirée des travaux de *Baltussen et al.* [120]. Segmentation de trois échantillons de parois coliques. Colonne 1 : image RGB des échantillons. Colonne 2 : résultats de l'analyse histopathologique par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine. Colonne 3 : Segmentation avec l'utilisation la gamme spectrale 400 à 1000nm. Colonne 4 : Segmentation avec l'utilisation la gamme spectrale 900 à 1700nm. Colonne 5 : Segmentation avec l'utilisation des deux gammes spectrales.

#### 4.4.2 Mesure de la saturation en oxygène

La saturation en oxygène d'un tissu  $SatO_2$  (en %) peut être directement calculée à partir des concentrations de l'hémoglobine oxygénée  $C_{HbO_2}$  (en  $Mol.L^{-1}$ ) et désoxygénée  $C_{Hb}$  (en  $Mol.L^{-1}$ ) du tissu :

$$SatO_2(\%) = 100 \cdot \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{Hb}} \quad (4.1)$$

On retrouve également son utilisation pour le calcul du coefficient d'absorption  $\mu_a$  (en  $cm^{-1}$ ) :

$$\mu_a = \ln(10) \cdot (C_{HbT} \cdot (SatO_2 \cdot \epsilon_{HbO_2} + (1 - SatO_2) \cdot \epsilon_{Hb})) + (1 - f_{sang}) \cdot \mu_a^{base} \quad (4.2)$$

avec  $C_{HbT} = C_{HbO_2} + C_{Hb}$  (en  $Mol.L^{-1}$ ) la concentration totale en hémoglobine,  $\epsilon_{HbO_2}$  (en  $cm^{-1} \cdot Mol^{-1} \cdot L$ ) le coefficient d'extinction molaire de l'hémoglobine oxygénée et  $\epsilon_{Hb}$  (en  $cm^{-1} \cdot Mol^{-1} \cdot L$ ) le coefficient molaire de l'hémoglobine désoxygénée.  $\mu_a^{base}$  (en  $cm^{-1}$ ) désigne le coefficient du tissu sans présence de sang et  $f_{sang}$  la proportion de sang dans le tissu.

Dans la littérature, on retrouve l'utilisation de sondes oxymétriques ponctuelles pour mesurer la saturation en oxygène des tissus [121, 122]. Cette technique s'appuie sur l'analyse du spectre de la lumière rétro-diffusée dans le visible (de 475nm à 625nm). Le spectre mesuré est comparé à des

spectres de réflectance mesurés sur fantômes dont la saturation en oxygène est connue ce qui permet d'en déduire de la saturation en oxygène du tissu.

Ce type de dispositif a également été utilisé dans des études cliniques et précliniques pour l'estimation de la saturation en oxygène de la muqueuse de la paroi colique [115] ou encore la détection de tumeurs [114, 113] chez un modèle murin. Dans ces études, la sonde est insérée dans l'endoscope par le biais du canal opératoire.

*Saito et al.* [123] ont développé un endoscope permettant une mesure plein champ de la saturation en oxygène. Quatre bandes spectrales illuminent de façon séquentielle le tissu de façon à obtenir un flux vidéo de quatre images spectrales à une fréquence de 7.5 images par seconde. Deux bandes spectrales étroites dans le bleu (450nm et 470nm), une large bande spectrale dans le vert (entre 500nm et 560nm) et une bande étroite dans le rouge (620nm) sont utilisées. Les images sont acquises avec une caméra RGB couplée à un endoscope à tube souple. Pour chaque bande spectrale, chaque image est normalisée par rapport à l'image acquise pour un étalon. Trois ratios sont calculés après acquisition d'une image spectrale :

$$x = \log \frac{I_G}{I_{450}} \quad y = \frac{I_{470}}{I_G} \quad z = \frac{I_R}{I_G}, \quad (4.3)$$

avec  $I_i$ , l'intensité mesurée pour une illumination avec la bande spectrale  $i$  ( $I_R$  et  $I_G$  désignent les images acquises pour les bandes spectrales dans le vert et rouge). Ces trois ratios sont comparés aux ratios  $x$ ,  $y$  et  $z$  simulés avec le logiciel [38], voir Fig. 4.11.

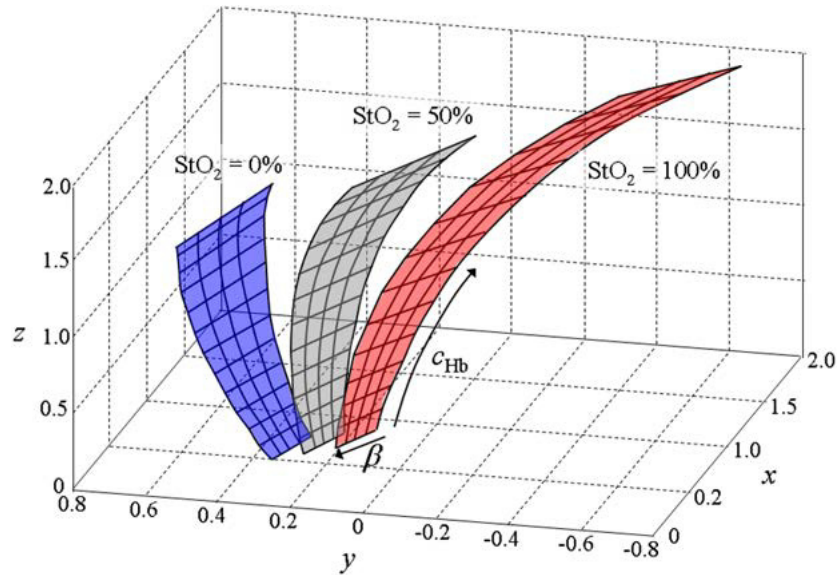


FIGURE 4.11 – Figure tirée des travaux de *Saito et al.* [123]. Les Iso-surfaces de  $SatO_2$  (en %) sont définies dans l'espace  $(x, y, z)$ , voir Eq. (4.3).  $c_{Hb}$  désigne ici la fraction volumique de sang dans le tissu (en %) et  $\beta$  un paramètre utilisé pour l'estimation du coefficient de diffusion réduit [124].

La saturation en oxygène du tissu est déduite de ces iso-surfaces de  $SatO_2$  en faisant correspondre les ratios  $x$ ,  $y$  et  $z$  mesurés à ceux simulés.

## 4.5 Contexte des travaux de thèse

Les endoscopes NBI ne délivrent que des images contenant une information tissulaire surfacique et qualitative (utilisation de bandes spectrales dans le spectre visible). De plus, les images produites

par ces dispositifs ne permettent pas d'identifier automatiquement les lésions tissulaires, en effet, la détection des anomalies tissulaires est dépendante de l'appréciation visuelle du praticien. Afin de répondre à ces limitations, nous proposons d'utiliser l'imagerie optique spectrale pour le développement d'un prototype d'endoscope multispectral permettant une analyse tissulaire superficielle (illumination dans le spectre visible) et en profondeur (illumination dans le proche infrarouge). Nous nous inspirerons du modèle introduit par *Saito et al.* [123] pour l'estimation de paramètres quantitatifs pouvant être utilisés pour l'identification de lésions tissulaires. De plus, nous nous inspirerons des travaux de *Gono et al.* [5] pour proposer une représentation des images multispectrales permettant d'améliorer le contraste entre le tissu et les zones tissulaires hypoxiques et hyperoxiques.



## Deuxième partie

# Acquisition et pré-traitements des données

# Chapitre 5

## Instrumentation

Dans ce chapitre, les dispositifs expérimentaux développés dans le cadre de cette thèse sont présentés. Dans le paragraphe 5.1, le dispositif utilisé au bloc opératoire pour l'acquisition d'images couleurs et hyperspectrales du cortex cérébral du patient est présenté et caractérisé. Dans le paragraphe 5.2, le prototype d'endoscope multispectral est détaillé et caractérisé.

### 5.1 Neuroimagerie fonctionnelle

#### 5.1.1 Schéma du dispositif

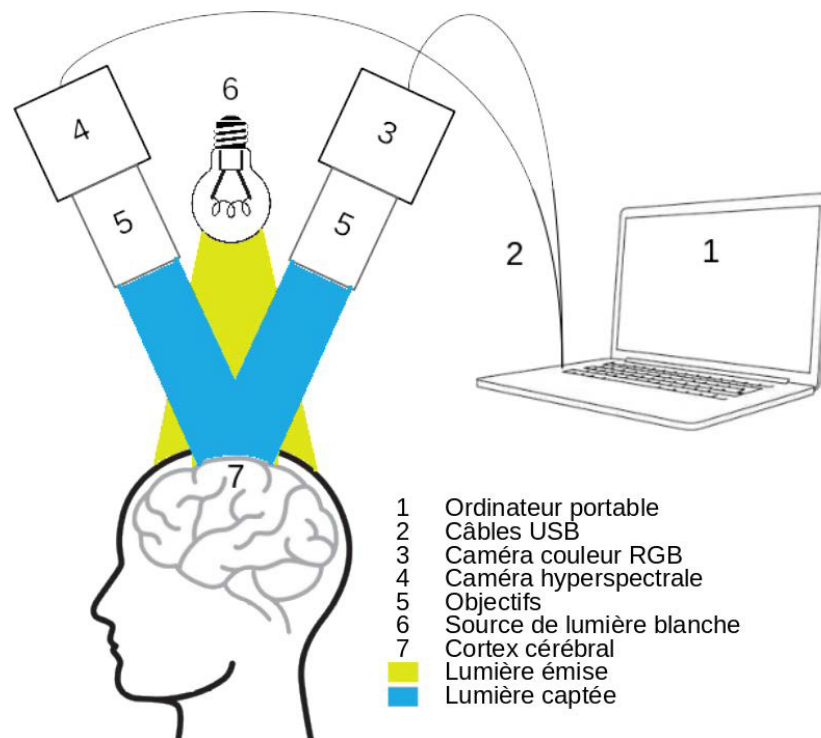


FIGURE 5.1 – Schéma du dispositif.

Le dispositif d'imagerie est constitué d'un ordinateur portable (processeur *Intel Core i5-7200U*,  $2.50GHz \times 4$ , ram : 15.3GiB, voir Fig. 5.1-1) relié à deux caméras munies d'objectifs ( $f = 50mm$

$f/2 - f/22$ , voir Fig. 5.1-5) et d'une source continue de lumière blanche (voir Fig. 5.1-6). Cette source de lumière est une ampoule halogène que l'on peut retrouver facilement dans le commerce (*OSRAM Classic 116W 230V*). L'ampoule est montée dans un réflecteur parabolique permettant une illumination homogène du cortex cérébral du patient. La lumière réfléchie à la surface du tissu corticale ainsi que celle rétrodiffusée dans le tissu est acquise par les deux caméras. La caméra *BASLER acA2000-165uc* est munie d'un capteur CMOS RGB permettant l'acquisition d'images couleurs. La caméra *XIMEA MQ02HG-IM-SM5X5-NIR* est munie d'un capteur mosaïque permettant l'acquisition d'images résolues spatialement et spectralement selon 25 bandes spectrales. Plus de détails sur ces caméras seront donnés au paragraphe 5.1.3. Les caméras et la source de lumière sont fixées sur un pied d'appareil photo *Manfrotto 290 Light* ce qui permet une installation et un réglage rapide du dispositif au bloc opératoire.

### 5.1.2 Acquisition

Un logiciel permettant l'acquisition simultanée d'images provenant des deux caméras a été développé en C++. Le framework Qt et les bibliothèques fournies par les constructeurs des caméras ont été utilisés. Le logiciel est constitué de trois éléments principaux. Une interface graphique, la brique logicielle pour l'acquisition des images couleurs et la brique logicielle pour l'acquisition des images hyperspectrales. L'interface graphique permet le réglage des caméras, la visualisation des images et le contrôle de l'acquisition. Un bouton unique permet le déclenchement simultané de l'acquisition des deux caméras. Il est également possible d'indiquer des marqueurs temporels pendant l'acquisition. Un fichier texte est sauvegardé à la fin de l'acquisition contenant les informations de réglage des caméras. Les briques logicielles d'acquisition ont été développées dans deux threads parallèles au thread d'interface graphique. Un thread représente une tâche pouvant s'exécuter parallèlement à une autre. Le temps d'écriture des images est plus important que le temps d'intégration des caméras (33ms). Ainsi, l'écriture de chaque image est envoyée dans une pile de threads qui est dépilée lorsque l'un des cœurs du CPU est libre. Le détail de ce logiciel est donné en annexe A.1.

### 5.1.3 Détecteurs

Les caméras utilisées en neuroimagerie fonctionnelle sont utilisées à cadence vidéo (30 images par seconde).

#### 5.1.3.1 Caméra couleur RGB

La caméra RGB *BASLER acA2000-165uc* permet l'acquisition d'images 8 bits d'une définition de  $1086 \times 2040$  pixels. Chaque pixel est représenté selon trois canaux de couleur (rouge, vert et bleu). Ces couleurs sont obtenues en filtrant la lumière collectée par une matrice de Bayer, contenant 50% de filtres verts, 25% de filtres rouge et bleu, de sorte à imiter la physiologie de l'œil humain. Chacun de ces canaux possède une sensibilité spectrale (voir Fig. 5.2) représentant la probabilité d'un photon de longueur d'onde  $\lambda$  d'être détecté par le capteur de la caméra. Sur la Fig. 5.2, les sensibilités spectrales normalisées des canaux de couleur R, G et B sont représentées. Pour chaque canal de couleur  $k$ , la sensibilité spectrale normalisée  $D_k$  représente une densité de probabilité. Elle est calculée à partir de la courbe d'efficacité quantique ( $Q_{eff}$ ) fournie par le constructeur de la caméra :

$$\forall \lambda \in [\lambda_{min}; \lambda_{max}] \quad D_k(\lambda) = \frac{Q_{eff}(\lambda)}{\int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} Q_{eff}(\lambda) d\lambda}, \quad (5.1)$$

avec  $[\lambda_{min}; \lambda_{max}] = [300nm; 800nm]$  la gamme spectrale couverte par la caméra RGB.

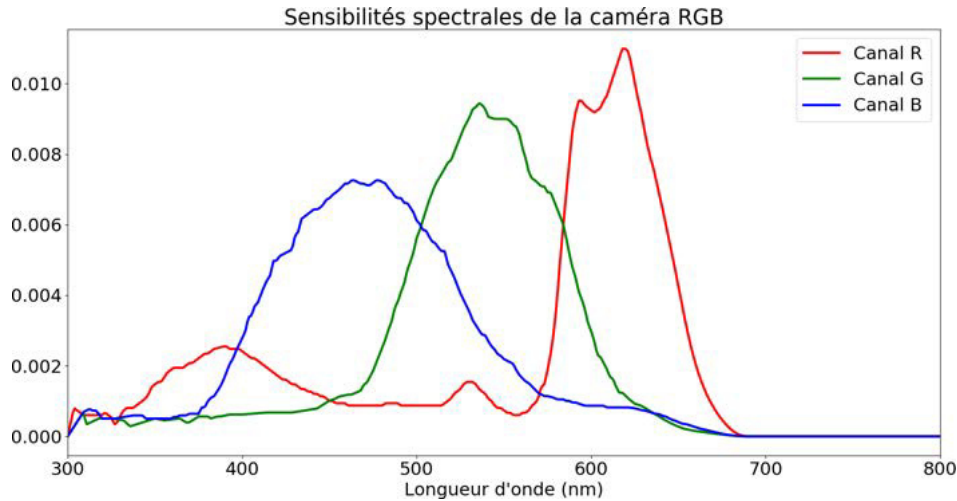


FIGURE 5.2 – Sensibilités spectrales normalisées de la caméra RGB *BASLER aca2000-165uc*.

### 5.1.3.2 Caméra hyperspectrale

Les images acquises avec la caméra hyperspectrale *XIMEA MQ022HG-IM-SM5X5-NIR* peuvent être représentées sous trois dimensions (deux dimensions spatiales et une dimension spectrale). Ces images sont généralement appelées hypercubes. Les images sont codées sous 12 bits et ont une définition de  $217 \times 409$  pixels. Chaque pixel est représenté selon 25 bandes spectrales.

La caméra possède un capteur CMOS de  $1088 \times 2048$  pixels sur lesquels sont déposés  $217 \times 409$  filtres mosaïques, voir Fig. 5.3. Ces filtres mosaïques sont constitués de  $5 \times 5$  filtres Fabry-Pérot permettant la sélection de 25 bandes spectrales comprises en  $600$  et  $1000nm$ . Lors de la construction de l'hypercube, on fait l'hypothèse que les 25 intensités spectrales sont mesurées par le filtre mosaïque pour une même position spatiale. Ce qui est de toute évidence faux. Un compromis est donc fait entre la résolution spectrale et spatiale.

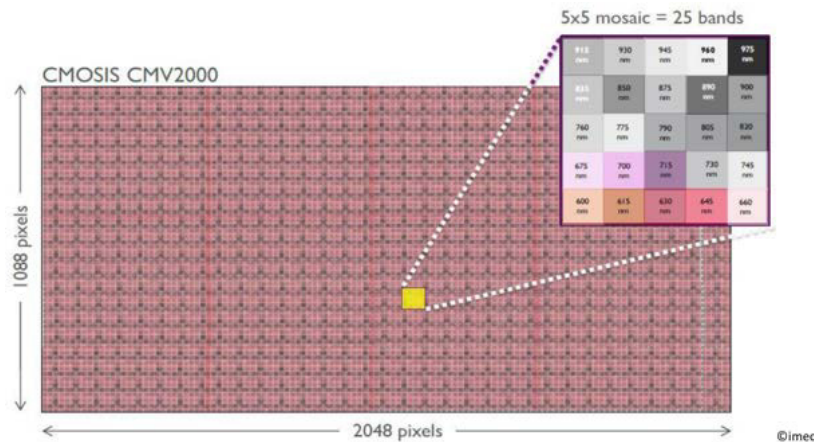


FIGURE 5.3 – Capteur de la caméra hyperspectrale *XIMEA MQ022HG-IM-SM5X5-NIR*.

Les filtres Fabry-Pérot permettent la sélection de deux bandes spectrales de  $10nm$  de largeur. Dans notre étude, un filtre interférentiel passe haut ( $675 - 975nm$ ) est vissé sur l'objectif de la caméra, ce qui permet de sélectionner l'une des deux bandes de transmission des filtres Fabry-Pérot.

**5.1.3.2.1 Correction spectrale** Pour un pixel donné, l'intensité mesurée par le détecteur  $k$  (avec  $k \in [1; 25]$ ) est représentée par l'équation suivante :

$$R_k = \int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} D_k(\lambda) \cdot \Phi(\lambda) \cdot d\lambda. \quad (5.2)$$

Dans cette équation,  $R$  est l'intensité spectrale mesurée (vecteur de dimension  $25 \times 1$  contenant les intensités mesurées par chaque détecteur spectral). L'intégrale est calculée entre  $\lambda_{min} = 600nm$  et  $\lambda_{max} = 1000nm$ , qui représente la plage spectrale d'acquisition de la caméra hyperspectrale.  $D_k$  est la sensibilité spectrale du détecteur spectral  $k$  et  $\Phi$  est le spectre de réflectance diffuse provenant de la scène observée. L'utilisation du filtre interférentiel passe haut n'élimine pas complètement les chevauchements entre les sensibilités spectrales de chaque détecteur. Afin d'approcher la sensibilité spectrale idéale pour chaque détecteur (sélection des bandes spectrales principales) *Pichette et al.* [78] proposent une correction spectrale basée sur une combinaison linéaire des sensibilités spectrales de la caméra :

$$D_m^C(\lambda) = \sum_{k=1}^{25} X_{m,k} \times D_k(\lambda), \quad (5.3)$$

avec  $D_m^C$ , la sensibilité spectrale corrigée du détecteur  $m$  ( $m \in [1; 25]$ ) et  $X$  la matrice de correction de dimension  $25 \times 25$ . Cette matrice de correction est estimée par la méthode des moindres carrés :

$$\min_X \|D^{ideal} - X \times D\|_2^2, \quad (5.4)$$

avec  $D^{ideal}$ , la matrice de sensibilité spectrale idéale fournie par le constructeur de la caméra. Ces sensibilités spectrales sont représentées en pointillés verts sur la Fig. 5.4. Les sensibilités spectrales non corrigées et corrigées de la caméra hyperspectrale sont représentées sur la Fig. 5.4.

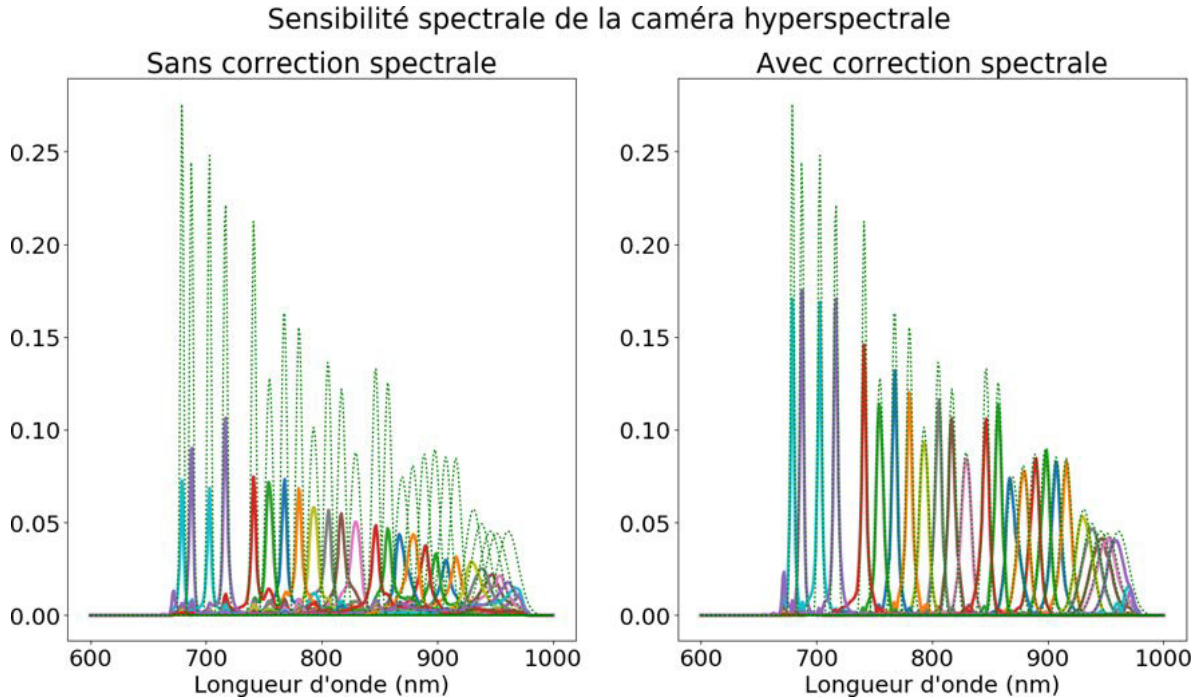


FIGURE 5.4 – Sensibilités spectrales normalisées corrigées et non corrigées de la caméra hyperspectrale *XIMEA MQ022HG-IM-SM5X5-NIR*. Les courbes en pointillés verts désignent les sensibilités spectrales idéales.

Les sensibilités spectrales étant normalisées (voir Eq. (5.1)), la sensibilité spectrale du détecteur  $k$  peut être considérée comme une densité de probabilité. Afin de quantifier l'impact de la correction spectrale, la divergence de Kullback–Leibler peut être utilisée. Cette mesure permet de quantifier la dissimilarité entre deux densités de probabilité [125] :

$$KL_k(D_k \| D_k^{ideal}) = \int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} D_k(\lambda) \log \left( \frac{D_k(\lambda)}{D_k^{ideal}(\lambda)} \right) d\lambda. \quad (5.5)$$

Dans cette équation,  $KL_k(D_k \| D_k^{ideal})$  représente la divergence de Kullback–Leibler de la sensibilité spectrale (corrigée ou non corrigée) du détecteur  $k$  par rapport à la sensibilité spectrale idéale du détecteur  $k$ , voir Fig. 5.5.

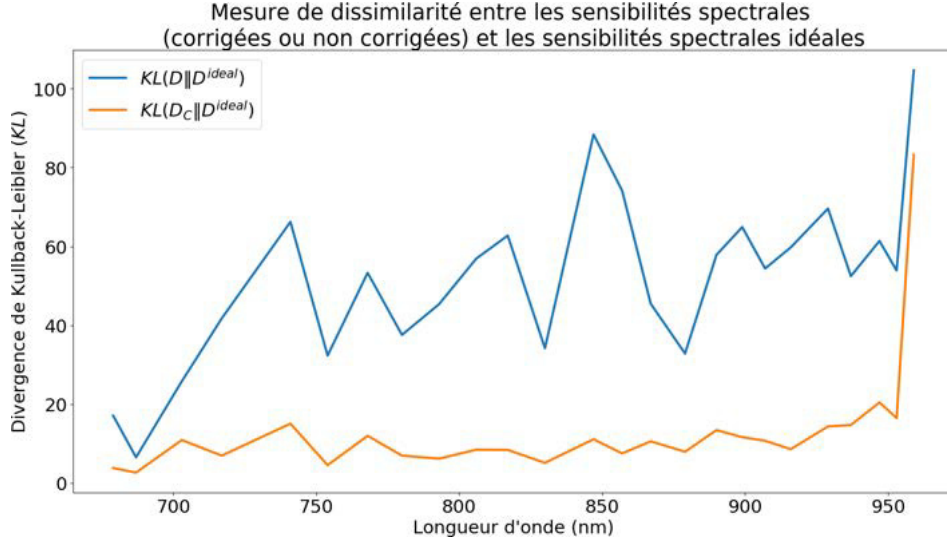


FIGURE 5.5 – Mesure de dissimilarité (voir Eq. (5.5)) entre les sensibilités spectrales (corrigées (en orange) ou non corrigées (en bleu)) et les sensibilités spectrales idéales.

Sur la Fig. 5.5, la dissimilarité entre les sensibilités spectrales non corrigées et les sensibilités spectrales idéales sont en moyenne 76% plus importantes que celles mesurées entre les sensibilités spectrales corrigées et les sensibilités spectrales idéales. La matrice de correction  $X$  peut ensuite être appliquée à l'intensité spectrale mesurée par la caméra :

$$R_C = X \times R. \quad (5.6)$$

$R_C$  est un vecteur de dimension  $25 \times 1$  contenant les intensités spectrales corrigées.

Cette correction spectrale n'est bien entendue valable que si l'on considère que l'on acquiert le même spectre de réflectance diffuse pour tous les détecteurs d'un filtre mosaïque.

### 5.1.4 Source de lumière

La source de lumière est une ampoule halogène que l'on peut retrouver facilement dans le commerce (*OSRAM Classic 116W 230V*). L'ampoule est montée dans un réflecteur parabolique permettant une illumination homogène du cortex cérébral du patient, voir Fig. 5.6

L'ampoule halogène est une source continue, délivrant de la lumière blanche dont le spectre d'émission a été mesuré à l'aide du spectromètre *USB-2000*, voir Fig. 5.7.



FIGURE 5.6 – Source de lumière composée d’une ampoule halogène *OSRAM Classic 116W 230V* et d’un réflecteur parabolique.

#### 5.1.4.1 Spectromètre *USB-2000* (*Ocean Optics, USA*)

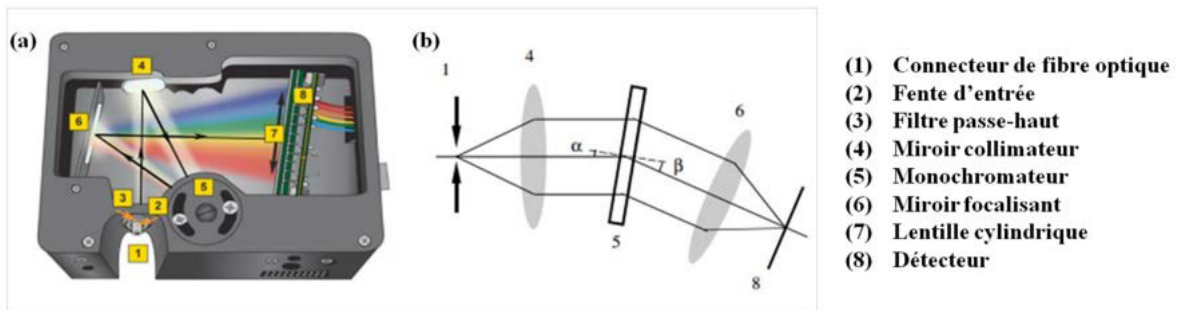


FIGURE 5.7 – (a) Composantes du spectromètre. (b) Cheminement de la lumière à l’intérieur du spectromètre [126].

Le spectromètre capte la lumière à travers la fibre optique connectorisée (1). Cette lumière passe à travers une fente d’entrée (2) dont l’ouverture est réglée en usine et permet de contrôler la quantité de lumière incidente. Le but n’est pas de limiter la quantité de lumière reçue comme un diaphragme mais d’améliorer la résolution spectrale du dispositif par rapport à une illumination sans restriction d’ouverture. Il existe donc un compromis entre quantité de lumière captée et résolution spectrale. Un filtre optique (3) de type passe-haut permet ensuite de filtrer les longueurs d’onde parasites (effets second ou du troisième ordres). Un miroir collimateur (4) réfléchit ensuite la lumière vers un réseau de diffraction optique (5). Le réseau de diffraction optique permet de disperser la lumière selon les différentes longueurs d’onde la constituant. Enfin, un miroir focalisant (6) récupère le continuum de faisceaux diffractés et le focalise sur le détecteur (8) (une barrette CCD) via une lentille cylindrique (7).

Il est important de préciser que l’*USB-2000* est constitué d’un détecteur 12 bits (dynamique de 4096 niveaux de quantification). L’intensité perçue par le spectromètre pour un pas élémentaire donné (sur une bande élémentaire donnée de longueur d’onde) se traduit au niveau électronique par un nombre de coups que peut mesurer la matrice CCD.

#### 5.1.4.2 Fonction de transfert du spectromètre *USB-2000*

Comme tout instrument de mesure, un spectromètre possède une fonction de transfert. L’*USB-2000* est livré par le constructeur déjà étalonné en longueur d’onde, il nous reste donc à déterminer la sensibilité du spectromètre à ces différentes longueurs d’onde. Cette réponse spectrale nous permettra

de minimiser l'effet de toute distorsion spectrale introduite par le matériel. Cette fonction de transfert a été déterminée durant la thèse d'Anoop Ramgolam [127].

Une lampe de calibration *HL-2000-cal* (Ocean Optics, USA) a été utilisée afin de déterminer de façon empirique la fonction de transfert de l'*USB-2000* (aussi appelée la fonction d'appareil dans le cas d'un instrument de mesure comme ici). La courbe de réponse en intensité de la lampe est fournie par le constructeur et elle correspond à la courbe que l'on devrait visualiser si la courbe de réponse spectrale du spectromètre était horizontale, c'est-à-dire que la sensibilité spectrale est idéalement identique pour toutes les longueurs d'onde. Afin de calculer la fonction de transfert  $H$  de l'appareil, la formule suivante peut être utilisée :

$$H = \frac{I_c - I_{cpb}}{I_0 - I_{opb}}, \quad (5.7)$$

avec  $I_c$  le spectre de lumière transmis par le composant,  $I_{cpb}$  le spectre relatif au bruit d'obscurité du composant (occultation de la sortie du composant),  $I_0$  le spectre de la source de lumière et  $I_{opb}$  le spectre relatif au bruit d'obscurité (mesure avec la source de lumière éteinte). Dans notre cas,  $I_{opb}$  est nul car on considère que la sensibilité spectrale  $I_0$  donnée par le constructeur est idéale et donc dépourvue de plancher de bruit d'obscurité. On obtient les courbes de la Fig. 5.8.

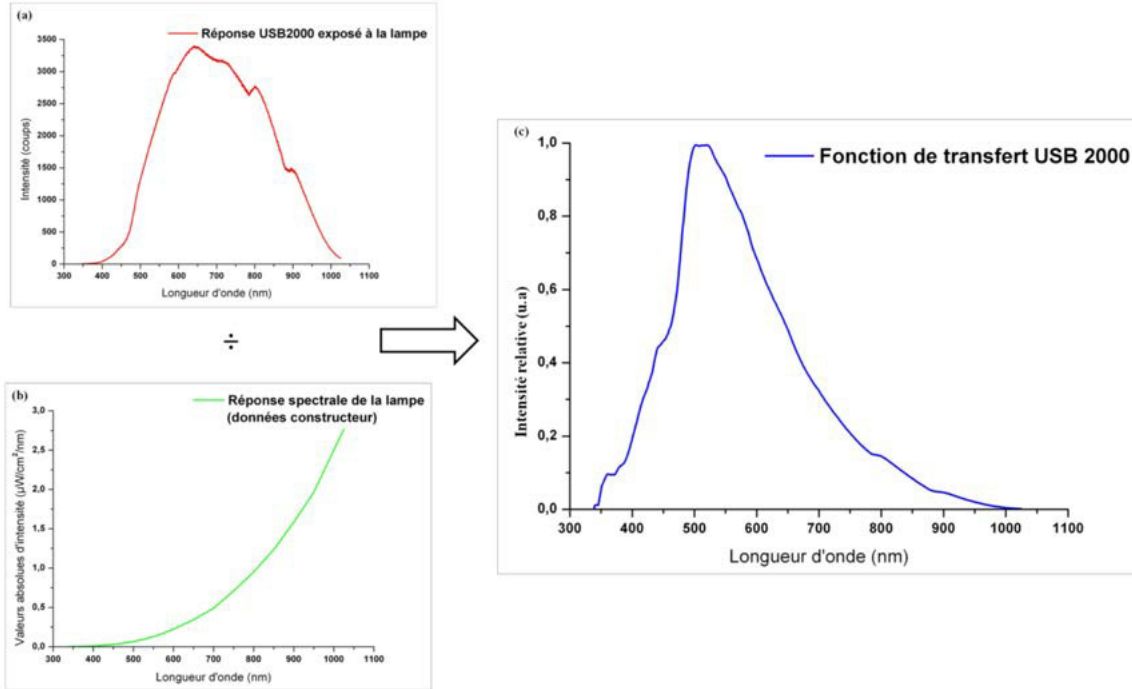


FIGURE 5.8 – (a)  $I_c$  Réponse spectrale de l'*USB-2000* à la lampe de calibration *HL-2000-cal*. (b)  $I_0$  : courbe spectrale fournie par le constructeur et que l'on devrait observer si la fonction de transfert du spectromètre était uniforme. (c) Fonction de transfert de l'*USB-2000*.

### 5.1.4.3 Spectre de la source de lumière

Le spectre de la lumière blanche mesuré par l'*USB-2000* peut être corrigé à l'aide de la fonction de transfert établie dans le paragraphe précédent en divisant terme à terme le spectre de lumière mesuré par la fonction de transfert de l'*USB-2000*, voir Fig. 5.9. Par la suite, les spectres des sources de lumière seront corrigés suivant la méthode décrite dans ce paragraphe.



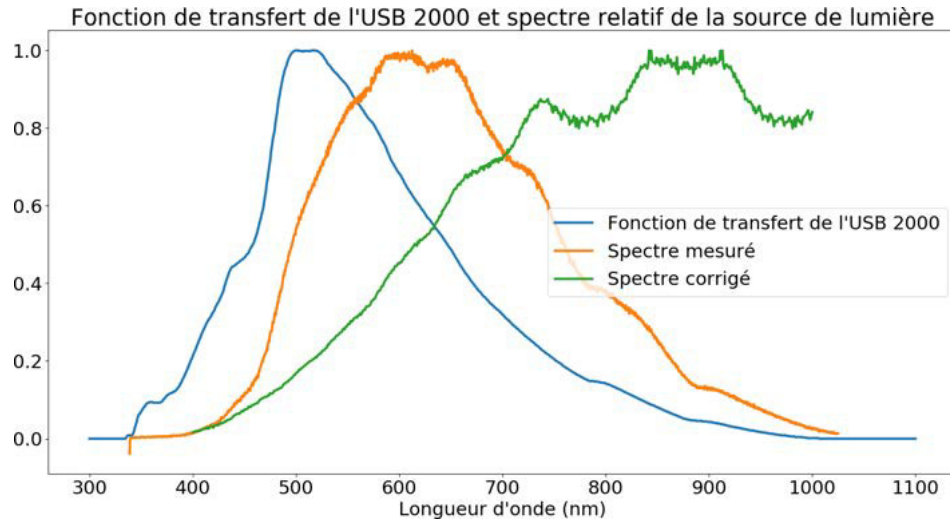


FIGURE 5.9 – Fonction de transfert de l'USB-2000 et spectres relatifs de la source de lumière mesurés et corrigés.

#### 5.1.4.4 Lumière résiduelle

La source de lumière présentée dans le paragraphe précédent n'est pas la seule source de lumière au bloc opératoire. En effet, il est impossible pour des raisons pratiques de placer la salle d'opération totalement dans l'obscurité. La lumière résiduelle du bloc opératoire provient de deux sources distinctes composées d'un éclairage d'ambiance (plafonniers équipés de tubes fluorescents) et de plusieurs scialytiques (Leds blanches) permettant une illumination du champ opératoire. Le spectre des sources de lumière résiduelles est représenté sur la Fig. 5.10. Dans le reste de l'étude, seul le spectre de l'ampoule halogène sera considéré, voir Fig. 5.9. En effet, la quantité de lumière résiduelle captée par les caméras est négligeable par rapport à celle émise par la source de lumière blanche (voir Fig. 5.6).

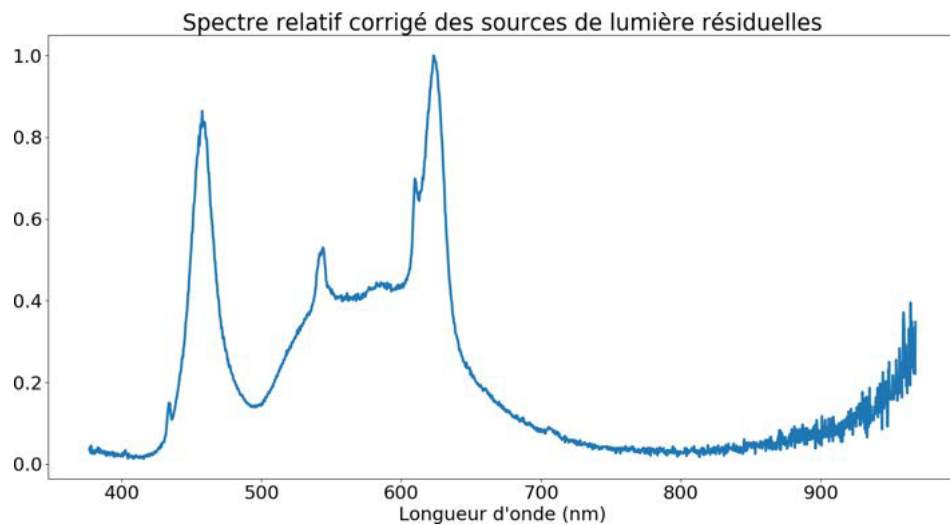


FIGURE 5.10 – Spectre relatif corrigé des sources de lumière résiduelles mesurées au bloc opératoire (plafonniers et scialytiques).

## 5.1.5 Caractérisation de la chaîne d'acquisition optique

### 5.1.5.1 Homogénéité des images

L'homogénéité des images acquises par les chaînes d'acquisitions optiques (RGB et hyperspectrales) peut être observée sur les images captées pour une cible de référence blanche. Ici, nous faisons l'hypothèse que toutes les cellules photoréceptrices des capteurs des caméras RGB et hyperspectrales sont identiques. Dans ce cas, l'image de la cible de référence permettra d'obtenir l'information de la qualité de l'homogénéité spatiale de la source de lumière pour chaque canal spectral. La procédure suivante est appliquée : la source de lumière (voir paragraphe 5.1.4) illumine une feuille blanche disposée sur une table (cible de référence). La lumière est réfléchiée à la surface de cette feuille et est acquise par la caméra RGB. Une fois que l'image est sauvegardée, l'opération est réitérée avec la caméra hyperspectrale. L'objectif est de garantir au maximum la même position des deux caméras par rapport à la cible de référence et par rapport à la source de lumière. Les caméras et la source de lumière sont positionnées à environ  $60\text{cm}$  de la feuille blanche. Les caméras RGB et hyperspectrales ont été réglées avec des gains digitaux et analogiques nuls et les temps d'intégration sont fixés à  $33\text{ms}$ . Afin de simplifier la visualisation, chaque image acquise est normalisée par sa valeur de quantification maximale ( $2^8 - 1$  pour la caméra RGB et  $2^{12} - 1$  pour la caméra hyperspectrale), voir Figs. 5.11 et 5.12.

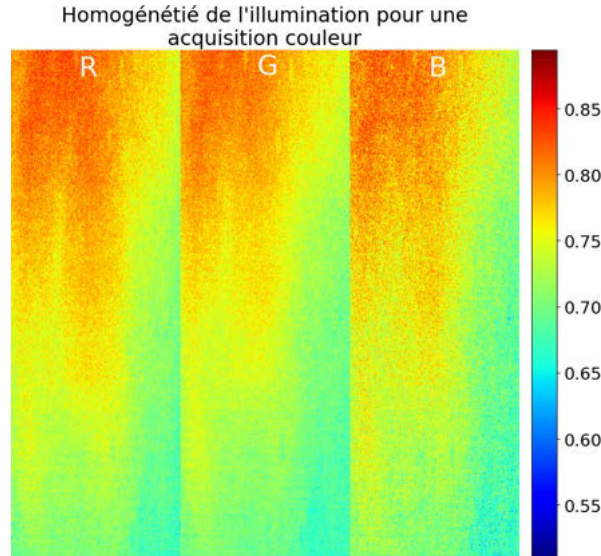


FIGURE 5.11 – Images normalisées des canaux R, G et B de la caméra couleur représentées en fausse couleur.

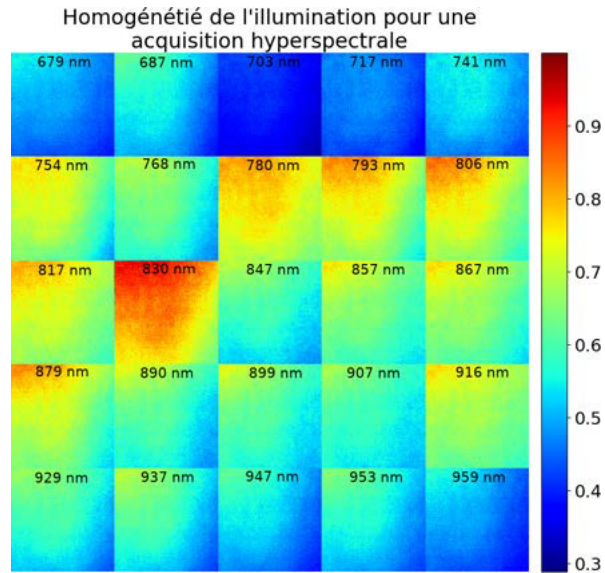


FIGURE 5.12 – Images normalisées des canaux spectraux de la caméra hyperspectrale représentées en fausses couleurs.

Afin de quantifier l'homogénéité des images acquises, le coefficient de dispersion (rapport entre l'écart type et la moyenne des intensités de l'image) peut être calculé sur chaque image, voir Fig. 5.13. On peut voir que les images acquises avec la caméra RGB sont plus homogènes (coefficient de variation moyen de 5.38%) que celles acquises avec la caméra hyperspectrale (coefficient de variation de  $8.59\% \pm 1.38\%$ ).

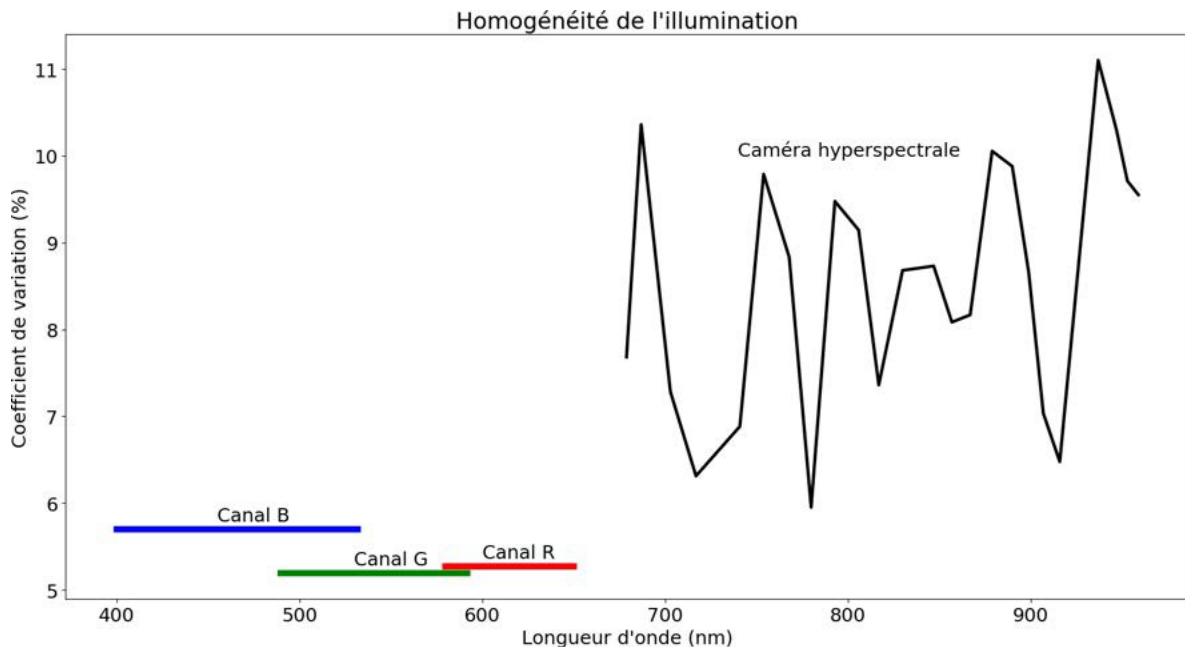


FIGURE 5.13 – Homogénéité de l'éclairage mesuré à l'aide des caméras RGB et hyperspectrale. Le coefficient de dispersion a été calculé sur les images des Figs. 5.11 et 5.12.

### 5.1.5.2 Stabilité de la source de lumière

Comme évoqué dans le paragraphe 5.1.4, la source de lumière utilisée est constituée d'une ampoule halogène que l'on peut facilement trouver dans le commerce et d'un réflecteur parabolique permettant d'homogénéiser l'illumination. La source de lumière est un élément clef de la chaîne optique puisque nous allons étudier les variations d'absorption de cette lumière par le cortex cérébral du patient. Il est donc important de quantifier la stabilité de cette source de lumière. Pour cela, la source de lumière munie de son réflecteur est placée à environ 60cm d'une photodiode *Thorlabs S130C* couplée à un puissance-mètre *Thorlabs PM100D*. Afin d'évaluer la stabilité de la source de lumière, le flux énergétique est mesuré toutes les 10s de  $t = 0h$  (allumage de la lampe) à  $t = 17h$ . Le puissance-mètre ne permet pas de mesurer le flux énergétique pour toutes les longueurs d'onde. Pour s'assurer que la source de lumière est spectralement stable dans le temps, des spectres ont également été récoltés par le spectromètre *USB-2000* pour chaque temps de mesure du puissance-mètre. Pour chaque longueur d'onde du spectre, le coefficient de variation (rapport entre l'écart type et la moyenne temporelle) a été calculé afin de représenter la stabilité spectrale de la source de lumière.

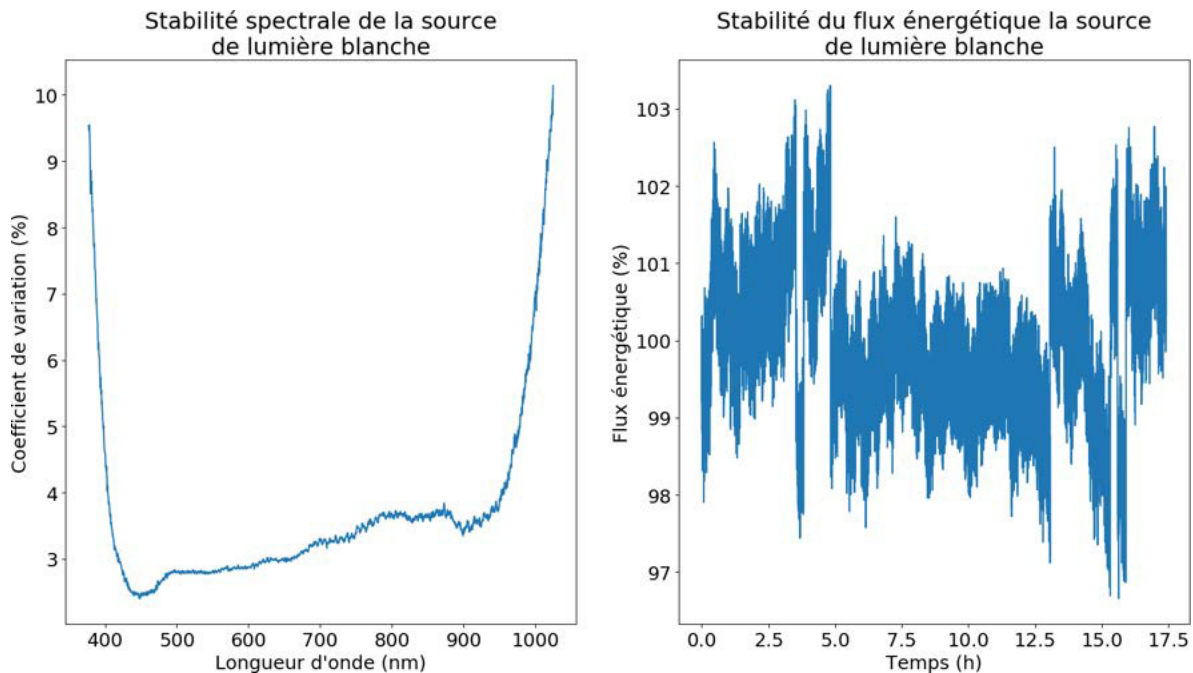


FIGURE 5.14 – Stabilité spectrale et du flux énergétique de la source de lumière blanche.

Le flux énergétique relatif en fonction du temps (calculé par rapport à la valeur mesurée à  $t = 0s$ ) et le coefficient de variation des spectres de la source de lumière blanche sont représentés sur la Fig. 5.14. On peut voir que le flux énergétique de la source de lumière blanche est stable au cours du temps avec une moyenne de 99.9% et un écart type de 1.1% pour 17h de mesure et une moyenne de 99.5% et un écart type de 0.51% pour 5 minutes de mesure (plage de mesure typique utilisée pour notre application). La source de lumière est spectralement stable entre 440nm et 950nm (moyenne du coefficient de dispersion de 3%). En revanche la source de lumière ne semble pas être spectralement stable en dessous de 440nm et au-dessus de 950nm (coefficient de dispersion élevé). Cette assertion doit cependant être considérée avec précaution car pour ces gammes spectrales, le bruit de mesure est très important.

### 5.1.5.3 Rapport signal sur bruit

Dans le but d'obtenir une indication moyenne de la qualité de l'information obtenue par la chaîne d'acquisition, le rapport signal à bruit (*SNR*) peut être calculé pour chaque canal spectral de la caméra

RGB et de la caméra hyperspectrale. Pour mesurer le  $SNR$ , la procédure suivante est appliquée. La source de lumière (voir paragraphe 5.1.4) illumine une feuille blanche disposée sur une table. La lumière est réfléchiée à la surface de cette feuille et est acquise par la caméra RGB et la caméra hyperspectrale (voir paragraphe 5.1.3). Les caméras et la source de lumière sont positionnées à environ  $60cm$  de la feuille blanche. Les images sont acquises pendant  $2mn$  à une fréquence fixe de 30 images par seconde. Les caméras ont été réglées avec un des gains digitaux et analogiques nuls. Les caméras et la feuille étant statiques, aucune compensation du mouvement n'est effectuée. Pour les deux caméras, le  $SNR$  peut être calculé pour chaque canal spectral  $k$  tel que :

$$SNR^k = \frac{\mu^k}{\sigma^k}, \quad (5.8)$$

avec  $\mu^k$  la valeur moyenne du canal spectral  $k$  définie comme étant la valeur moyenne de l'intensité temporelle moyennée sur la surface du capteur.  $\sigma^k$  désigne l'écart type du canal spectral  $k$  défini en calculant l'écart type de l'intensité temporelle moyennée sur la surface du capteur. Les valeurs de  $SNR$  des canaux spectraux de la caméra RGB et de la caméra hyperspectrale sont représentées sur la Fig. 5.15. Le  $SNR$  moyen du canal rouge de la caméra RGB est 1.1 fois plus important que celui du canal vert et 1.4 fois plus important que celui du canal bleu. Ces différences peuvent être expliquées par le fait que la source de lumière utilisée délivre plus de lumière rouge que de lumière verte et plus de lumière verte que de lumière bleue, voir Fig. 5.9. Le  $SNR$  moyen du canal rouge de la caméra RGB est également en moyenne 3.9 fois plus important que celui de la caméra hyperspectrale. Ce résultat peut être expliqué par le fait que la caméra RGB possède environ 6 fois plus de détecteurs rouges que de détecteurs hyperspectraux.

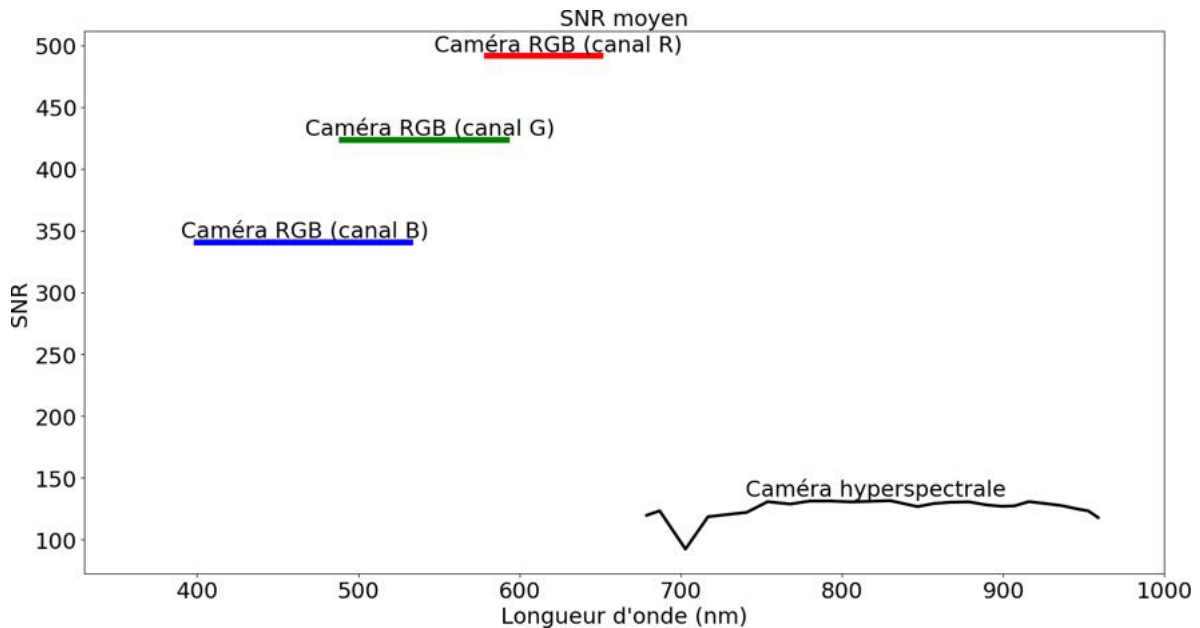


FIGURE 5.15 –  $SNR$  des canaux spectraux de la caméra RGB et de la caméra hyperspectrale.

## 5.2 Exploration endoscopique

Nous proposons de mettre en place un banc expérimental comprenant un endoscope utilisable chez le modèle murin. Il s'agit d'un modèle préclinique de choix pour l'exploration des pathologies du tube digestif.

Le paradoxe apparent est que la finalité est bien de contribuer à améliorer les systèmes de détection par vidéo-scopie propres à beaucoup d'endoscopes souples, alors que notre banc expérimental comprend un endoscope rigide. Pour cela, un prototype a été développé et intègre les fonctions d'acquisition d'images et d'illumination. L'objectif reste toutefois de développer un système pouvant être facilement transposable aux vidéoscopes actuels. L'endoscope rigide n'est présent que pour contribuer à des conditions favorables d'expérimentation chez le petit animal.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes concentrés sur le développement du banc expérimental et la caractérisation du dispositif. La prochaine étape est bien entendu de transposer la technique dans un contexte préclinique puis clinique.

### 5.2.1 Principe du dispositif

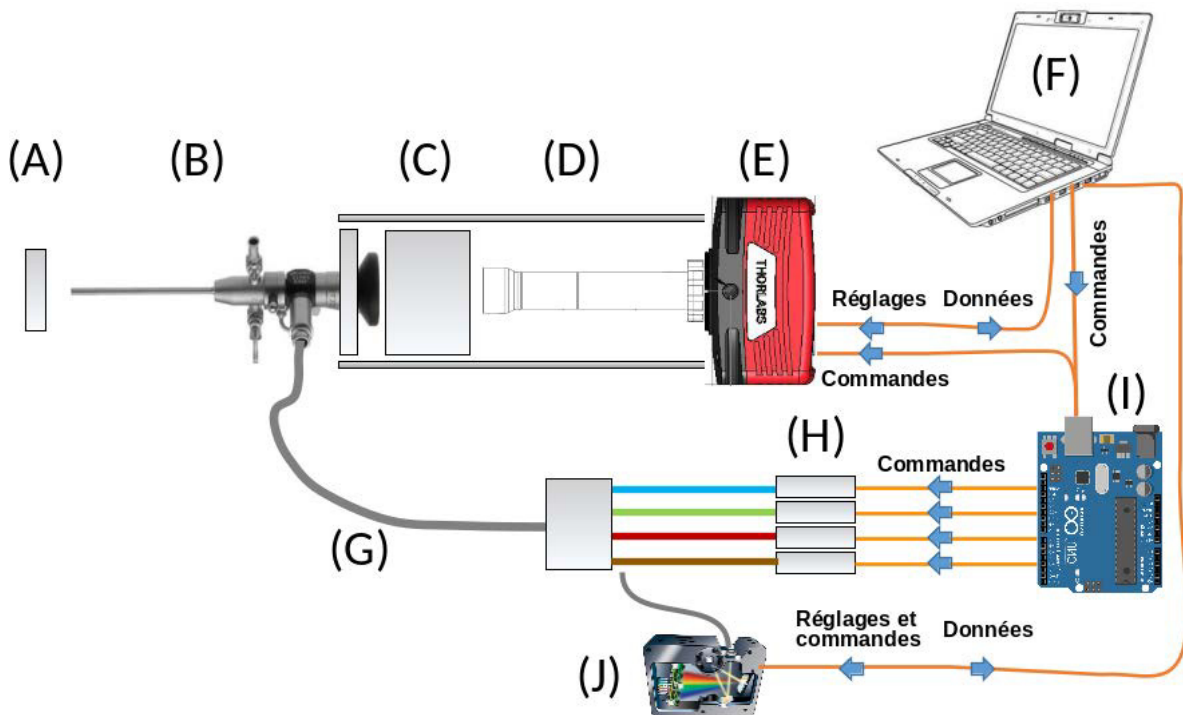


FIGURE 5.16 – Schéma du dispositif. (A) Tissu. (B) Endoscope Karl Storz Hopkins II. (C) Lentille divergente. (D) Cage d'alignement optique. (E) Caméra monochrome Thorlabs 340M-GE. (F) Ordinateur portable. (G) Faisceau de fibres optiques. (H) Sources d'illumination multispectrales. (I) Contrôleur d'entrées/sorties. (J) Spectromètre *USB-2000*.

Le montage proposé (voir Fig. 5.16) est constitué d'un endoscope optique rigide Karl Storz Hopkins II (B) couplé à une caméra Thorlabs 340M-GE (E). Un ordinateur portable (F - *Intel Core i5-7200U*,  $2.50GHz \times 4$ , ram : 15.3GiB) est l'ordonnanceur de ce dispositif. Il récolte et traite les informations délivrées par la caméra tout en délivrant les commandes à un contrôleur d'entrée-sortie (J - carte Arduino Uno). La carte Arduino reçoit les commandes de l'ordinateur pour le déclenchement de

l'acquisition et de l'illumination. Les commandes sont transmises par un câble USB entre l'ordinateur et la carte Arduino sous la forme de données séries. La carte Arduino lit les données séries à une fréquence de  $16MHz$  et transmet des signaux crêteaux (tension crêteaux de  $0 - 5V$ ) à la caméra (E) et aux contrôleurs des sources Laser (H) par le biais des entrées/sorties PWM (Pulse Width Modulation) de l'Arduino.

Ces signaux permettent le déclenchement simultané de l'illumination par une des sources Laser et de l'enregistrement des photons par la caméra. Dans notre étude, quatre sources Laser ont été utilisées ( $447nm$ ,  $532nm$ ,  $793nm$  et  $825nm$ ). Le déclenchement de l'illumination est réalisé successivement pour les quatre sources Laser de façon à reconstruire une image multispectrale par balayage spectral, voir paragraphe 1.3.2. Le temps d'intégration de la caméra et la durée d'illumination d'une source Laser sont définis par la durée de l'état haut du signal crêteau ( $5V$ ). Ce temps d'intégration peut être différent pour chaque source Laser et est directement réglable par le biais d'une interface homme-machine développée sous Qt en C++, voir annexe A.2. Un délai de  $5ms$  est inséré entre chaque illumination de façon à supprimer le risque de superposition entre deux images spectrales.

Le spectromètre *USB-2000* récolte la lumière réfléchiée à l'interface d'injection du faisceau de fibres (G). Ce spectromètre est utilisé pour le contrôle des possibles dérives d'illumination des sources Laser afin d'éviter une mauvaise interprétation des variations d'intensité collectées (intensités relatives pour les différents canaux spectraux d'émission et de mesure).

L'illumination per-endoscopique du tissu ou dans notre étude d'un fantôme est réalisée en injectant les sources Laser dans le faisceau de fibres optiques de l'endoscope Storz. Le faisceau de fibres de l'endoscope Storz est initialement prévu pour une illumination en lumière blanche du tissu.

Pour finir la lumière rétro-diffusée à la surface du fantôme est collectée par l'endoscope et est transmise à la caméra par un objectif télécentrique et une lentille divergente à position réglable entre l'objectif télécentrique et l'oculaire de l'endoscope.

## 5.2.2 Détecteur

La caméra Thorlabs 340M-GE a été utilisée comme détecteur dans notre prototype d'endoscope multispectral. Cette caméra monochrome acquiert la lumière à partir du spectre visible jusqu'au proche infrarouge. L'efficacité quantique de la caméra est de l'ordre de 50% entre  $400nm$  et  $500nm$  et décroît jusqu'à 3% à  $900nm$ , voir Fig. 5.17. Bien que l'efficacité quantique de cette caméra ne soit que de 10% pour les acquisitions dans le domaine du proche infrarouge (autour de  $800nm$ ), avec retrait du filtre infrarouge de protection utilisé par défaut, ces performances ne sont *a priori* par rédhitoires pour une preuve de concept. Ce matériel étant déjà disponible au laboratoire, nous avons logiquement utilisé cette caméra pour le développement d'une preuve de concept.

Les images acquises sont codées sous 14 bits, ont une définition de  $640 \times 480$  pixels et peuvent être obtenues à de très hautes fréquences (jusqu'à 200 images par seconde). Dans notre étude, l'acquisition est contrôlée à partir d'une tension crêteau délivrée par une carte Arduino Uno (voir Fig. 5.16 (F)). Plus de détails sont donnés au paragraphe 5.2.5.

Bien que les images délivrées par la caméra sont codées sous 14 bits, la dynamique totale de l'image n'est pas comprise entre 0 et  $2^{14} - 1$ . En effet, on peut observer une saturation du capteur autour de 13148 niveaux de gris, voir Fig. 5.18. Sur cette figure, l'intensité des niveaux de gris moyens mesurée sur l'image est tracée en fonction de l'intensité réglable d'un Laser à  $447nm$  qui illumine une cible blanche positionnée à  $4mm$  de l'extrémité distale de l'endoscope. On remarque deux zones de fonctionnement de la caméra. Une zone linéaire entre 0 et 13148 niveaux de gris et une zone non-linéaire (de saturation) entre 13148 et  $2^{14} - 1$  niveaux de gris.

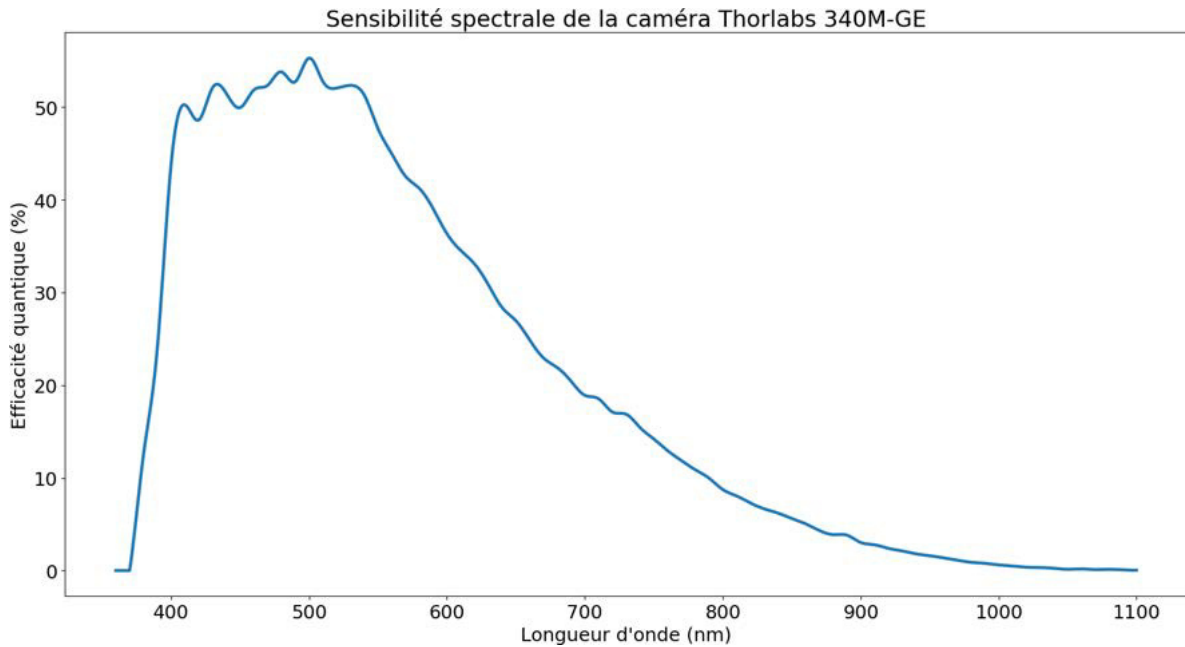


FIGURE 5.17 – Efficacité quantique de la caméra Thorlabs 340M-GE.

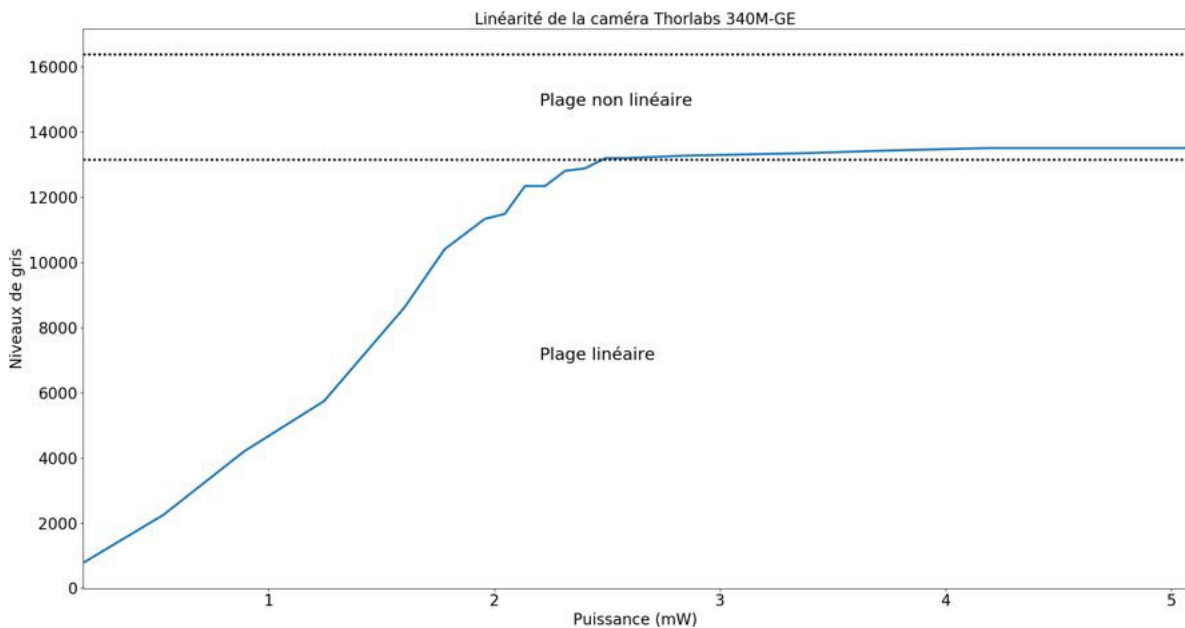


FIGURE 5.18 – Linéarité de la dynamique des niveaux de gris de la caméra Thorlabs 340M-GE.

### 5.2.3 Couplage de l'endoscope à la caméra

Le couplage optique entre l'endoscope et la caméra est réalisé à l'aide d'une cage d'alignement optique, voir Fig. 5.19. L'endoscope (A) est fixé sur la table optique. La pièce (B) a été conçue à l'aide d'une imprimante 3D, elle permet le maintien de l'endoscope et la translation de la caméra selon l'axe du tube de l'endoscope. La lumière récoltée par l'endoscope rigide est délivrée à la caméra (C) par le biais d'un oculaire, voir Fig. 5.20.



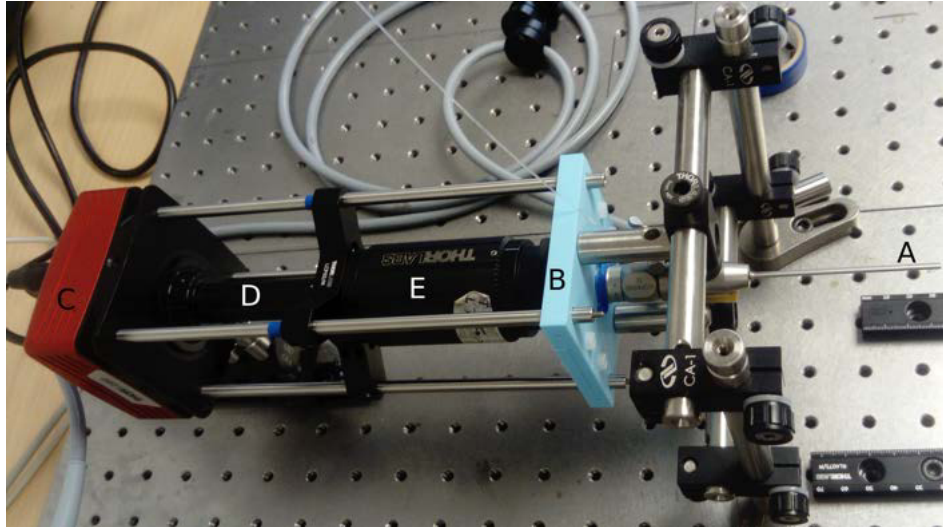


FIGURE 5.19 – Cage d’alignement optique. (A) Endoscope optique rigide Karl Storz Hopkins II. (B) Pièce de maintien de l’endoscope. (C) Caméra Thorlabs 340M-GE. (D) Objectif télécentrique. (E) Barillet pour le réglage en translation d’une lentille divergente.

La lumière est quasiment collimatée à la sortie de l’oculaire (voir Fig. 5.20). Afin de reconstruire l’image sur le capteur CCD de la caméra, une lentille divergente de focale  $f = -100\text{mm}$  est utilisée (*Thorlabs LD1613-B*) avec un objectif télécentrique *Edmund Optics Compact TL* ayant une distance de travail de  $110\text{mm}$  et un grossissement de 1. L’objectif télécentrique est indiqué par la lettre (D) et la lentille divergente par la lettre (E) sur la Fig. 5.19. La lentille divergente est centrée par rapport au capteur de la caméra grâce à quatre tiges métalliques (F) fixées sur la caméra. L’alignement de l’ensemble caméra-objectif-lentille avec l’endoscope optique est réalisé grâce aux quatre tiges métalliques qui peuvent coulisser dans la pièce (B).



FIGURE 5.20 – Endoscopie optique rigide Karl Storz Hopkins II. L’extrémité distale insérée dans la cavité à explorer ainsi que l’oculaire de vision sont indiqués.

Nous n’avons malheureusement pas accès aux schémas optiques de l’endoscope rigide, le réglage pour le couplage optique entre l’endoscope et la caméra a donc été défini empiriquement. En effet, la lumière n’est pas parfaitement collimatée à la sortie de l’endoscope. Une combinaison idéale de lentilles ne peut ainsi pas être théoriquement définie. Une lentille divergente de focale  $f = -100\text{mm}$  a été placée par rapport à l’objectif télécentrique de façon à obtenir une image nette à l’infini ( $\approx 2\text{m}$ ) avec l’ensemble caméra-objectif-lentille divergente. Pour cette position de la lentille, le plan focal image

de la lentille est confondu avec le plan de l'objet vu net par la caméra munie de l'objectif télécentrique (focale fixe et réglage fixe, sans changement de mise au point). La lentille est maintenue dans un barillet *Thorlabs SM1NR1*, ce qui permet une translation de  $25\text{mm}$  de la lentille divergente selon l'axe optique de la caméra, voir Fig. 5.19 (E). Le réglage en translation de la lentille divergente permet un réglage de la netteté des images, notamment lorsque l'objet visé par l'endoscope n'est plus considéré comme à l'infini, mais placé à une distance réduite (typiquement de quelques millimètres). Ce réglage en translation de la lentille divergente permet également une opération de zoom. L'effet du réglage en translation de la lentille peut être observé sur la Fig. 5.21. Les images ont été acquises avec une illumination du Laser à  $447\text{nm}$  et une distance entre le fantôme et l'extrémité distale de l'endoscope de  $4\text{mm}$ . Sur cette image, le fantôme est une feuille cartonnée présentant du texte. Les images de (A) à (D) ont été acquises pour plusieurs positions de la lentille (du plus proche au plus éloigné de l'oculaire). Plusieurs effets de la position de la lentille sur l'image peuvent être observés. On remarque que l'image la plus nette est obtenue sur l'image (B). Pour les autres positions de la lentille, l'image acquise est floue. La brillance de l'image calculée sur la zone effective est la plus élevée lorsque la lentille est proche de l'oculaire. Plus la lentille est éloignée de l'oculaire, moins la brillance est élevée. On remarque également qu'un zoom est réalisé avec l'éloignement de la lentille par rapport à l'oculaire. La caractérisation de la netteté des images acquises par notre système est décrite au paragraphe 5.2.7.

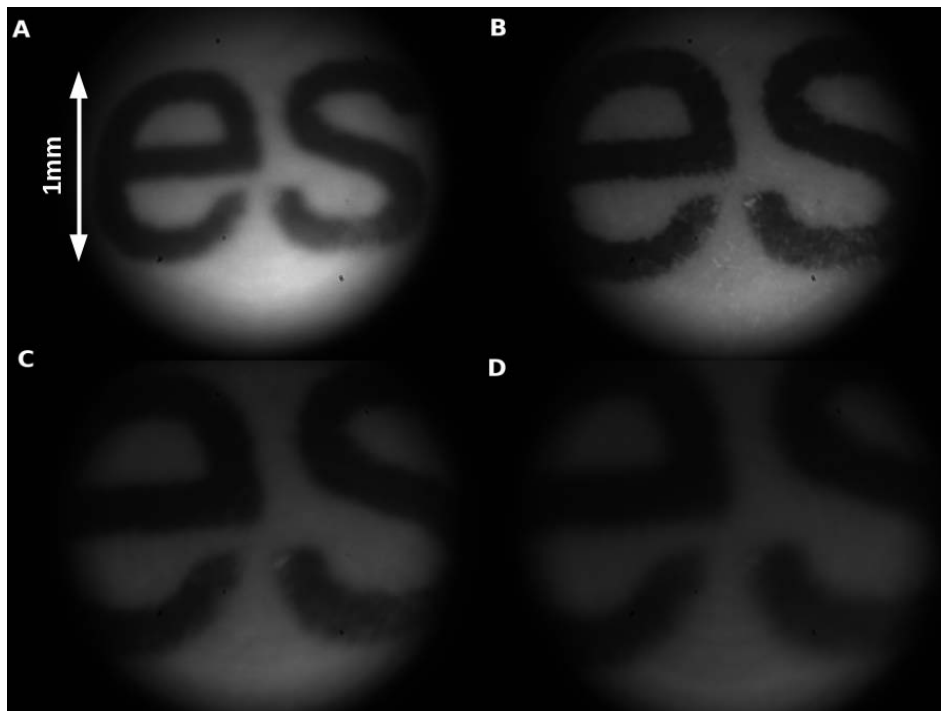


FIGURE 5.21 – Images d'un fantôme situé à  $4\text{mm}$  de l'extrémité distale de l'endoscope (illumination à  $447\text{nm}$ ). (A) Distance oculaire-lentille :  $15\text{mm}$ . (B) Distance oculaire-lentille :  $32\text{mm}$ . (C) Distance oculaire-lentille :  $49\text{mm}$ . (D) Distance oculaire-lentille :  $66\text{mm}$ .

#### 5.2.4 Illumination multispectrale

Dans le cadre de cette étude, quatre sources Laser ont été utilisées. Le choix des sources ne provient pas du caractère cohérent de la lumière mais de la puissance délivrée et de la facilité d'injection des sources lumineuses dans un faisceau de fibres optiques. Il est très probable que ce prototype évolue dans le futur afin d'être utilisé pour des études précliniques, notamment sur le développement d'une illumination per-endoscopique optimisée par Leds. En effet, bien que les sources Laser offrent

la possibilité d'une illumination de l'ordre de la dizaine à la centaine de  $mW$ , la lumière cohérente rétro-diffusée par le tissu introduit un phénomène de speckle. Le speckle est représenté par un motif composé de taches lumineuses et sombres dues aux interférences lumineuses de plusieurs fronts d'ondes cohérents. Une méthode simple de diminution de l'impact du speckle sur les images sera détaillée dans ce paragraphe.

Les quatre sources Laser utilisées émettent les longueurs d'onde suivantes :  $447nm$  (classe 3b),  $532nm$  (classe 3b),  $793nm$  (classe 3b) et  $825nm$  (classe 4). Le choix de ces longueurs d'onde est directement lié aux spectres d'absorptivité molaire des états oxygénés/désoxygénés de l'hémoglobine, voir Fig. 5.22.

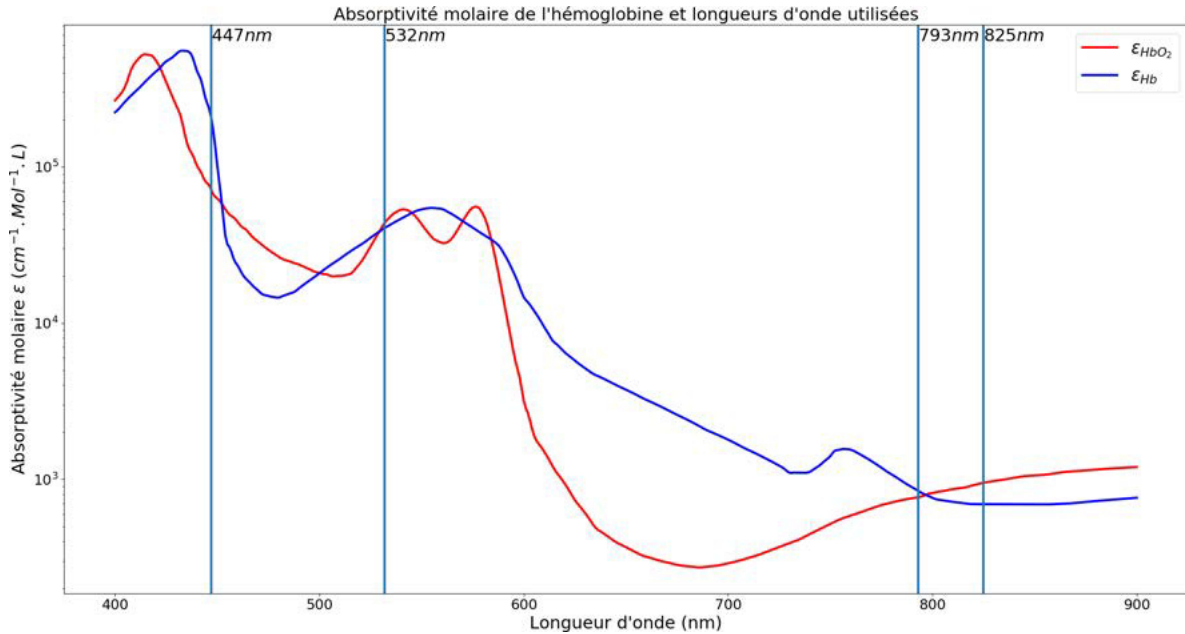


FIGURE 5.22 – Absorptivité molaire de  $HbO_2$  et  $Hb$  et longueurs d'onde utilisées dans notre dispositif.

La longueur d'onde  $532nm$  a été choisie car elle s'approche d'un point isobestique entre les spectres d'absorptivité molaire de  $HbO_2$  et  $Hb$ . Ceci signifie que les spectres d'absorptivité molaire de  $HbO_2$  et  $Hb$  se croisent à cette longueur d'onde. Il est en de même pour la longueur d'onde  $793nm$ . Les deux autres longueurs d'onde,  $447nm$  et  $825nm$ , ont été choisies dans le but d'étudier la distribution spatiale de l'hémoglobine dans le tissu à l'aide de représentations paramétriques. Dans le spectre visible ( $447nm$  et  $532nm$ ), les photons sont très fortement absorbés par l'hémoglobine, on obtiendra ainsi un contraste très fort entre un vaisseau sanguin ou une lésion et le tissu environnant qui plus faiblement vascularisé. Cependant, les photons émis à  $447nm$  et  $532nm$  ont une faible propagation dans le tissu, ce qui implique que le contraste de détection diminue très fortement lorsqu'une lésion ou un vaisseau sanguin est enfoui sous le tissu. En revanche dans le proche infrarouge, les photons sont beaucoup moins absorbés par l'hémoglobine que dans le spectre visible ( $\epsilon_{HbO_2}(532nm)/\epsilon_{HbO_2}(793nm) = 57.1$ ). Les photons vont ainsi se propager plus en profondeur dans le tissu et permettront la détection de contrastes non exclusivement superficiels. Plus de détails sont donnés dans le chapitre 7.

#### 5.2.4.1 Illumination per-endoscopique

Les quatre sources Laser utilisées illuminent de façon séquentielle le fantôme à travers l'endoscope. Les quatre sources Laser sont injectées dans le faisceau de fibres optiques de l'endoscope en tenant compte d'une part de l'angle d'acceptance limité du faisceau de fibres, et d'autre part de l'encombrement des sources Laser, voir Fig. 5.23. Les sources Laser à  $793nm$  et  $825nm$  sont directement

injectées dans le faisceau de fibres avec un faible angle par rapport à l'axe du faisceau de fibres. Les sources Laser à  $447nm$  et  $532nm$  sont indirectement injectées dans le faisceau de fibres par réflexion des faisceaux Laser sur des miroirs. Une lentille divergente de  $-4.5$  dioptrie est placée devant la source Laser à  $532nm$  de façon à élargir le faisceau Laser pour une injection sur toute la surface du faisceau de fibres optiques.

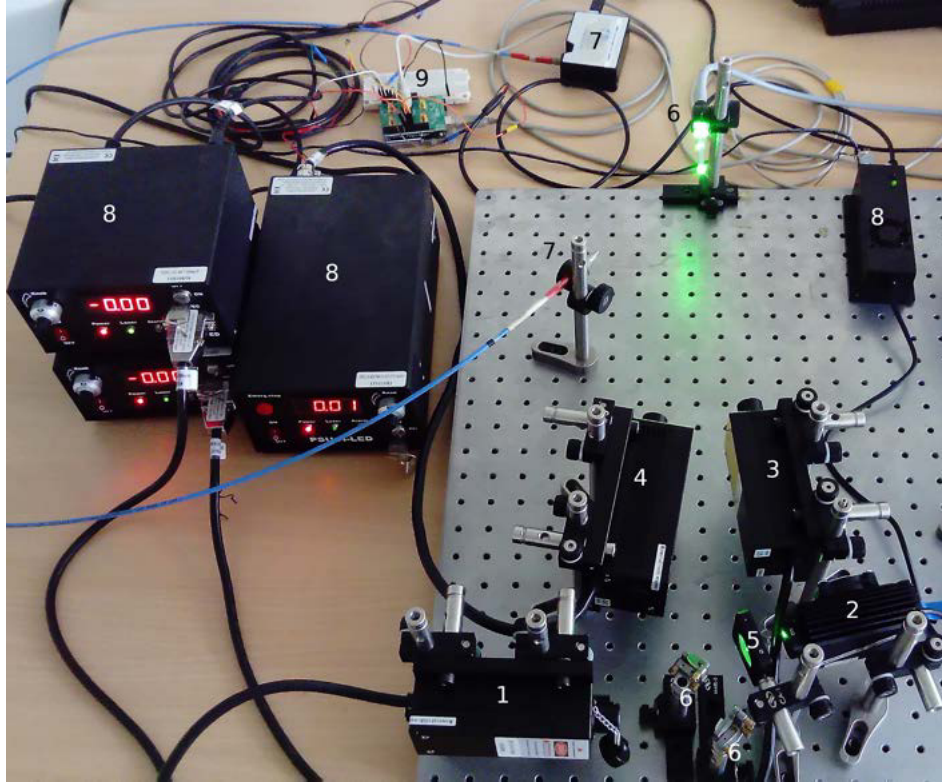


FIGURE 5.23 – Montage optique pour l'injection per-endoscopique des quatre sources Laser. (1) Laser à  $447nm$ . (2) Laser à  $532nm$ . (3) Laser à  $793nm$ . (4) Laser à  $825nm$ . (5) Lentille divergente de  $-4.5$  dioptries. (6) Faisceau de fibres optiques relié à l'endoscope. (7). Spectromètre *USB 2000*. (8) Contrôleurs Laser. (9) Contrôleur d'entrée-sortie utilisé pour la gestion de l'illumination et de l'acquisition.

Le faisceau de fibres optiques est initialement prévu pour l'injection de lumière blanche par la station de travail de l'endoscope. Ce faisceau de fibres est fixé à l'endoscope par l'intermédiaire d'une fiche optique, voir Fig. 5.20. La lumière est ensuite conduite jusqu'à l'extrémité distale de l'endoscope permettant l'illumination du tissu. Comme on peut le voir sur la Fig. 5.24, la lumière illumine le tissu par biais d'un faisceau de fibres optiques arrangées sous forme de croissant.

#### 5.2.4.2 Gestion du speckle

Les sources d'illumination utilisées émettent de la lumière cohérente. Lorsque la lumière rétro-diffusée est captée par la caméra, un motif de speckle peut être observé sur les images. Le speckle est représenté par un motif composé de tâches lumineuses et sombres dues aux interférences lumineuses de plusieurs fronts d'ondes cohérents. Le speckle appartient à la catégorie de l'imagerie optique interférentielle, cette technique permet de capter des variations de front d'onde de l'ordre de la fraction de longueur d'onde ce qui est très utile pour mesurer des déplacements très petits et qui seraient ainsi non perceptibles par des techniques d'imagerie en éclairage incohérent. On retrouve par exemple l'utilisation du speckle pour mesurer le flux sanguin cérébral pendant une opération de

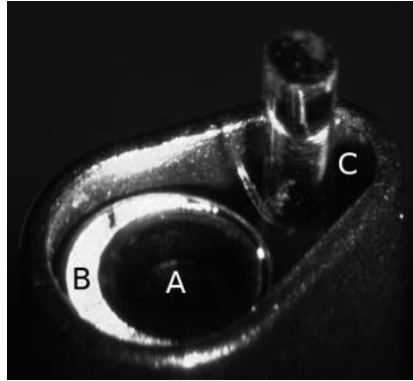


FIGURE 5.24 – Extrémité distale de l'endoscope Karl Storz Hopkins II. (A) Objectif et lentille à gradient d'indice utilisés pour la réception de la lumière rétro-diffusée. (B) Faisceau de fibres optiques arrangées sous forme de croissant utilisé pour l'illumination. (C) Canal opératoire ici occupé par une fibre optique supplémentaire, de  $\approx 0.6mm$  de diamètre de cœur visible.

neurochirurgie [128]. Dans notre cas, il n'est pas souhaitable d'acquérir du speckle car d'une part, celui-ci limite le contraste dans les images et d'autre part peut entraîner une mauvaise interprétation de l'intensité lumineuse.

Afin d'éliminer le speckle, la solution la plus simple est d'utiliser des sources de lumière incohérentes comme des Leds par exemple. Ce type de source est d'ailleurs privilégié en endoscopie NBI [5]. Dans notre cas, l'endoscope et son faisceau de fibres atténuent fortement la lumière (voir paragraphe 5.2.7.1) ce qui ne permet pas de réaliser facilement une illumination per-endoscopique. De plus, la caméra utilisée a une efficacité quantique faible dans le proche infrarouge, réduisant la quantité de lumière récoltée par le capteur CCD. Dans le futur, le dispositif pourra être amélioré en remplaçant les sources Laser par des sources incohérentes.

Dans le commerce, les dispositifs réducteurs de speckle utilisent la rotation de diffuseurs se situant sur le passage du flux lumineux afin de corriger le modèle de speckle Laser pour qu'il apparaisse comme une distribution uniforme de la lumière. Pour notre dispositif, nous ne disposons pas d'un tel appareil, cependant une réduction du speckle peut être obtenue par vibration du faisceau de fibres optiques. En effet, cette vibration produit un changement de la distribution des modes de propagation de la lumière au sein des fibres et donc permet une réduction du speckle. Cette technique ne permet pas de supprimer la totalité du speckle mais contribue à homogénéiser la lumière rétro-diffusée. Cette vibration est réalisée manuellement en tapotant faiblement le faisceau de fibres optiques à une fréquence comprise entre 3 et 4Hz. Une méthode de vibration moins contraignante pour l'utilisateur sera bien entendue développée dans le futur avec l'utilisation d'un actionneur linéaire alimenté et contrôlé par la carte Arduino. Sur la Fig. 5.25, les images d'une cible blanche illuminée à 447nm avec et sans vibration du faisceau de fibres optiques sont représentées. La dynamique des images est étalée de 0 à 1 de façon à simplifier la visualisation. Trois zones sont indiquées par des carrés jaunes de 30 pixels de côté. Les zones 1 et 2 se situent dans la zone d'illumination effective du tissu. La zone 2 est cependant placée au niveau du pic d'illumination de l'endoscope (croissant d'illumination du faisceau de fibres optiques, voir Fig. 5.24). La zone 3 est située en dehors de la zone effective d'illumination.

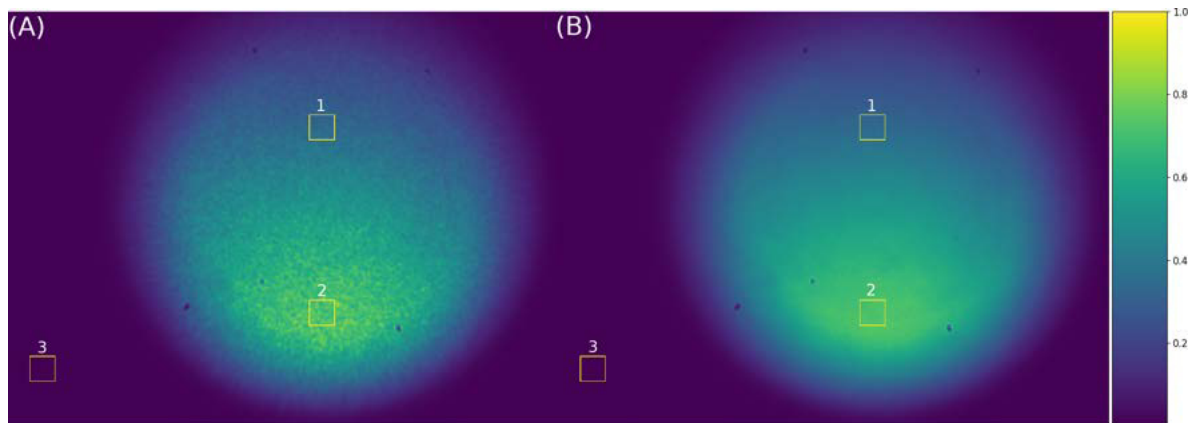


FIGURE 5.25 – Image d’une cible blanche illuminée avec un Laser à  $447nm$  sans (A) et avec vibration du faisceau de fibres optiques (B). Sur les deux images, trois zones d’intérêt sont délimitées par des carrés jaunes.

Afin de quantifier l’effet de notre méthode de réduction de speckle sur les zones 1 et 2, le coefficient de dispersion peut être calculé pour chaque zone d’intérêt (voir carrés jaunes sur la Fig. 5.25) avec et sans la vibration du faisceau de fibres optiques. Le coefficient de dispersion est exprimé en pourcentage et est défini comme le rapport de l’écart type sur la moyenne de l’intensité mesurée au niveau de la zone d’intérêt. Le coefficient de dispersion est calculé sur une petite zone d’intérêt car les images acquises ne sont pas homogènes. Pour les zones 1 et 2, la valeur du coefficient de dispersion sera représentatif des dispersions de l’intensité associées au speckle. Pour la zone 3, comme la moyenne de la zone d’intérêt tend vers 0, le coefficient de dispersion n’est pas une bonne métrique représentative des dispersions de l’intensité associées au bruit de la chaîne d’acquisition. Pour cette zone, l’écart type sera utilisé. Pour les zones 1 et 2 et pour chaque image, les valeurs du coefficient de dispersion et de l’écart type ont été calculées pour différentes tailles de zone (de 2 pixels de côté jusqu’à 30 pixels de côté, à noter que chaque zone est centrée sur la zone représentée sur la Fig. 5.25). Le coefficient de dispersion est une métrique sans unité et est représenté en pourcentage. L’écart type lui représente la dispersion des valeurs de l’intensité autour de la valeur moyenne, on peut ainsi le représenter en pourcentage par rapport à la dynamique totale de l’image dans sa plage de linéarité, voir Fig. 5.26.

Pour les zones 1 et 2, les valeurs du coefficient de dispersion mesurées sur les images avec la méthode de vibration du faisceau de fibres sont plus faibles que celles mesurées sur les images sans vibration. On remarque cependant que les valeurs varient fortement en fonction du Laser utilisé. Pour une illumination à  $532nm$ , les valeurs du coefficient de dispersion sont les plus élevées. Pour les autres sources Laser, les coefficients de dispersion sont du même ordre de grandeur. Pour les zones 1 et 2, avec et sans réduction du speckle, les valeurs du coefficient de dispersion sont du même ordre de grandeur. D’une manière générale, on remarque que le coefficient de dispersion augmente avec la largeur de la zone.

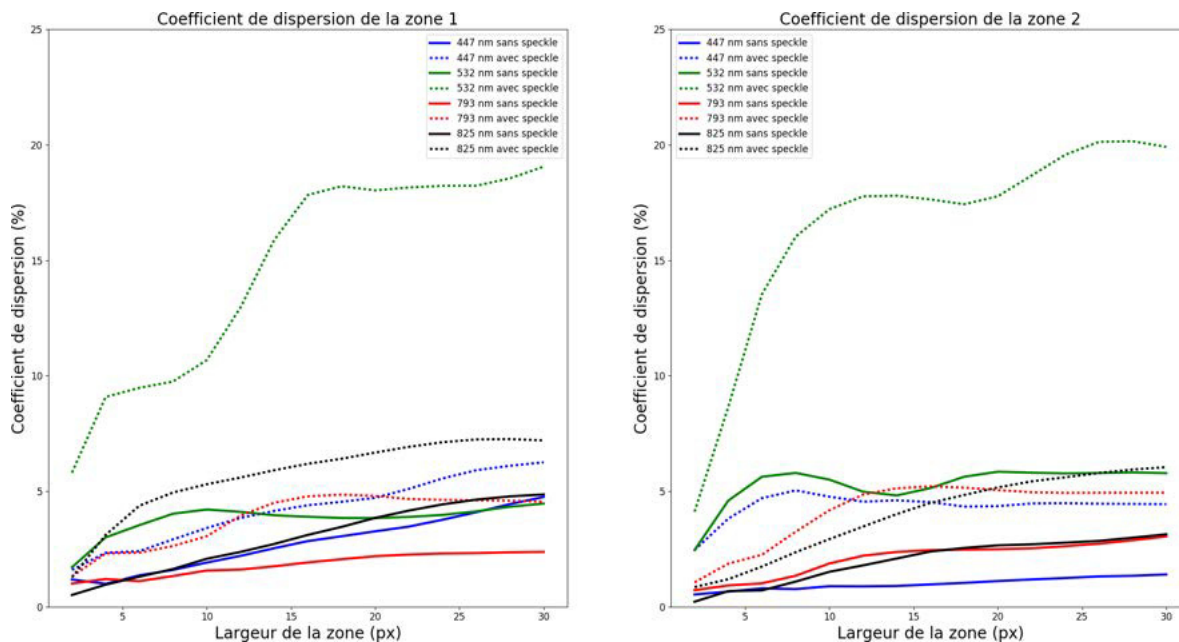


FIGURE 5.26 – Coefficient de dispersion calculé pour les zones 1 et 2 définies à la Fig. 5.25.

Les valeurs d'écart type mesurées au niveau de la zone 3 sont représentées dans le tableau 5.1. On remarque que ces valeurs sont très faibles et sont du même ordre de grandeur pour les quatre sources d'illumination. En effet, au niveau de cette zone aucune lumière n'est captée par la caméra, ces valeurs sont donc représentatives du bruit de fond lié à la caméra. Des valeurs plus élevées pour des illuminations à  $793\text{nm}$  et  $825\text{nm}$  peuvent s'expliquer par l'utilisation de temps d'intégration plus faibles qu'à  $447\text{nm}$  et  $523\text{nm}$ , voir tableau 5.2.

TABLE 5.1 – Valeurs d'écart type calculées sur la zone 3 (voir Fig. 5.25). Ces valeurs sont représentées en pourcentage par rapport à la dynamique totale de la caméra sur sa plage de linéarité.

	Laser $447\text{nm}$	Laser $532\text{nm}$	Laser $793\text{nm}$	Laser $825\text{nm}$
Ecart type (%)	0.041	0.041	0.045	0.047

### 5.2.5 Contrôle de l'illumination et de l'acquisition

Le schéma de la Fig. 5.27 met en évidence l'utilisation de la carte Arduino pour le déclenchement de l'acquisition des images et de l'illumination, et également pour l'acquisition des spectres de la lumière injectée dans l'endoscope. Le déclenchement de l'acquisition des images et de l'illumination est "matériel" car il est géré par une tension de contrôle délivrée par la carte Arduino. Le contrôle du spectromètre *USB 2000* est "logiciel" car le déclenchement de l'acquisition de spectre est réalisé informatiquement.

Il est important de souligner que l'ordinateur portable joue le rôle de l'ordonnanceur central du dispositif. L'ordinateur envoie des commandes à l'Arduino pour le déclenchement simultané de l'acquisition et de l'illumination d'une des sources Laser. Cette commande est délivrée par un câble USB sous forme de caractères 'a', 'b', 'c', 'd' ou 'o'. Les caractères 'a', 'b', 'c' et 'd' permettent l'émission de photons par l'une des quatre sources Laser ('a' :  $447\text{nm}$ , 'b' :  $532\text{nm}$ , 'c' :  $793\text{nm}$  et 'd' :  $825\text{nm}$ ) et la récolte des photons rétro-diffusés. Le caractère 'o' désigne l'arrêt de l'émission lumineuse et l'envoi de l'image formée à l'ordinateur par le biais d'un câble ethernet. Le déclenchement de la



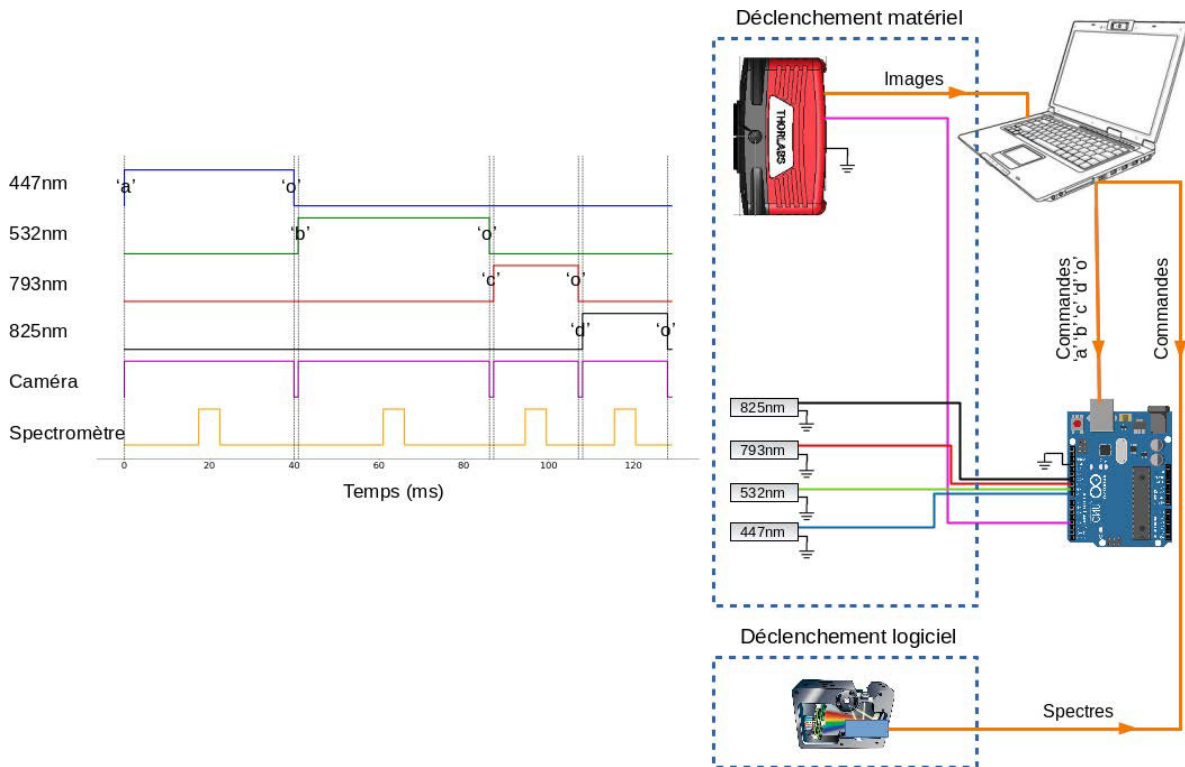


FIGURE 5.27 – Schéma du principe du contrôle des sources d’illumination et de l’acquisition des images et des spectres. À droite, les différents éléments utilisés sont représentés : (A) caméra, (B) ordinateur portable, (C) sources d’illumination, (D) Carte Arduino, (E) Spectromètre. À gauche, le chronogramme représente une séquence temporelle des signaux de commande pour l’acquisition d’une image multispectrale et le contrôle des sources d’illumination.

mesure des spectres et leurs acquisitions est effectué informatiquement par le transit de commandes et la lecture des données par le bus série. L’ordinateur a été choisi comme ordonnanceur afin d’éviter tout problème de désynchronisation entre la carte Arduino, le spectromètre et l’ordinateur. L’intervalle de temps entre chaque commande est géré par des horloges logicielles développées en C++ sous le framework Qt. La gestion des images et des spectres récoltés est réalisée dans des "threads" parallèles (séquence logicielle s’exécutant en parallèle), ce qui permet de garantir un flux continu de l’acquisition des données.

La caméra et les quatre contrôleurs Laser sont reliés aux sorties digitales PWM et à la masse de la carte Arduino. Ces sorties permettent l’envoi d’une tension de contrôle de 0V ou 5V aux bornes des fiches de contrôle de la caméra (fiche SMA) et des contrôleurs Laser (fiches BNC). Lorsqu’une tension de 0V est envoyée aux bornes d’un contrôleur Laser, aucune source Laser n’est activée. L’émission est réalisée dès qu’un front montant (passage d’une tension de 0V à 5V) est détecté par le contrôleur. Pour la caméra, le principe de fonctionnement est le même. La caméra récolte des photons dès que la caméra détecte un front montant et envoie l’image créée à la détection d’un front descendant. Ainsi, la durée du niveau haut du signal envoyé à la caméra correspond au temps d’intégration utilisé par la caméra (le temps d’intégration peut être différent en fonction de la source). Ce principe de contrôle de la caméra et des sources Laser permet d’effectuer simultanément une émission de lumière à travers l’endoscope et une réception des photons rétro-diffusés par la caméra. Le temps d’intégration minimum est de 5ms (imposé par la caméra Thorlabs 340M-GE).

Le chronogramme représenté à gauche du schéma illustre une séquence de contrôle des sources



Laser, de la caméra et du spectromètre pour la reconstruction d'une image multispectrale et le contrôle des sources d'illumination. Entre l'arrêt de l'émission d'une source Laser pour la formation et l'envoi de l'image à l'ordinateur (commande 'o') et le déclenchement de l'acquisition et de l'émission de la source suivante (commande 'a', 'b', 'c' ou 'd') un délai de  $1ms$  est appliqué. Ce délai permet à la caméra de former l'image et de l'envoyer à l'ordinateur. Sans ce délai, la caméra risque de ne pas avoir le temps de former l'image avant la réception d'un nouveau front montant pour la récolte des photons. L'image risque donc d'être perdue. Cette technique de déclenchement matériel permet l'utilisation de différents temps d'intégration pour la formation des quatre images spectrales. Ces temps d'intégration sont représentés par les différentes largeurs des signaux créneaux du chronogramme. L'exemple donné sur le chronogramme correspond aux temps d'intégration choisis pour la formation d'une image multispectrale d'une cible de référence blanche placée à  $1mm$  de l'extrémité distale de l'endoscope ( $40ms$  pour une émission à  $447nm$ ,  $45ms$  pour une émission à  $532nm$ ,  $20ms$  pour une émission à  $793nm$  et  $20ms$  pour une émission à  $825nm$ ).

Le déclenchement du spectromètre *USB 2000* diffère du contrôle de la caméra et des sources d'illumination. Le temps d'intégration du spectromètre est réglé au minimum possible ( $5ms$ ), ce qui permet d'éviter une saturation du capteur. L'acquisition du spectre collecté par le spectromètre est déclenchée pendant l'illumination de la source Laser à contrôler. La durée de l'acquisition est centrée sur la durée d'illumination de la source. Le spectromètre a une capacité de transfert de données beaucoup plus faible que la carte Arduino ( $77Hz$  pour le spectromètre contre  $16MHz$  pour la carte Arduino). Ce qui signifie que le transfert des spectres jusqu'à l'ordinateur ne peut se faire que toutes les  $13ms$ . Cette contrainte matérielle introduit une limitation sur le fonctionnement de notre dispositif : les temps d'intégration utilisés doivent être supérieurs à  $17ms$  afin d'éviter tout problème de désynchronisation lors du transfert des données du spectromètre à l'ordinateur. Cette limitation peut cependant être contournée par l'augmentation du délai  $\Delta T$  entre l'acquisition de deux images :

$$\Delta T(T_E^n, T_E^{n+1}) \geq 13ms + 5ms - \frac{T_E^n}{2} - \frac{T_E^{n+1}}{2}, \quad (5.9)$$

avec  $T_E^n$  le temps d'intégration utilisé pour la source d'illumination  $n$ ,  $T_E^{n+1}$  le temps d'intégration utilisé pour la source d'illumination  $n+1$ .  $13ms$  désigne le temps de transfert minimum du spectromètre et  $5ms$  désigne le temps d'intégration du spectromètre. Le temps d'intégration minimum pour chaque source d'illumination est fixé à  $10ms$ , voir annexe A.2.

### 5.2.5.1 Contrôle des dérives des sources d'illumination

Le rôle du spectromètre est de contrôler à l'échelle des pulses Laser successifs la stabilité des sources Laser. Si le flux de photons émis par une source Laser décroît au cours du temps, le nombre de photons récoltés par la caméra sera ainsi plus faible. Ce phénomène introduit donc une baisse de l'intensité sur les images provoquant une mauvaise interprétation des résultats. En effet, une baisse d'intensité pourrait être considérée comme étant associée au tissu et non aux dérives de la source d'illumination.

Pour chaque image acquise suite à l'illumination de la source  $i$ , le spectre des sources d'illumination  $S_i$  est comparé à un spectre de référence  $S_i^{Ref}$ , voir Eq. (5.10). Ce spectre de référence est acquis lors de la procédure des mesures de référence, voir paragraphe 5.2.6.

$$K_i = \frac{\int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} S_i(\lambda).d\lambda}{\int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} S_i^{Ref}(\lambda).d\lambda}. \quad (5.10)$$

Dans l'Eq. (5.10), les spectres de référence et les spectres mesurés sont intégrés sur l'intervalle  $[\lambda_{min}; \lambda_{max}]$ . Cet intervalle ne correspond pas à toute la gamme spectrale délivrée par le spectromètre de façon à ne pas introduire le bruit du spectromètre sur toute la gamme spectrale. Ainsi pour une illumination à  $447nm$ ,  $\lambda_{min} = 437nm$  et  $\lambda_{max} = 457nm$ , pour une illumination à  $532nm$ ,  $\lambda_{min} = 522nm$  et  $\lambda_{max} = 542nm$ , pour une illumination à  $793nm$ ,  $\lambda_{min} = 783nm$  et  $\lambda_{max} = 803nm$  et

pour une illumination à  $825\text{ nm}$ ,  $\lambda_{min} = 815\text{ nm}$  et  $\lambda_{max} = 835\text{ nm}$ . Le facteur  $K_i$  met en évidence le rapport entre les intégrales des deux spectres. Le coefficient  $K_i$  est ensuite divisé à chaque nouvelle image spectrale  $I_i$  acquise, permettant une correction des dérives de l'illumination. Les spectres sont intégrés sur la gamme spectrale délivrée par le spectromètre de façon à obtenir une quantité qui est directement proportionnelle à une intensité. Cette méthode de correction doit cependant être appliquée dans la plage de linéarité de la caméra, voir Fig. 5.18. Sur la Fig. 5.28, les spectres de référence ainsi que les coefficients de correction  $K$  sont représentés pour une mesure typique.

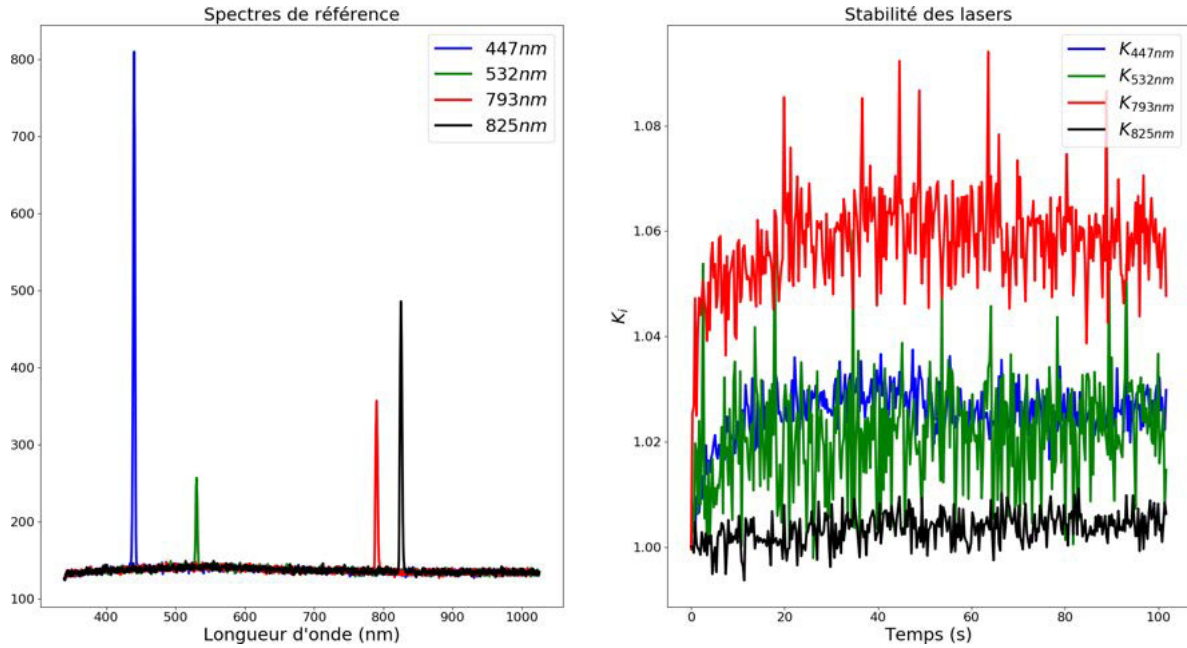


FIGURE 5.28 – Spectres de référence et calcul des coefficients  $K$  pour la correction des dérives des sources d'illumination.

### 5.2.6 Mesures de référence

Des mesures de référence ont été réalisées dans le but de calibrer le dispositif d'imagerie. Pour les quatre pulses d'illumination, une image et un spectre de référence sont sauvegardés. Les spectres de référence sont représentés sur la Fig. 5.28 et les images de références acquises par la caméra sont représentées sur la Fig. 5.29. La dynamique des niveaux de gris a été étalée de 0 à 1 (au lieu de 0 à  $2^{14} - 1$ ) de façon à simplifier la visualisation. Les images ont été acquises pour une cible de référence blanche placée à  $5\text{ mm}$  de l'extrémité distale de l'endoscope. Les temps d'intégration ont été réglés de façon à ce que les intensités maximales des images spectrales (mesurées sur la zone effective de l'image, voir paragraphe 6.2) ne soient pas supérieures à  $0.75 \cdot (2^{14} - 1)$  (limite de la plage de linéarité de la caméra, voir Fig. 5.18). Ces images de référence nous donnent l'information de l'intensité mesurée pour chaque pixel de la caméra lorsqu'un objet (la cible de référence blanche) réfléchit la majorité des photons injectés à travers l'endoscope. Dans notre étude, la cible référence blanche est une simple feuille blanche, la mesure peut cependant être améliorée avec l'utilisation d'une cible de calibration dédiée.

Pour chaque nouvelle image multispectrale acquise, l'image spectrale  $i$  (acquise pour une illumination à  $447\text{ nm}$  ou  $532\text{ nm}$  ou  $793\text{ nm}$  ou  $825\text{ nm}$ ) est normalisée de façon à définir pour chaque pixel le ratio d'intensité par rapport à la mesure de référence. L'opération de normalisation correspond à une division terme à terme de l'image spectrale  $I_i$  par rapport à l'image de référence  $Ref_i$ . Les temps d'intégration définis pour l'acquisition de chaque image spectrale sont résumés dans le tableau 5.2.

Ainsi, à ce stade du développement de la preuve de concept, une image multispectrale est obtenue typiquement toutes les  $283ms$ , ce qui représente une fréquence d'acquisition de  $3.5Hz$ . Cette fréquence est environ deux fois plus faible que la fréquence limite acceptable pour une visualisation confortable des images en exploration endoscopiques ( $\approx 6.8Hz$  [129]). Une fréquence d'acquisition plus élevée peut cependant être obtenue en réduisant les pertes lors de l'injection des sources de lumière.

TABLE 5.2 – Temps d'intégration utilisés pour la mesure des images de référence.

	447nm	532nm	793nm	825nm
Temps d'intégration (ms)	80	100	50	50

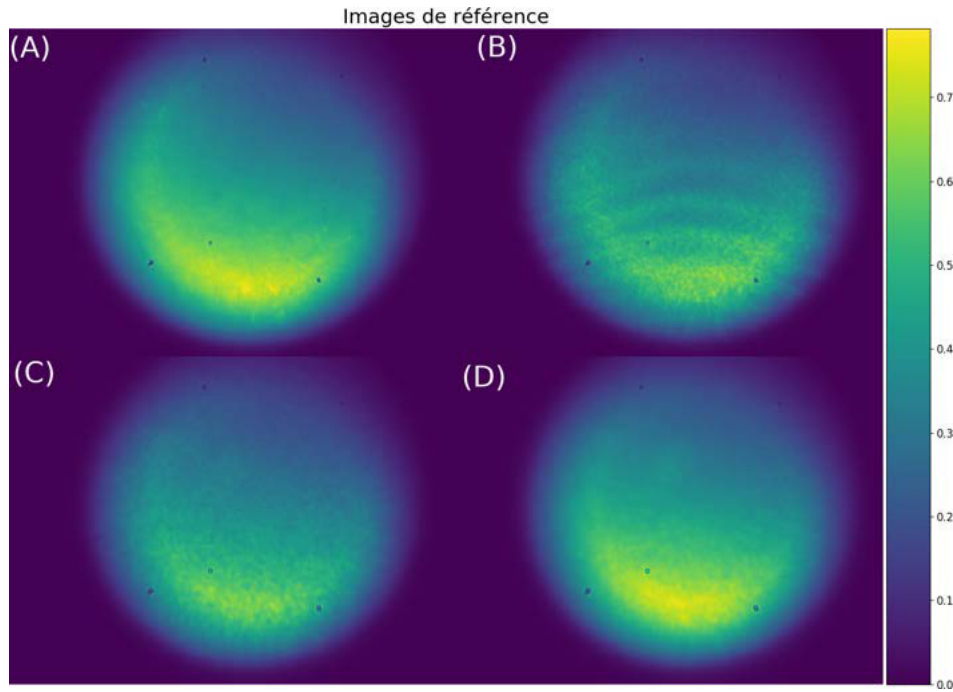


FIGURE 5.29 – Images de référence acquises pour une cible de référence blanche placée à  $5mm$  de l'extrémité distale de l'endoscope, les images sont représentées en fausses couleurs. (A) Illumination à  $447nm$ . (B) Illumination à  $532nm$ . (C) Illumination à  $793nm$ . (D) Illumination à  $825nm$ .

## 5.2.7 Caractérisation du système

### 5.2.7.1 Illumination

La caractérisation spectrale des composants utilisés pour l'illumination per-endoscopique a été réalisée par le calcul de la fonction de transfert des différents composants optiques  $opt$  ( $H_{opt}$ ) en fonction de la longueur d'onde  $\lambda$  :

$$H_{opt}(\lambda) = \frac{S_{opt}(\lambda) - S_{dark}(\lambda)}{S_{in}(\lambda) - S_{dark}(\lambda)}, \quad (5.11)$$

avec  $S_{in}$  le spectre de la source de lumière (*Zeiss KL2500 LCD*,  $T = 3100K$ ) directement réfléchi à la surface d'une cible de référence blanche,  $S_{opt}$  le spectre de la source de lumière réfléchi à la surface d'une cible de référence blanche avec une illumination à travers le composant optique  $opt$  et  $S_{dark}$  le

spectre relatif au bruit d'obscurité du spectromètre (spectromètre occulté). A noter que la fonction de transfert de l'endoscope a été calculée en comparant le spectre mesuré en sortie de l'endoscope couplé à la fibre optique ( $S_{out}$ ) à celui mesuré en sortie du faisceau de fibres ( $S_{in}$ ). Pour les mesures des différents spectres présentés sur la Fig. 5.30, le temps d'intégration du spectromètre est fixé à  $10ms$ . Les positions de la cible de référence blanche, de la fibre de mesure du spectromètre et de la source d'illumination (source de lumière, ou faisceau de fibres ou extrémité distale de l'endoscope) restent les mêmes pour toutes les mesures.

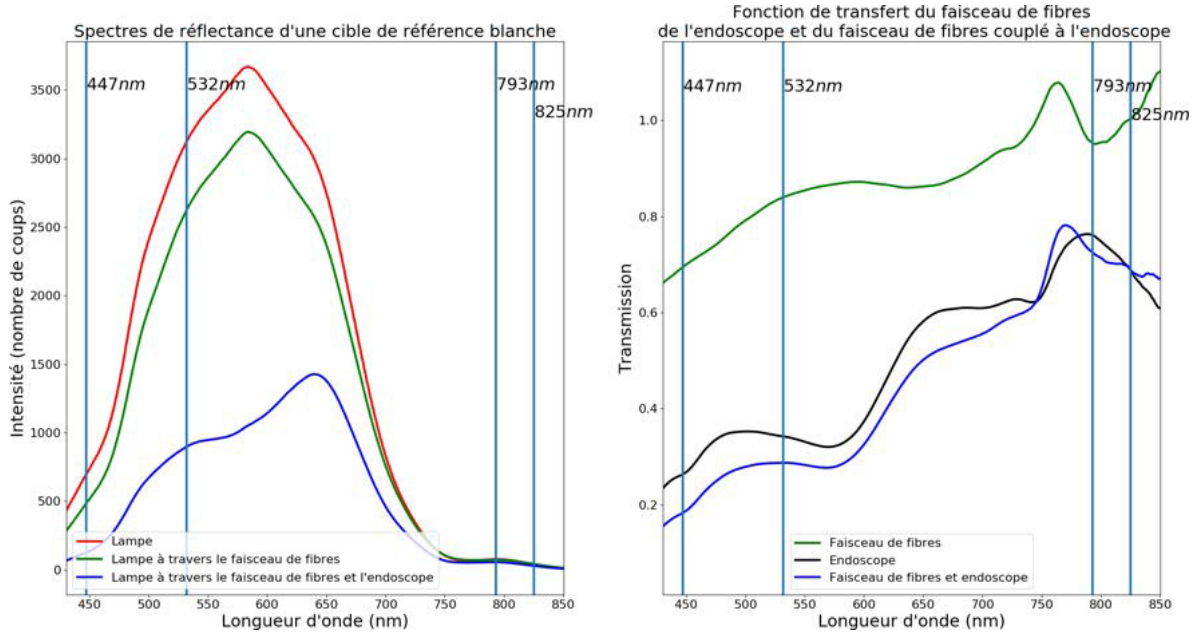


FIGURE 5.30 – Spectres de source d'illumination et fonctions de transfert du faisceau de fibres, de l'endoscope et du faisceau de fibres couplé à l'endoscope.

Chaque élément de la chaîne de transmission impacte spectralement la lumière. Les différents éléments optiques (faisceau de fibres et endoscope) atténuent plus fortement les longueurs d'onde du visible ( $447nm$  et  $532nm$ ) que les longueurs d'onde du proche infrarouge ( $793nm$  et  $825nm$ ). L'atténuation dans le proche infrarouge doit cependant être analysée avec précaution car peu de photons sont mesurés par le spectromètre et les résultats sont présentés au prix d'un filtrage des données, avec une forte sensibilité au biais de mesure.

Les pertes en flux énergétique des différents composants utilisés pour l'illumination per-endoscopique ont été mesurées à l'aide d'une photodiode *Thorlabs S130C* et d'un puissance-mètre *Thorlabs PM100D* :

TABLE 5.3 – Flux énergétique mesuré en sortie des différents composants optiques utilisés pour l'illumination per-endoscopique.

Flux énergétique ( $mW$ )	Laser $447nm$	Laser $532nm$	Laser $793nm$	Laser $825nm$
Sources	303	20	530	546
Faisceau de fibres	63	8	262	206
Faisceau de fibres et endoscope	6.8	1.4	42.2	34.2

D'après les valeurs du tableau 5.3, les pertes optiques des composants utilisés pour l'illumination per-endoscopique peuvent être calculées et sont représentées dans le tableau 5.4. On remarque que

le faisceau de fibres optiques d'une part et l'endoscope d'autre part atténuent fortement le flux de photons. L'endoscope atténue plus fortement le flux de photons que le faisceau de fibres. Pour les quatre sources Laser, en moyenne 94% du flux de photons est atténué par le dispositif d'injection per-endoscopique, ce qui explique une fréquence d'acquisition des images multispectrales très faible, voir paragraphe 5.2.6. L'illumination per-endoscopique est ainsi un point clé à améliorer pour la suite du projet.

TABLE 5.4 – Flux énergétique mesuré en sortie des différents composants optiques utilisés pour l'illumination per-endoscopique.

Pertes (%)	Laser 447nm	Laser 532nm	Laser 793nm	Laser 825nm
Faisceau de fibres	79	60	50	62
Endoscope	89	82	83	83
Faisceau de fibres et endoscope	97	93	92	93

### 5.2.7.2 Résolution

La caractérisation de la résolution du système a été définie à l'aide d'une mire de résolution USAF 1951, voir Fig. 5.31. Cette mire est un dispositif de test de résolution optique défini à l'origine par l'US Air Force pour tester la précision des satellites ou avions. La mire propose de nombreux motifs de petite taille présentant un arrangement régulier à fréquence spatiale précise (paires de lignes par millimètre ( $lp/mm$ )). La mire est constituée d'une lame de verre recouverte d'une couche d'aluminium (miroir). Les motifs de la mire (représentés en noir sur la Fig. 5.31) ne sont pas recouverts d'aluminium, ce qui permet une mesure de la résolution du système d'imagerie par transmission de la lumière.

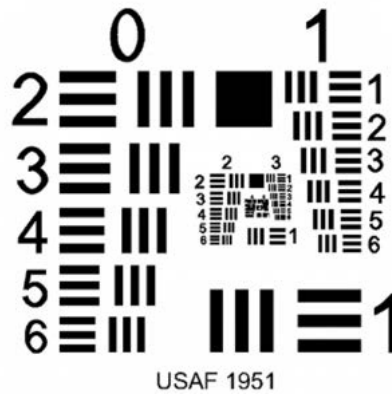


FIGURE 5.31 – Mire de calibration USAF 1951.

La mire de calibration est placée devant l'extrémité distale de l'endoscope. Plusieurs distances  $d$  entre la mire et l'endoscope ont été étudiées. Pour chaque distance  $d$ , le contraste  $C$  (en %) est mesuré pour chaque motif de la mire :

$$C \quad (\%) = 100 \times \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{max} + I_{min}}, \quad (5.12)$$

avec  $I_{max}$ , l'intensité en niveaux de gris mesurée par la caméra au niveau d'un motif lumineux et  $I_{min}$ , l'intensité en niveaux de gris mesurée par la caméra au niveau d'un motif sombre. L'influence de la position de la lentille par rapport à l'oculaire ( $D_L$ ) sur le calcul du contraste a également été étudiée. Pour cela, quatre mesures sont répétées pour chaque motif avec les quatre positions de la lentille définies sur la Fig. 5.21. Comme le contraste est une quantité normalisée, elle ne dépend pas

du gain ou du temps d'intégration de la caméra. Cette assertion est toutefois vraie seulement si la dynamique de niveaux de gris mesurée par la caméra se situe dans la plage de linéarité, voir Fig. 5.18. Ainsi, pour ces mesures, le temps d'intégration a été ajusté pour chaque distance  $d$  et  $D_L$  de façon à rester dans la plage de linéarité de la caméra.

Les fréquences spatiales et résolutions spatiales des motifs de la mire sont données par le constructeur. Nous pouvons ainsi calculer la fonction de transfert de modulation de notre système (contrastes mesurés au niveau des motifs exprimés en fonction de leurs résolutions). Cette fonction permet d'identifier la capacité d'un système optique à restituer le contraste en fonction de la finesse des détails de l'objet, voir Fig. 5.32.

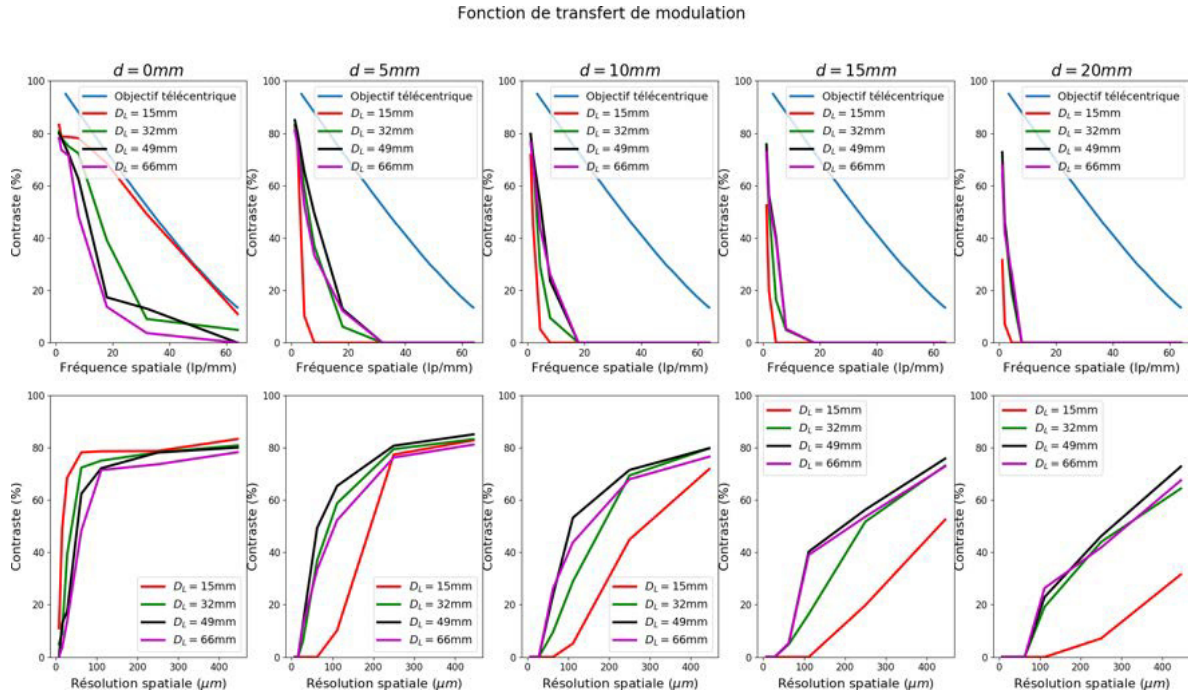


FIGURE 5.32 – Fonctions de transfert de modulation calculées pour plusieurs distances objet-endoscope ( $d$ ) et pour plusieurs réglages de la lentille ( $D_L$ ).

Sur la Fig. 5.32, les fonctions de transfert de modulation calculées pour plusieurs distances objet-endoscope ( $d$ ) et pour plusieurs réglages de la lentille ( $D_L$ ) sont représentées sur la première ligne. La fonction de transfert de modulation de l'objectif télécentrique (fournie par le constructeur de l'objectif) est également représentée. Sur la deuxième ligne, le contraste  $C$  est exprimé en fonction de la résolution spatiale (dimension des motifs de la mire en  $\mu\text{m}$ ). On remarque que la distance objet-endoscope et le réglage de netteté influence beaucoup les mesures de résolution.

Lorsque l'objet est collé à l'extrémité distale de l'endoscope ( $d = 0\text{mm}$ ), la fonction de transfert de modulation mesurée pour un réglage de la lentille au plus proche de l'oculaire de l'endoscope ( $D_L = 15\text{mm}$ ) s'approche de la fonction de transfert de modulation de l'objectif télécentrique. Lorsque cette lentille s'éloigne de l'oculaire de l'endoscope, le contraste mesuré pour les différentes fréquences spatiales devient plus faible.

Lorsque l'objet est éloigné de l'extrémité distale de l'endoscope ( $d \geq 5\text{mm}$ ), le réglage de la lentille au plus proche de l'oculaire de l'endoscope ( $D_L = 15\text{mm}$ ) n'est plus le réglage idéal. Pour ces distances de travail, le réglage le plus adapté parmi les réglages proposés correspond à une distance  $D_L = 49\text{mm}$ . Il faut tout de même souligner que pour des distances de travail  $d \geq 5\text{mm}$ , la chaîne optique détériore fortement la capacité de restitution du contraste des différents éléments de la mire de résolution.

### 5.2.7.3 Intensité des images

**5.2.7.3.1 Influence de la distance de l'objet sur l'intensité** La distance entre un objet et l'extrémité distale de l'endoscope impacte directement la quantité lumière récoltée par l'endoscope. En effet, plus un objet est proche de l'endoscope, plus une grande quantité de lumière est récoltée et inversement lorsque l'objet s'éloigne de l'endoscope. Sur la Fig. 5.33, l'influence de la distance de la cible de référence blanche par rapport à l'extrémité distale de l'endoscope sur l'intensité mesurée par la caméra est représentée pour chaque image spectrale.

La procédure suivante a été utilisée. Une image de référence multispectrale (cible de calibration blanche) est acquise pour une distance endoscope-cible de  $1\text{mm}$ . Les temps d'intégration ont été réglés de façon à ce que les intensités maximales des images spectrales (mesurées sur la zone effective de l'image, voir paragraphe 6.2) ne soient pas supérieures à  $0.75 \cdot (2^{14} - 1)$  (limite de la plage de linéarité de la caméra, voir Fig. 5.18). Un masque permettant la sélection de la zone effective de l'image est calculé sur l'image spectrale  $Ref_{447\text{nm}}$ , voir paragraphe 6.2. Ce masque sera par la suite appliqué à toutes les autres images. Par la suite, une image multispectrale est acquise en éloignant l'objet de l'extrémité distale de l'endoscope par pas de  $1\text{mm}$ , jusqu'à une distance de  $20\text{mm}$ . Ainsi 20 images multispectrales ont été acquises. Pour chaque image multispectrale, l'image spectrale  $I_i$  est normalisée par rapport à l'image  $Ref_i$ , en divisant terme à terme l'image  $I_i$  par rapport à l'image  $Ref_i$ . Enfin, l'intensité moyenne relative de l'image normalisée  $I_i$  est calculée.

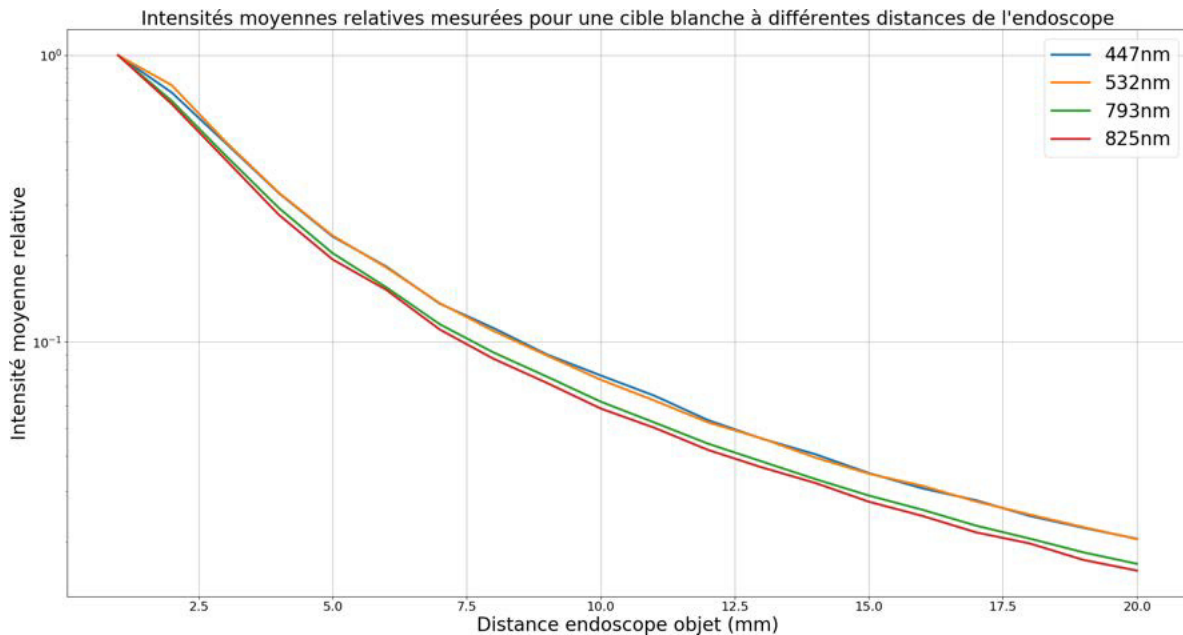


FIGURE 5.33 – Influence de la distance de l'objet sur l'intensité

Sur la Fig. 5.33, on remarque que les intensités moyennes relatives diminuent quasiment de la même manière pour chaque image spectrale. L'intensité moyenne diminue fortement pour une distance cible-endoscope comprise entre  $1\text{mm}$  et  $5\text{mm}$ . Pour une distance de  $5\text{mm}$ , environ 80% de l'intensité lumineuse est perdue. Au-delà d'une distance de  $5\text{mm}$ , la diminution de l'intensité est plus faible. Il est intéressant de remarquer que les intensités moyennes relatives des image spectrales  $I_{447\text{nm}}$  et  $I_{532\text{nm}}$  évoluent de la même manière en fonction de la distance de travail. Il en est de même pour les images spectrales  $I_{793\text{nm}}$  et  $I_{825\text{nm}}$ . Ce phénomène est peut-être dû aux aberrations chromatiques de la chaîne optique (endoscope, lentille divergente et objectif télécentrique).

**5.2.7.3.2 Influence du réglage de netteté sur l'intensité** Sur la Fig. 5.21, nous avons pu voir que le réglage de la netteté des images impacte directement la quantité de lumière récoltée par la caméra. Ce phénomène est directement lié à la position de la lentille divergente par rapport à l'objectif, qui entraînera une perte plus ou moins importante des rayons lumineux. Sur la Fig. 5.34, l'influence de la position de la lentille par rapport à l'oculaire de l'endoscope sur l'intensité mesurée par la caméra est représentée pour chaque image spectrale.

La procédure suivante a été utilisée. Une image de référence multispectrale (cible de calibration blanche) est acquise pour une distance endoscope-cible de  $1\text{mm}$  et la lentille placée à  $15\text{mm}$  de l'oculaire de l'endoscope. Les temps d'intégration ont été réglés de façon à ce que les intensités maximales des images spectrales (mesurées sur la zone effective de l'image, voir paragraphe 6.2) ne soient pas supérieures à  $0.75 \cdot (2^{14} - 1)$  (limite de la plage de linéarité de la caméra, voir Fig. 5.18). Un masque permettant la sélection de la zone effective de l'image est calculé sur l'image spectrale  $Ref_{447\text{nm}}$ , voir paragraphe 6.2. Ce masque sera par la suite appliqué à toutes les autres images. Par la suite, une image multispectrale est acquise à la suite de la modification du réglage de netteté : la lentille est tradatée par rapport à l'oculaire de l'endoscope par pas de  $17\text{mm}$  jusqu'à une distance de  $66\text{mm}$  par rapport à l'oculaire de l'endoscope (cette dernière position est obtenue lorsque la lentille est collée à l'objectif télécentrique). Pour chaque image multispectrale, l'image spectrale  $I_i$  est normalisée par rapport à l'image  $Ref_i$ , en divisant terme à terme l'image  $I_i$  par rapport à l'image  $Ref_i$ . Enfin, l'intensité moyenne relative de l'image normalisée  $I_i$  est calculée.

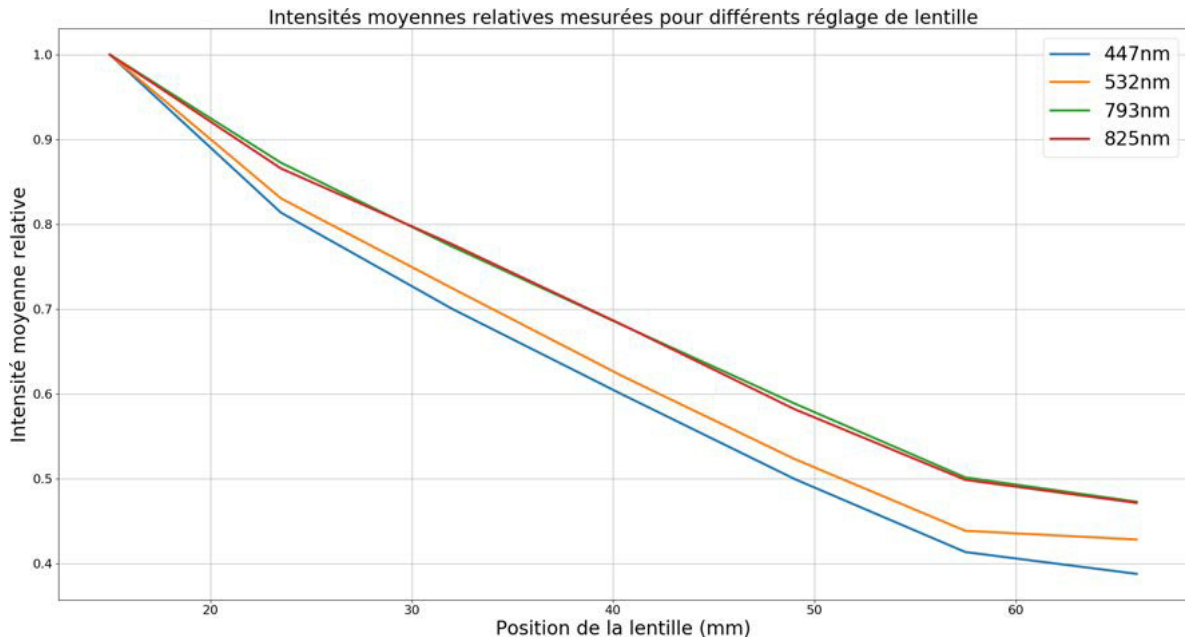


FIGURE 5.34 – Influence du réglage de netteté sur l'intensité

Sur la Fig. 5.34, on remarque que les intensités moyennes relatives diminuent de la même manière pour les image spectrales  $I_{793\text{nm}}$  et  $I_{825\text{nm}}$  mais différent pour les autres images spectrales. Il faut donc en principe s'assurer de ne pas modifier le réglage de netteté pendant l'acquisition des images par rapport au réglage utilisé pendant la phase de calibration. C'est donc là encore un effet de chromatisme du système optique, dépendant ici de la mise au point (ajustable selon l'éloignement de l'objet).

**5.2.7.3.3 Homogénéité des images spectrales** Sur la Fig. 5.29, les images spectrales acquises pour une cible de référence (cible de calibration blanche) placée à  $5\text{mm}$  de l'extrémité distale de



l'endoscope sont représentées. On peut remarquer que ces images ne sont pas homogènes. Les moyennes et écarts types calculés sur la zone effective de l'image (voir paragraphe 6.2) sont résumés dans le tableau 5.5. Les moyennes et écarts types ont été mesurés sur les images étalées (dynamique des images de 0 à 1).

TABLE 5.5 – Ecarts types mesurés sur la zone effective des images spectrales de référence de la Fig. 5.29.

	447nm	532nm	793nm	825nm
Moyenne	0.34	0.28	0.27	0.32
Ecart type	0.17	0.15	0.15	0.18

On remarque également que la distribution de l'intensité sur les images de référence est quasiment la même pour chaque image spectrale. Les plus fortes valeurs d'intensité forment une sorte de couronne en bas de chaque image. Cette distribution est directement liée à la technique d'illumination de l'endoscope (voir Fig. 5.24) qui utilise une lentille sous forme de couronne (à épaisseur dissymétrique, comme un croissant de lune très fin et étiré) qui entoure la lentille utilisée pour la réception de la lumière rétro-diffusée. Le speckle résiduel (car partiellement éliminé par la procédure du réduction du speckle, voir paragraphe 5.2.4.2) semble un peu plus important sur les images  $Ref_{532nm}$  et  $Ref_{793nm}$  que sur les images  $Ref_{447nm}$  et  $Ref_{825nm}$ . Pour finir, on peut remarquer un motif de trois lignes arquées sur l'image spectrale  $I_{532nm}$  qui semble être lié à la source Laser.

**5.2.7.3.4 Rapport signal sur bruit** Le rapport signal sur bruit a été estimé pour chaque pixel de la caméra et pour chaque canal de longueur d'onde. La cible de référence blanche a été placée à 5mm de l'extrémité distale de l'endoscope et les temps d'intégration définis dans le tableau 5.2 ont été utilisés. Les images multispectrales ont été acquises pendant deux minutes. Pour un pixel de l'image spectrale  $I_i$  à la position  $(x, y)$ , un vecteur d'intensité  $I_i(x, y)$  est ainsi récolté. Le rapport signal sur bruit est défini comme le rapport entre la valeur moyenne de  $I_i(x, y)$  sur son écart type. Les valeurs du rapport signal sur bruit sont représentées sur la Fig. 5.35. On remarque que les valeurs du rapport signal sur bruit sont du même ordre de grandeur pour des illumination à 447nm, 793nm et 825nm ( $\approx 20$ ). Cependant les valeurs du rapport signal sur bruit pour une illumination à 532nm sont environ 2.6 fois plus faibles ( $\approx 15$ ). On remarque également le même motif de trois lignes précédemment observé sur la Fig. 5.29 (B).

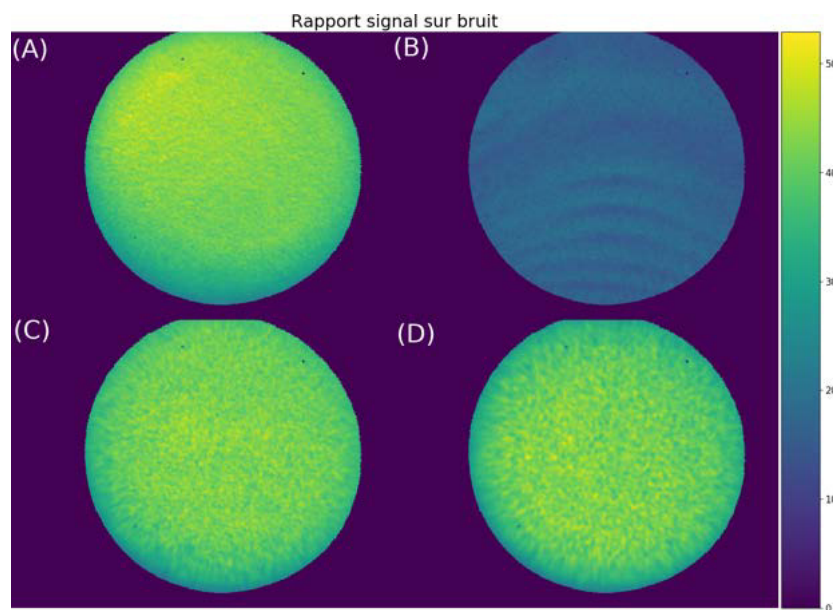


FIGURE 5.35 – Valeurs du rapport signal sur bruit mesurées pour chaque image spectrale. (A) Illumination à  $447nm$ . (B) Illumination à  $532nm$ . (C) Illumination à  $793nm$ . (D) Illumination à  $825nm$ .

# Chapitre 6

## Pré-traitements

Dans ce chapitre les différentes briques logicielles utilisées à la suite de l'acquisition des images par les dispositifs expérimentaux présentés au chapitre 5 seront détaillées. Ces actions logicielles interviennent à la suite de l'acquisition des images, mais constituent des actions antérieures aux opérations de traitements détaillées dans la partie III. Dans le paragraphe 6.1, les opérations de pré-traitements utilisées après l'acquisition des images par le dispositif développé pour l'application de neuroimagerie fonctionnelle sont présentées. Dans le paragraphe 6.2, les opérations de pré-traitements utilisées après acquisition des images par l'endoscope multispectral seront détaillées.

### 6.1 Neuroimagerie fonctionnelle

Dans ce paragraphe, les différentes étapes de pré-traitements réalisées à la suite de l'acquisition des données en neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle (voir paragraphe 5.1) sont détaillées. L'ensemble de ces pré-traitements est illustré sur le schéma de la Fig. 6.1.

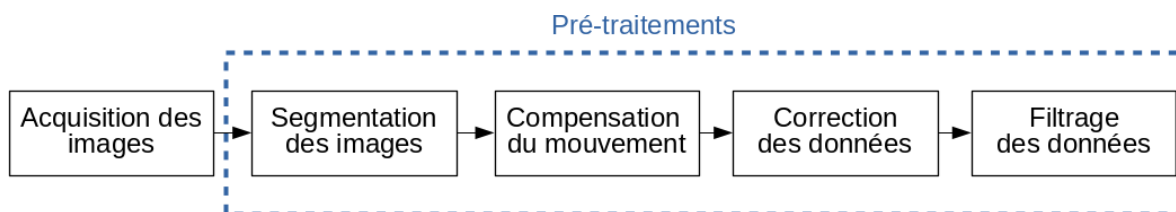


FIGURE 6.1 – Pré-traitements en neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle.

Après acquisition des images par la caméra (couleur ou hyperspectrale) plusieurs étapes de pré-traitements sont exécutées. Tout d'abord, la première image du flux vidéo est segmentée en trois classes (matière grise, vaisseaux sanguins superficiels et vaisseaux sanguins enfouis). L'objectif de cette segmentation est d'associer à chaque pixel de la caméra le chemin optique le plus approprié afin de minimiser l'erreur de quantification inhérente à l'effet du volume partiel de la loi de Beer Lambert modifiée (voir paragraphe 2.4). Pour chaque image du flux vidéo, le mouvement répétitif du cerveau du patient est compensé à l'aide de l'algorithme proposé par *Sdika et al.* [130, 131]. Pour chaque pixel de la caméra, l'intensité mesurée décroît au cours de l'acquisition, ce qui est dû au phénomène de dessiccation du tissu (assèchement du tissu cortical) [95]. Cette lente dérive d'intensité est corrigée pour chaque pixel. Enfin les faibles variations d'intensité associées à la variation du signal intrinsèque [132] sont isolées à l'aide d'un filtrage passe bas. Les différentes étapes de pré-traitements sont détaillées ci-dessous.

### 6.1.1 Segmentation des images

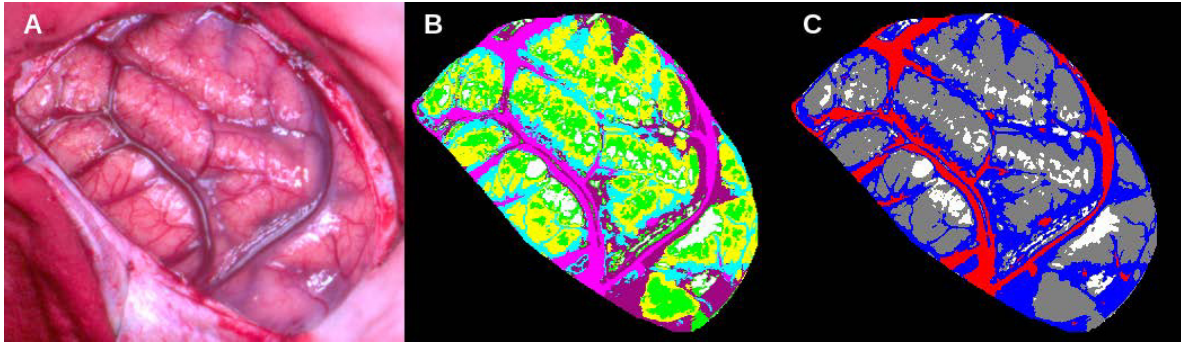


FIGURE 6.2 – Segmentation d’une image en trois classes. A - Image d’entrée. B - Décomposition de l’image en plusieurs clusters. C - Image segmentée (Matière grise en gris, vaisseaux sanguins superficiels en rouge et vaisseaux sanguins enfouis en bleu).

La première image du flux vidéo est segmentée en trois classes (matière grise, vaisseaux sanguins superficiels et vaisseaux sanguins enfouis) à l’aide d’une méthode semi-automatique. Les pixels sont tout d’abord rassemblés dans six clusters à l’aide de l’algorithme des *K-Means* de la bibliothèque C++ OpenCV (v3.2.0) [133] (voir Fig. 6.2 A et B). Les composantes de chaque cluster sont triées de façon manuelle et sont attribuées à l’une des trois classes (voir Fig. 6.2 C). Les composantes des clusters qui n’ont pas été sélectionnées correspondent à des zones saturées dues au phénomène de réflexion spéculaire de la lumière. Elles sont écartées et donc non prises en considération pour les traitements et résultats. Ces pixels sont représentés en blanc sur les images B et C de la Fig. 6.2. À noter que la méthode de segmentation reste valide pour des images monochromes (1 canal spectral) ou hyperspectrales (plusieurs canaux spectraux). Comme le mouvement du cerveau du patient est compensé pour chaque image du flux vidéo (voir paragraphe 6.1.2), la segmentation de la première image est valide pour toute la séquence vidéo. Cette méthode de segmentation a la capacité de détecter des vaisseaux sanguins de diamètre supérieur à  $500\mu m$ . Les vaisseaux sanguins de diamètre inférieur sont inclus dans la classe de matière grise.

La dernière étape de cette brique de pré-traitement consiste à calculer la distance en *mm* de chaque pixel associé à la classe de matière grise au vaisseau sanguin le plus proche. L’objectif est d’associer à chaque pixel de la caméra le chemin optique le plus approprié afin de minimiser l’erreur de quantification inhérente à l’effet du volume partiel de la loi de Beer Lambert modifiée (voir paragraphe 2.4). Plus de détails sur l’estimation du chemin optique à l’échelle du pixel sont donnés au chapitre 7. Afin de calculer la dimension d’un pixel en *mm*, le chirurgien place une pastille ronde de  $8mm$  de diamètre sur la surface du cerveau (voir Fig. 6.3). Le diamètre en pixels de cette pastille est mesuré ce qui permet de déterminer la dimension des pixels dans les directions horizontales et verticales. Pour ce calcul de résolution, nous faisons l’hypothèse que tous les points mesurés à la surface du cerveau se situent sur un même plan. Cette hypothèse est bien entendu fautive car le cerveau du patient est de forme convexe. Les dimensions des pixels sont donc différentes pour chaque pixel de la zone d’intérêt. Ce problème pourrait être résolu en utilisant un profilomètre Laser afin de mesurer la convexité du cerveau du patient.

### 6.1.2 Compensation du mouvement

Après craniotomie, la surface du cerveau est soumise à un mouvement physiologique répétitif lié aux pulsations cardiaques et à la respiration du patient. Ce mouvement physiologique ainsi que le mouvement potentiel de la caméra au bloc opératoire ne permettent pas un traitement des images acquises. La compensation du mouvement a pour but de garantir que la lumière acquise pour chaque

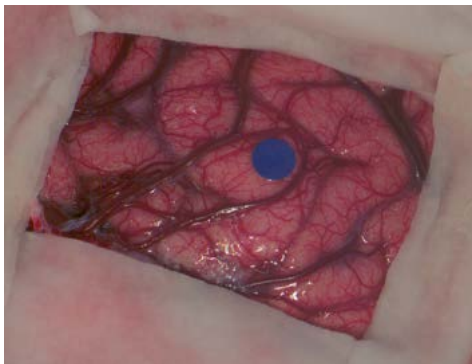


FIGURE 6.3 – Pastille de couleur de  $8mm$  de diamètre utilisée pour le calcul de la dimension des pixels en  $mm$ .

pixel de la caméra corresponde au même emplacement tout au long de l’acquisition des données. Afin de compenser le mouvement des images acquises au bloc opératoire, l’algorithme proposé par *Sdika et al.* est utilisé [130, 131]. Les images sont tout d’abord converties en image à niveaux de gris. Ensuite, deux parties distinctes sont exécutées. Dans un premier temps, le mouvement basique du cerveau est appris à partir de quelques images (50 images). Ensuite, chaque image du flux vidéo est recalée par rapport à la première image acquise. Le recalage d’une image acquise au temps  $t$  par rapport à celle acquise à  $t = 0s$  est réalisé à l’aide d’une carte de déformation.

#### 6.1.2.1 Vérification du fonctionnement de l’algorithme par rapport à un état de référence

Afin de vérifier si la compensation du mouvement a bien été exécutée, les images recalées peuvent être comparées à six vidéos dont la compensation du mouvement a été validée par l’algorithme de *Sdika et al.* [130, 131]. Dans ce but, l’intercovariance normalisée  $NCC$  est calculée :

$$NCC(I_0, I(t)) = \frac{n \sum I_0 I(t) - \sum I_0 \sum I(t)}{\sqrt{\left(n \sum I_0^2 - (\sum I_0)^2\right) \left(n \sum I(t)^2 - (\sum I(t))^2\right)}}. \quad (6.1)$$

$I(t)$  représente l’image recalée au temps  $t$ .  $I_0$  est l’image de référence (acquise à  $t = 0s$ ).  $n$  est le nombre de pixels des images. L’intercovariance normalisée permet de comparer deux images et de quantifier la ressemblance entre ces deux images. Plus  $NCC$  tend vers 1, plus les images  $I(t)$  et  $I(0)$  se ressemblent.

Pour les six vidéos de référence, six courbes d’intercovariance normalisée sont calculées. La pente et l’ordonnée à l’origine de ces six courbes sont ensuite calculées dans le but de les reconstruire dans le domaine temporel des images dont la compensation du mouvement est à contrôler (les vidéos utilisées pour le calcul des courbes de référence n’ont pas la même durée que les vidéos à contrôler). On peut définir un intervalle de confiance de valeurs d’intercovariance normalisée à partir de ces courbes de référence :  $[\min(\mu_{ref}(t) - \sigma_{ref}(t)) ; 1]$ .  $\mu_{ref}(t)$  désigne la moyenne des six droites d’intercovariance normalisée à l’instant  $t$  et  $\sigma_{ref}(t)$  l’écart type des six droites d’intercovariance normalisée à l’instant  $t$ . La compensation du mouvement d’une séquence vidéo est validée si les valeurs de sa courbe d’intercovariance normalisée sont comprises dans cet intervalle de confiance. Le contrôle de la compensation du mouvement des cinq vidéos RGB acquises dans le cadre de cette thèse est représenté sur la Fig. 6.4 (plus de détails sur les acquisitions et les patients sont donnés sur le tableau 3.2). On remarque que toutes les valeurs d’intercovariance normalisée des vidéos recalées sont incluses dans l’intervalle de confiance.

### Intercovariance normalisée des images RGB

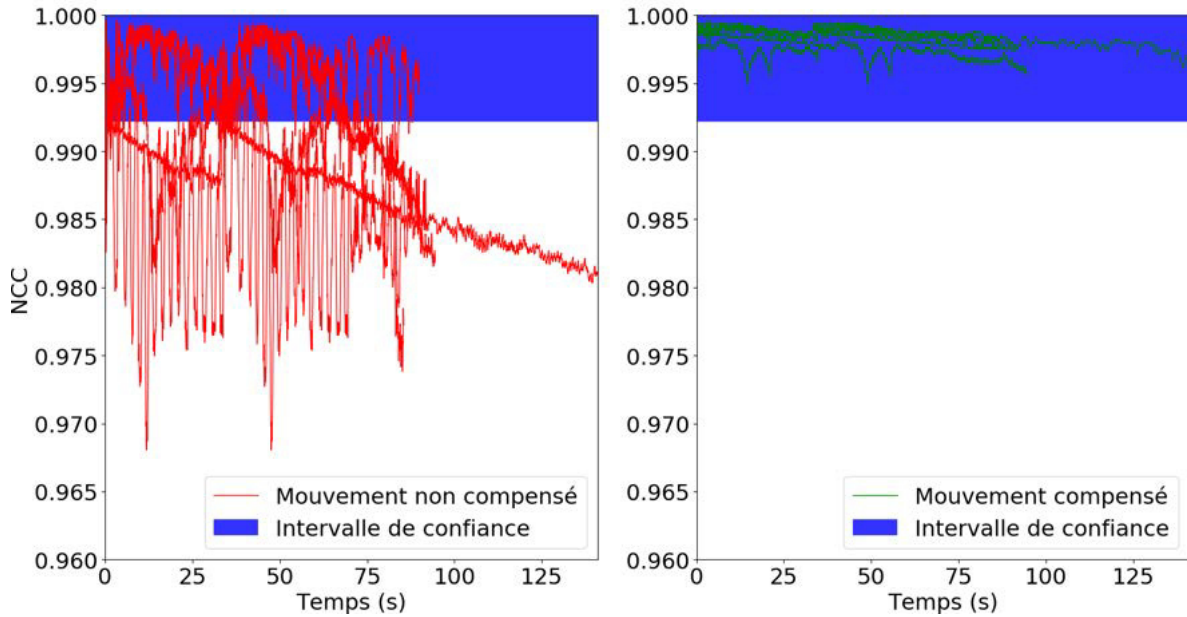


FIGURE 6.4 – Contrôle de la compensation du mouvement de cinq vidéos RGB. L’intervalle de confiance d’intercovariance normalisée est tracé en bleu. Les courbes d’intercovariance normalisée des vidéos non recalées sont tracées en rouge et celles des vidéos recalées en vert.

#### 6.1.2.2 Recalage des image hyperspectrales

Lorsqu’une caméra hyperspectrale possédant des filtres mosaïques est utilisée (voir Fig. 5.3), les bandes spectrales acquises en haut à gauche et en bas à droite du filtre mosaïque ne correspondent pas à la même position spatiale sur l’image. L’utilisation de ce type de capteur introduit un compromis entre la résolution spatiale et spectrale de l’image acquise. Les étapes d’apprentissage du mouvement et du calcul des cartes de déformation sont exécutées sur l’image acquise avec la treizième bande spectrale du filtre mosaïque, située au centre du filtre (voir Eq. (6.2)). Cette bande spectrale n’est pas choisie pour sa longueur d’onde mais pour sa position stratégique dans le filtre mosaïque permettant de minimiser spatialement la distance entre entre chaque bande spectrale.

$$\begin{array}{ccccc}
 1 & 2 & 3 & 4 & 5 \\
 6 & 7 & 8 & 9 & 10 \\
 11 & 12 & \mathbf{13} & 14 & 15 \\
 16 & 17 & 18 & 19 & 20 \\
 21 & 22 & 23 & 24 & 25
 \end{array} \tag{6.2}$$

Pour chaque image hyperspectrale acquise au temps  $t$  ( $I(t)$  de dimension  $1048 \times 2048$ ), l’image de la treizième bande spectrale ( $I_{13}(t)$  de dimension  $209 \times 409$ ) est utilisée pour calculer la carte de déformation  $D_{I_{13}}(t)$  de dimension  $209 \times 409$ .  $D_{I_{13}}(t)$  permet de compenser le mouvement de  $I_{13}(t)$  par rapport à  $I_{13}(0)$ . Les valeurs de  $D_{I_{13}}(t)$  sont placées dans une matrice  $D$  de dimension  $1045 \times 2045$  et les valeurs restantes sont interpolées linéairement. On peut ainsi récupérer 25 cartes de déformations à appliquer aux 25 images spectrales de l’hypercube.

Le contrôle de la compensation du mouvement des cinq vidéos hyperspectrales acquises dans le cadre de cette thèse est représenté sur la Fig. 6.5 (plus de détails sur les acquisitions et les patients sont donnés sur le tableau 3.2). On remarque que toutes les valeurs d’intercovariance normalisée des vidéos recalées sont incluses dans l’intervalle de confiance.

### Intercovariance normalisée des images hyperspectrales

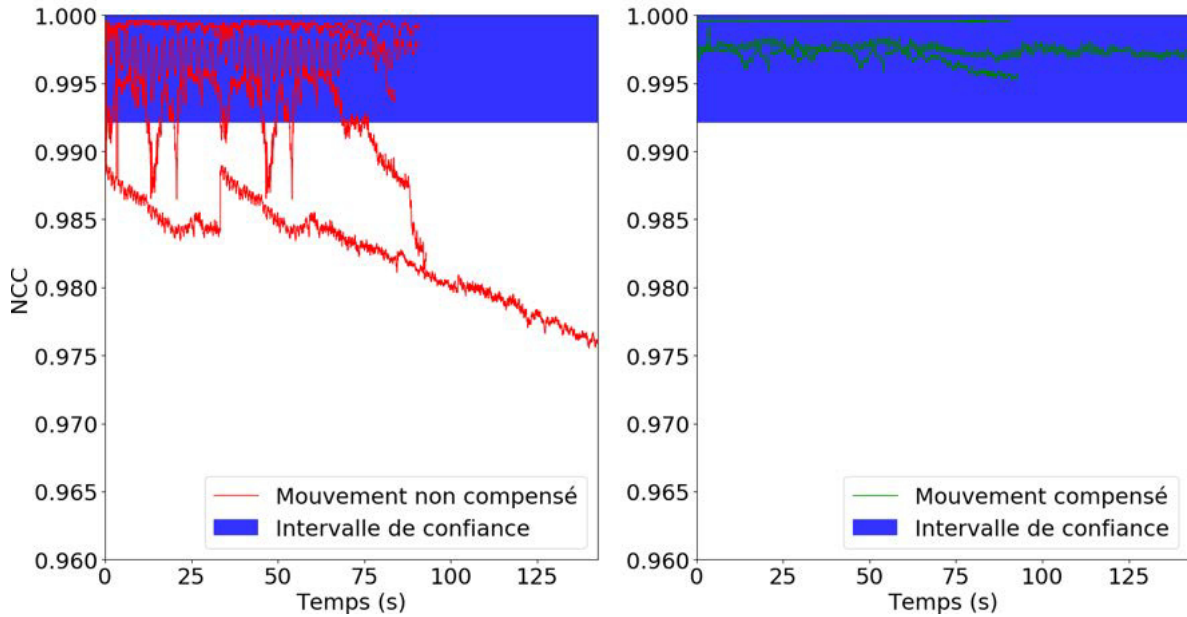


FIGURE 6.5 – Contrôle de la compensation du mouvement de cinq vidéos hyperspectrales. L’intervalle de confiance d’intercovariance normalisée est tracé en bleu. Les courbes d’intercovariance normalisée des vidéos non recalées sont tracées en rouge et celles des vidéos recalées en vert.

#### 6.1.3 Correction des données

Pour chaque pixel de la caméra, l’intensité mesurée décroît au cours de l’acquisition, ce qui est dû au phénomène de dessiccation du tissu (assèchement du tissu cortical) [95]. Durant l’acquisition des données, la réponse hémodynamique à un stimulus physiologique est mesurée. Comme l’acquisition des données commence et se termine par un état de repos du patient, il est supposé que les valeurs d’intensité des signaux collectés durant ces deux états de repos sont identiques. Cette dérive est dépendante de l’angle de la lumière incidente, de la longueur d’onde d’illumination et du type de tissu sondé. Afin de corriger cette dérive d’intensité pour chaque pixel de la caméra et pour chaque canal spectral, les profils d’intensité temporels sont soustraits à la droite d’équation  $y = a \times t$ .  $t$  désigne le temps de l’acquisition et  $a$  le coefficient directeur de la droite obtenue par régression linéaire du profil temporel, voir Fig. 6.6.

#### 6.1.4 Filtrage des données

*Chance et al.* [132] a démontré que les lentes variations d’absorbance de la lumière mesurées à la surface du cerveau sont associées à l’activité corticale. Un filtrage passe-bas permet également de supprimer les variations du signal liées à la respiration et aux pulsations cardiaques du patient. Les faibles fréquences liées à la réponse hémodynamique du patient peuvent être visualisées sur le spectre de la réponse hémodynamique théorique du patient à la suite d’un stimulus physiologique, voir paragraphe 3.1.1. La réponse hémodynamique du patient est obtenue en convoluant la réponse hémodynamique impulsionnelle à la fonction porte représentant le paradigme expérimental, voir Fig. 6.7.

La réponse hémodynamique  $HIRF * P$  est une représentation idéale de la réponse hémodynamique à un stimulus physiologique. La validité de cette représentation est discutée dans le paragraphe 3.1.1. Le choix du filtre et sa fréquence de coupure n’ont pas encore été définis comme un standard par la communauté scientifique. On retrouve par exemple l’utilisation de filtre de Butterworth [134, 135], de filtres elliptiques [136] ou de filtres de Chebyshev [137, 138]. À noter que le type du filtre utilisé

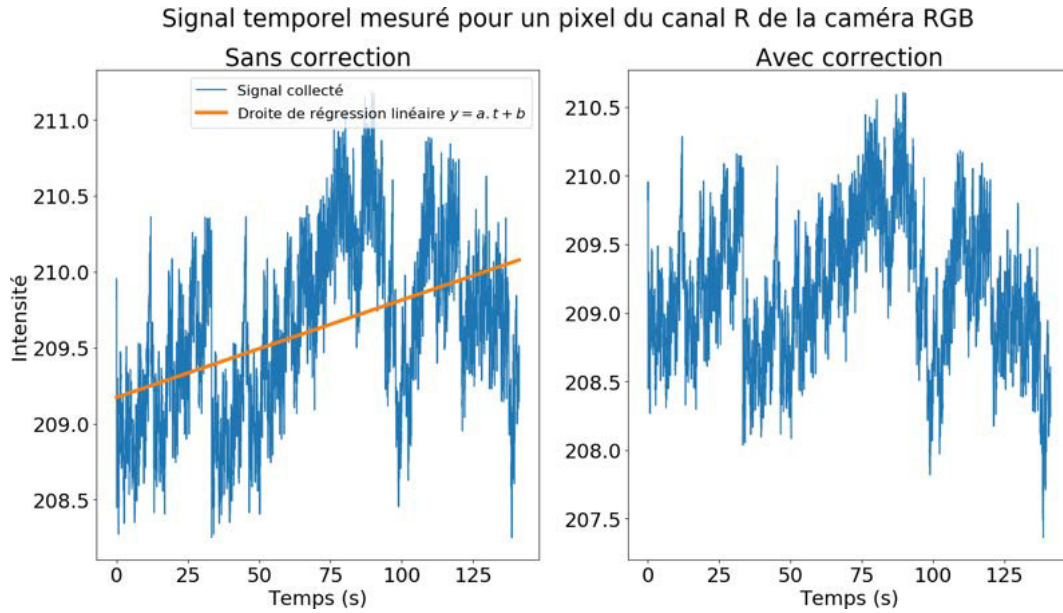


FIGURE 6.6 – Profil temporel acquis pour un pixel du canal R de la caméra RGB sans (à gauche) et avec correction (à droite) de la dérive d'intensité. La droite de régression linéaire est tracée en orange.

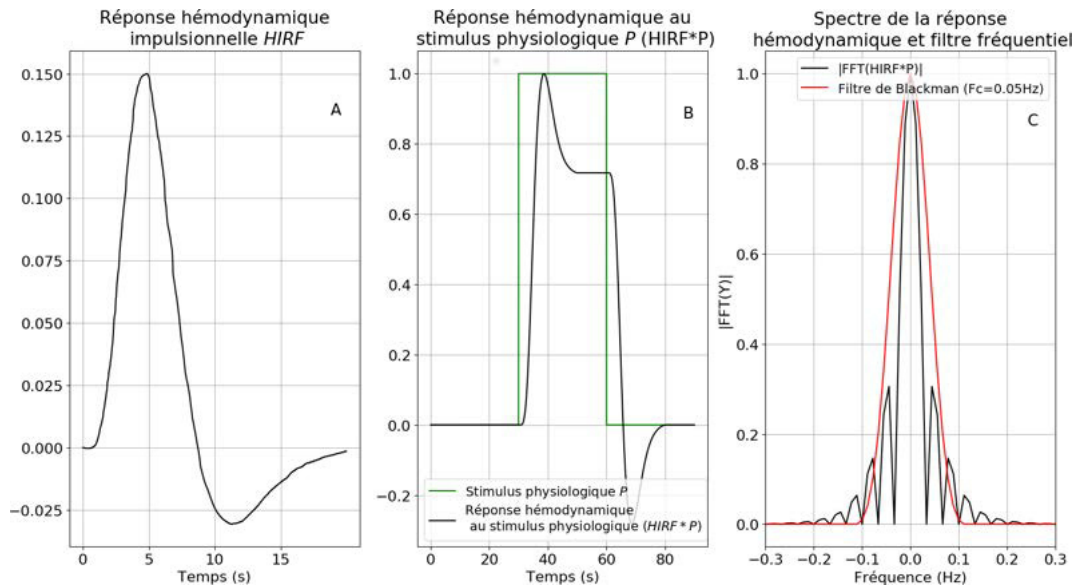


FIGURE 6.7 – A - Réponse hémodynamique impulsionnelle ( $HIRF$ ). B - Stimulus physiologique  $P$  (en vert) et réponse hémodynamique au stimulus  $P$  en noir ( $HIRF * P$ ). C - Spectre de la réponse hémodynamique au stimulus  $P$  (en noir) et filtre fréquentiel en rouge (Fenêtre de Blackman de fréquence de coupure de  $0.05Hz$ ).

n'est pas systématiquement indiqué dans les articles scientifiques. Il en est de même pour les valeurs de la fréquence de coupure des filtres :  $F_c = 0.15Hz$  [78],  $F_c = 0.25Hz$  [60] et plus largement  $0.02Hz \leq F_c \leq 0.5Hz$  [139].

Dans le cadre de cette thèse, la fréquence de coupure du filtre passe-bas est choisie à  $0.05Hz$ . Cette



valeur a été choisie afin d'isoler au mieux les lentes variations d'absorption de la lumière associées à la réponse hémodynamique, voir Fig. 6.7. Un filtrage passe-bas se fait plus généralement dans le domaine temporel par convolution discrète du signal avec un filtre à réponse impulsionnelle infinie (RII). Nous avons choisi de réaliser le filtrage dans le domaine de Fourier car l'exécution de cette tâche algorithmique est plus rapide que l'opération de convolution discrète et est facilement parallélisable avec la bibliothèque C++ *FFTW* (v.3.3.7) [140]. De plus, le filtrage dans le domaine de Fourier n'introduit pas un déphasage du signal filtré que l'on peut observer avec l'utilisation de filtres RII (ce déphasage peut toutefois être annulé en filtrant le signal à l'endroit puis à l'envers). Les signaux filtrés par ces différents filtres sont représentés sur la Fig. 6.8. Le filtrage dans le domaine de Fourier est comparé à ceux réalisés par convolution discrète (le signal d'entrée est filtré à l'endroit et à l'envers afin d'annuler le déphasage). On remarque que les signaux filtrés avec les filtres RII (Butterworth, Chebyshev et Bessel) oscillent les 20 premières secondes avant stabilisation. Ces oscillations sont dues au filtrage à l'endroit et l'envers du signal d'entrée. Si une seule convolution discrète est exécutée, ces oscillations ne sont pas observées, cependant le signal filtré est déphasé. Pour ces raisons, le filtrage dans le domaine de Fourier par la fenêtre de Blackman est le plus adapté.

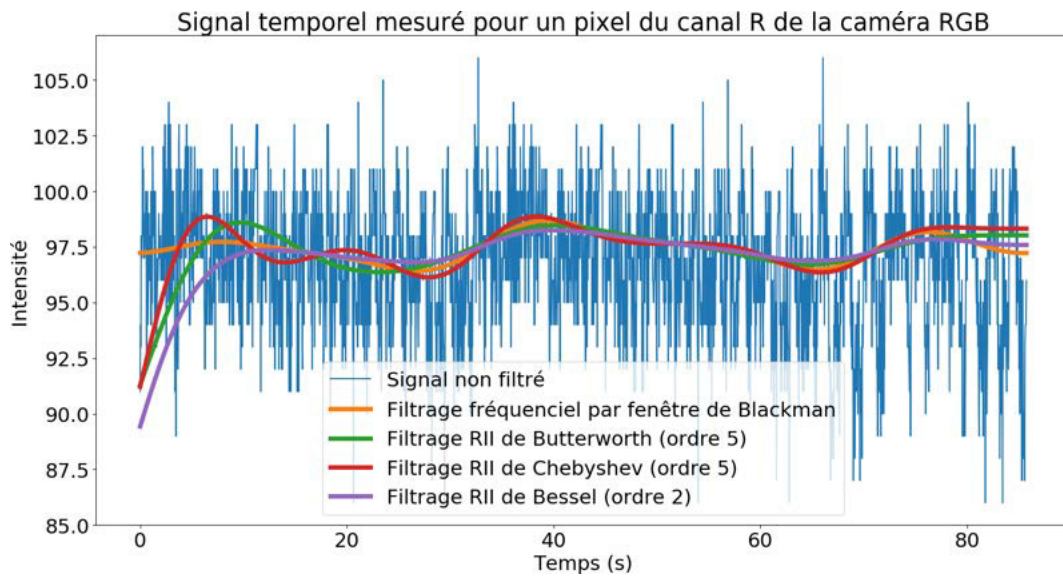


FIGURE 6.8 – Signal non filtré et signaux filtrés. En bleu, le profil temporel de l'intensité mesurée pour un pixel du canal rouge de la caméra RGB est tracé. En orange, le signal est filtré dans le domaine de Fourier par la fenêtre de Blackman ( $F_c = 0.05Hz$ ). En vert, le signal est filtré par convolution discrète d'un filtre RII de Butterworth d'ordre 5 ( $F_c = 0.05Hz$ ). En rouge, le signal est filtré par convolution discrète d'un filtre RII de Chebyshev d'ordre 5 ( $F_c = 0.05Hz$ ). En violet, le signal est filtré par convolution discrète d'un filtre RII de Bessel d'ordre 2 ( $F_c = 0.05Hz$ ).

Le filtrage dans le domaine de Fourier est très adapté lorsque les données sont traitées après l'acquisition des données. Dans un contexte interventionnel, l'identification des zones fonctionnelles doit être fournie au plus vite au neurochirurgien. Dans ce contexte critique, le filtrage peut se faire pendant l'acquisition des images. Dans ce cas le filtre RII de Bessel d'ordre 2 est le plus prometteur car ce filtre est quasi linéaire, c'est-à-dire que le déphasage temporel est constant (le déphasage varie linéairement avec la fréquence). Dans un contexte temps réel, ce déphasage peut être estimé de façon à filtrer les données sans déphasage à chaque nouvelle acquisition d'image. Plus d'informations sur l'architecture et le calcul en temps réel sont données au chapitre 12.1.

## 6.2 Exploration endoscopique

Dans ce paragraphe, les différentes étapes de pré-traitements réalisées à la suite de l'acquisition de chaque image multispectrale sont détaillées. L'ensemble de ces pré-traitements est illustré sur le schéma de la Fig. 6.9.

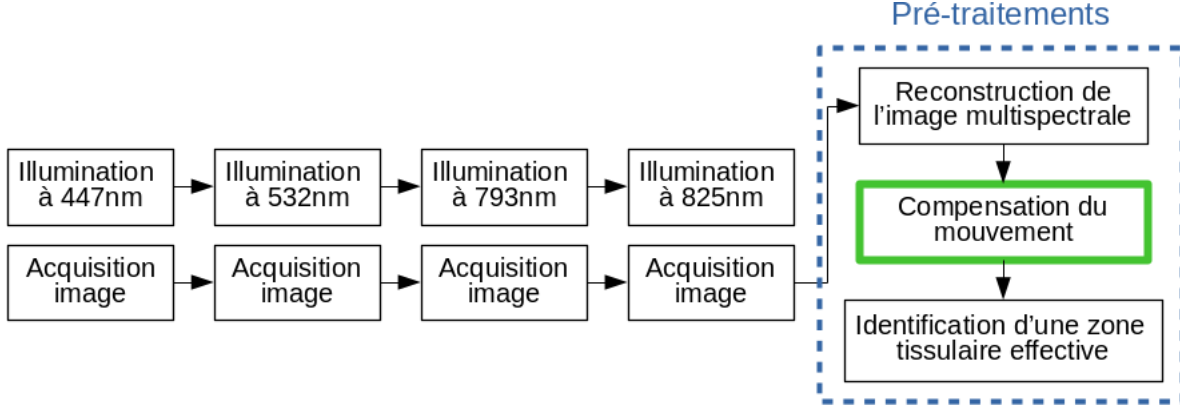


FIGURE 6.9 – Pré-traitements en exploration endoscopique.

À la suite de l'illumination séquentielle des quatre sources Laser et de l'acquisition des quatre images associées (voir paragraphe 5.2), une image multispectrale est reconstruite. Celle-ci désigne une image composée de  $480 \times 640 \times 4$  pixels.  $480 \times 640$  désigne la définition de chaque image et 4, le nombre de sources d'illumination. Par la suite  $I_\lambda$  désigne une image spectrale acquise à la longueur d'onde  $\lambda$ .

Comme les quatre images spectrales ne sont pas acquises en même temps, il est possible que le tissu imagé à la position  $(x, y)$  dans l'image spectrale  $I_{447nm}$  ne correspond pas exactement au même tissu dans les trois autres images. La cause principale de ce décalage spatial entre les quatre images spectrales provient du mouvement de l'endoscope par le praticien dans la cavité à explorer. Afin de palier ce problème, les images spectrales  $I_{532nm}$ ,  $I_{793nm}$  et  $I_{825nm}$  sont recalées par rapport à l'image  $I_{447nm}$ . Cette étape est indiquée en vert sur le schéma de la Fig. 6.9 car son exécution peut être facultative en fonction des temps d'intégration utilisés. Dans le cas où une image multispectrale est acquise en  $30ms$ , le mouvement entre chaque image  $I_\lambda$  sera très faible. Ainsi, l'étape de compensation du mouvement ne sera pas nécessaire. Cependant, si les temps d'intégration utilisés pour l'acquisition des quatre images entraînent la création d'une image multispectrale en un temps supérieur à  $30ms$ , l'étape de compensation de mouvement semble nécessaire. Dans notre étude, le dispositif endoscopique a été utilisé sur des fantômes statiques, la compensation de mouvement n'a donc pas été utilisée. Pour des études précliniques et cliniques futures, le dispositif doit être amélioré de façon à optimiser l'illumination per-endoscopique et la réception des photons par la caméra afin de reconstruire les images multispectrales à cadence vidéo. Si cela n'est pas possible, un algorithme de compensation de mouvement devra ainsi être utilisé.

Pour finir, la zone effective du tissu imagé est identifiée afin de permettre des opérations de traitements d'image.

### 6.2.1 Identification de la zone effective tissulaire

La zone effective du tissu est identifiée afin de permettre le déroulement des opérations de traitement sur les quatre images spectrales. Toute la surface du capteur n'est pas utilisée par notre dispositif endoscopique. En effet le tube de l'endoscope ainsi que la cage d'alignement optique (voir Fig. 5.16) réduisent le champ de vision sur les bords de l'image. Par exemple, pour une image acquise pour une illumination à  $447nm$  sur une cible de couleur blanche, l'image de la Fig.6.10 est obtenue, le contour de la zone effective est tracé en vert. Ce contour est obtenu en appliquant un seuillage binaire sur l'image d'entrée avec la méthode d'OTSU [141]. Cette méthode revient à calculer automatiquement un seuil

sur l'image à partir de la forme de l'histogramme. Le seuil est déterminé en minimisant la variance intra-classe (une classe fond : pixels noirs, et une classe brillante : pixels lumineux) de l'histogramme de l'image. Une fois l'image seuillée, le contour externe est isolé, voir le contour vert sur la Fig. 6.10. Le contour est identifié sur l'image acquise pour une illumination à  $447nm$  et est utilisé pour les trois autres images.

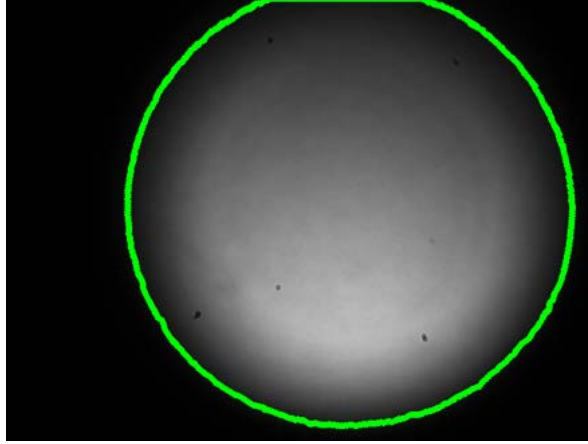


FIGURE 6.10 – Image obtenue après une illumination per-endoscopique du Laser à  $447nm$  sur une cible de référence blanche. La zone effective est identifiée par un contour vert.

En dehors de cette zone d'imagerie non-effective, certaines parties de l'image peuvent ne pas être utilisables. On retrouve par exemple les zones de très faibles intensités relatives au prolongement du tube digestif. Cette zone est identifiée par un seuillage binaire sur l'image  $I_{447nm}$ . Le masque de la zone effective résultante est appliquée aux trois autres images spectrales. Cette fois-ci, la méthode d'OTSU n'est pas appliquée pour le calcul du seuil. En effet dans le cas où le tube digestif n'est pas visible sur l'image, une seule classe serait visible sur l'image (tissu) au lieu de deux classes (tissu et tube digestif). Comme la méthode d'OTSU cherche à séparer l'histogramme en deux classes, des zones tissulaires se retrouveraient assimilées à des zones non-effectives. Ainsi pour palier ce problème, un seuil fixe  $I_s = 500$  (4% de la dynamique linéaire de l'image, voir Fig. 5.18) est appliqué à l'image.

Le dispositif n'est pas muni d'un système de polarisation croisée, traditionnellement utilisé pour réduire les réflexions spéculaires de la lumière acquise [78]. Les pixels saturés sont ainsi traités informatiquement. Les pixels saturés sont identifiés séparément sur chaque image spectrale et enlevés sur les trois autres images. Pour cela, un seuillage binaire est également utilisé avec un seuil fixe  $I_s = 13150$  correspondant à la limite de la plage de linéarité de la caméra Thorlabs, voir Fig. 5.18.

Troisième partie

Modèles

# Chapitre 7

## Modèles théoriques

Dans ce chapitre, la propagation de la lumière dans un tissu biologique a été modélisée à l'aide de simulations Monte Carlo (logiciel *MCX*), voir paragraphe 2.2.2. Plusieurs types de tissus ont été modélisés dans le but d'étudier l'absorption et la propagation de la lumière dans des milieux diffusants complexes. Pour l'application de neuroimagerie fonctionnelle, un modèle de cerveau constitué de matière grise perfusée d'une artère a été défini, voir paragraphe 7.1. Les réponses hémodynamiques et métaboliques à un stimulus physiologique ont également été simulées, voir paragraphe 7.1.2. Ces simulations seront utilisées dans les modèles de détection présentés au paragraphe 8.1.

Pour l'application d'exploration endoscopique, un volume homogène de sang a été modélisé. Plusieurs valeurs de concentration d'hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et de saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) ont été considérées. Ces simulations seront utilisées dans les modèles de détection présentés au paragraphe 8.2.

Plusieurs analyses ont été réalisées. Des cartes de sensibilités ont été calculées entre une paire source et détecteur, voir paragraphe 2.2.4. Ces cartes de sensibilités permettent de tracer une carte illustrant les régions du tissu biologique où les photons sont majoritairement passés de la source au détecteur. Les spectres de réflectance des tissus (voir paragraphe 2.2.3.3) et la longueur du chemin optique parcouru par la lumière dans le tissu (voir paragraphe 2.2.5) ont été calculés pour chaque longueur d'onde d'illumination. Les spectres de réflectance obtenus sont normalisés par rapport à une source de lumière unitaire.

Dans ce chapitre, nous utiliserons également ces données pour décrire les erreurs de quantification survenant en imagerie optique diffuse. Pour cela, nous prendrons l'exemple des erreurs de quantification en neuroimagerie fonctionnelle cérébrale liées au choix de la configuration spectrale et des inhomogénéités des propriétés optiques du tissu. Ces données seront également utilisées dans le chapitre 9 afin de déterminer la configuration spectrale idéale de notre caméra hyperspectrale pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique corticale.

### 7.1 Neuroimagerie fonctionnelle

Trois modèles de cerveau ont été définis, voir Fig. 7.1. Ces modèles sont représentés par des cubes de  $60 \times 60 \times 60$  voxels d'une résolution de  $1mm^3$ . Les voxels gris représentent la matière grise et les voxels rouges, le sang. Le modèle A est un volume homogène de matière grise. Le modèle B, un volume de matière grise perfusé d'une artère de  $2mm$  de diamètre située en surface du volume. Le modèle C est un volume de matière grise perfusé d'une artère de  $2mm$  de diamètre enfouie à  $1mm$  dans le volume. La surface supérieure des tissus est illuminée de façon homogène par de la lumière blanche. La modélisation de l'illumination en lumière blanche est réalisée par simulations successives pour lesquelles les coefficients optiques de chaque voxel sont modifiés en fonction de la longueur d'onde d'illumination (de  $400nm$  à  $1000nm$  par pas de  $1nm$ ). Pour chaque longueur d'onde,  $10^8$  paquets de

photons sont lancés de façon homogène sur la surface du tissu modélisé. Sur la Fig. 7.1, les lignes vertes indiquent la position des détecteurs utilisés pour le calcul des chemins optiques moyens parcourus par les photons dans le tissu. Un détecteur se place à l'interface tissu-air et est défini par un disque de rayon  $1mm$ . Un détecteur permet de récolter les chemins optiques partiels des photons collectés en vue de calculer le chemin optique moyen, voir paragraphe 2.2.5. Pour le modèle A, un seul détecteur est placé au centre de la surface supérieure du volume. Pour les modèles B et C, 15 détecteurs sont placés sur la surface supérieure des volumes. Le premier est situé au centre de cette surface, sur l'artère. Les 14 autres détecteurs sont espacés de  $1mm$  les uns des autres sur l'axe  $\vec{y}$  à la position  $x = 30mm$  et  $z = 0mm$ .

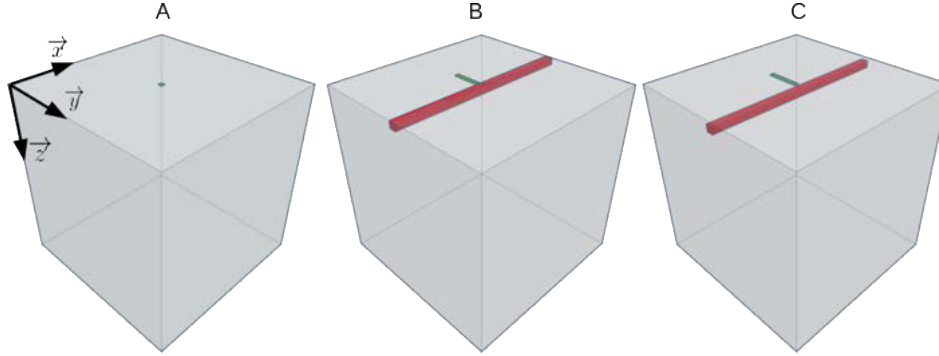


FIGURE 7.1 – Représentation schématique des volumes de matière grise. A - Volume de matière grise homogène. B - Volume de matière grise perfusé d'une artère de  $2mm$  de diamètre située en surface du volume. C - Volume de matière grise perfusé d'une artère de  $2mm$  de diamètre enfouie à  $1mm$  dans le volume de matière grise. Les voxels gris représentent la matière grise et les voxels rouges, le sang. La ligne verte indique la position des détecteurs pour la mesure du chemin optique moyen parcouru par les photons dans le tissu.

### 7.1.1 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des composantes simulées ont été trouvées dans la littérature scientifique et correspondent à une condition nominale. Les coefficients d'absorption ont été calculés à l'aide de la composition chimique des tissus modélisés [142, 143, 31, 30, 144] voir Eqs. (2.3) et (2.2) et le tableau 7.1.

TABLE 7.1 – Composition chimique des modèles de cerveau

	Matière grise		Artère	
	Non activée	Activée	Non activée	Activée
Eau	73%	73%		
$C_{Hb}$ ( $\mu Mol.L^{-1}$ )	22.1	18.35	125	125
$C_{HbO_2}$ ( $\mu Mol.L^{-1}$ )	65.1	70.1	2375	2553
$C_{oxCCO}$ ( $\mu Mol.L^{-1}$ )	5.3	5.8		

La différence chimique entre la matière grise non activée et activée réside en une augmentation de  $5\mu Mol.L^{-1}$  de  $C_{HbO_2}$ , une diminution de  $3.75\mu Mol.L^{-1}$  de  $C_{Hb}$  et une augmentation de  $0.5\mu Mol.L^{-1}$  de  $C_{oxCCO}$ . Ces variations de concentration sont en accord avec les valeurs que l'on peut trouver dans la littérature scientifique. *Stefanovic et al.* [145] ont montré que lors d'une activité cérébrale, le volume sanguin cérébral augmente de 5 à 10%. Dans notre étude, une artère a été modélisée. Le sang injecté dans l'artère est ainsi totalement saturé en oxygène. Nous ferons donc l'hypothèse que la concentration en hémoglobine oxygénée augmente de 7.5% dans l'artère, ce qui revient à une augmentation de la concentration en hémoglobine oxygénée  $C_{HbO_2}$  de  $178\mu Mol.L^{-1}$ . Comme l'absorption de l'eau dans

l'artère est négligeable par rapport à celle de l'hémoglobine, la proportion de l'eau dans l'artère n'a pas été renseignée dans le tableau 7.1. De même, le sang étant dépourvu d' $oxCCO$ , sa concentration n'a pas été ajoutée. Les coefficients d'anisotropie, de diffusion réduit et les indices de réfraction de la matière grise et du sang sont synthétisés dans le tableau 7.2. Pour le calcul du coefficient de diffusion réduit  $\mu_s$ ,  $\lambda$  désigne la longueur d'onde en  $nm$ . Le coefficient de diffusion est obtenu par l'équation suivante :  $\mu_s = \mu_s / (1 - g)$ .

TABLE 7.2 – Coefficients d'anisotropie, de diffusion réduit et indices de réfraction de la matière grise et du sang

	Coefficient d'anisotropie $g$	Coefficient de diffusion réduit $\mu_s$ ( $cm^{-1}$ )	Indice de réfraction $n$
Matière grise	0.85 [146]	$40.8 \cdot \frac{\lambda}{500}^{-3.089}$ [124]	1.36 [147]
Sang	0.935 [148]	$22 \cdot \frac{\lambda}{500}^{-0.66}$ [124]	1.4 [148]

### 7.1.2 Activité cérébrale

Les réponses hémodynamiques et métaboliques cérébrales survenant à la suite d'une stimulation physiologique ont été simulées. L'acquisition du spectre de réflectance diffuse ainsi que le chemin optique moyen mesurés à la surface du volume A (voir Fig. 7.1) ont été simulés pendant 60s à 0.5Hz avec un temps d'intégration de 33ms (temps d'intégration utilisé pour nos caméras, voir paragraphe 5.1). Le paradigme suivant a été simulé : 20s de repos, suivi de 20s de stimulation et 20s de repos. Le modèle d'activation corticale comprend les variations théoriques de l'hémodynamique ( $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$ ) et les variations théoriques en  $oxCCO$ , voir paragraphe 3.1.1 et paragraphe 3.1.2. Pour chaque volume simulé au cours de l'acquisition, les variations de concentration en  $Hb$ ,  $HbO_2$  et  $oxCCO$  représentées sur la Fig. 7.2 ont été ajoutées à celle du volume de matière grise non activée défini au tableau 7.1.

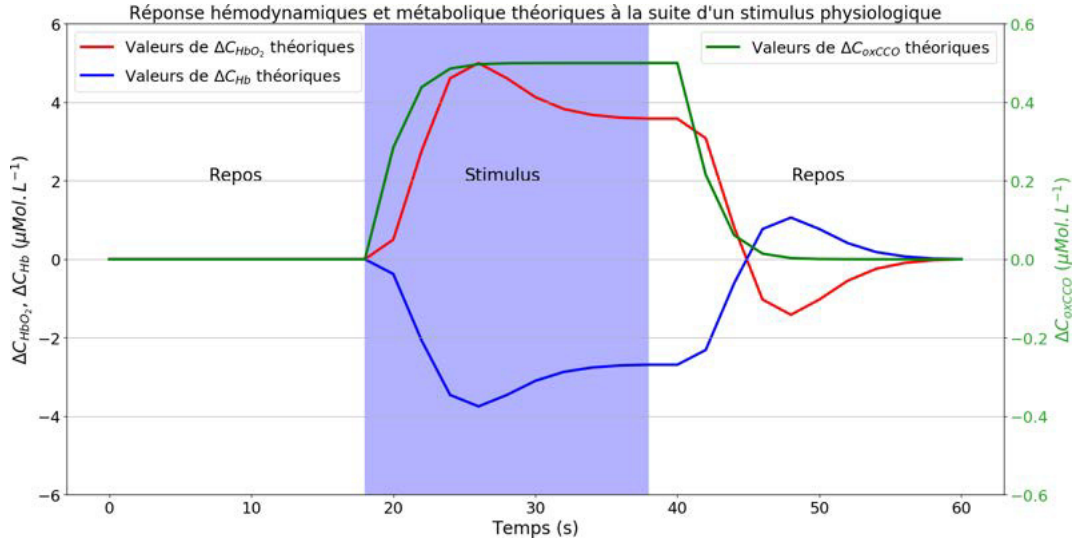


FIGURE 7.2 – Valeurs théoriques de  $\Delta C_{HbO_2}$  (en rouge) de  $\Delta C_{Hb}$  (en bleu) et de  $\Delta C_{oxCCO}$  en vert à la suite d'une stimulation physiologique de 20s. Les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont représentées par l'axe vertical à gauche et les valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  par l'axe vertical à droite. Le rectangle bleu indique la période de stimulation physiologique simulée.

Ces simulations seront utilisées dans le chapitre 9, dans lequel l'acquisition de l'intensité lumineuse à la suite de l'activité neuronale est simulée avec la caméra hyperspectrale *XIMEA MQ022HG-IM-SM5X5-NIR* et la caméra RGB *BASLER acA2000-165uc* utilisées dans le cadre de cette étude.

L'objectif de ces simulations est d'étudier le potentiel de l'imagerie hyperspectrale pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale et de comparer les performances de quantification entre l'imagerie RGB et l'imagerie hyperspectrale.

### 7.1.3 Quantités simulées

Sur la Fig. 7.3, les chemins optiques moyens et les spectres de réflectance diffuse mesurés par les détecteurs des modèles de cerveau présentés sur la Fig. 7.1 sont tracés. Pour les modèles B et C,  $d_{vs}$  (en  $mm$ ) désigne la distance du détecteur à l'artère. La matière grise et l'artère modélisées ne sont pas activées, voir tableau 7.1.

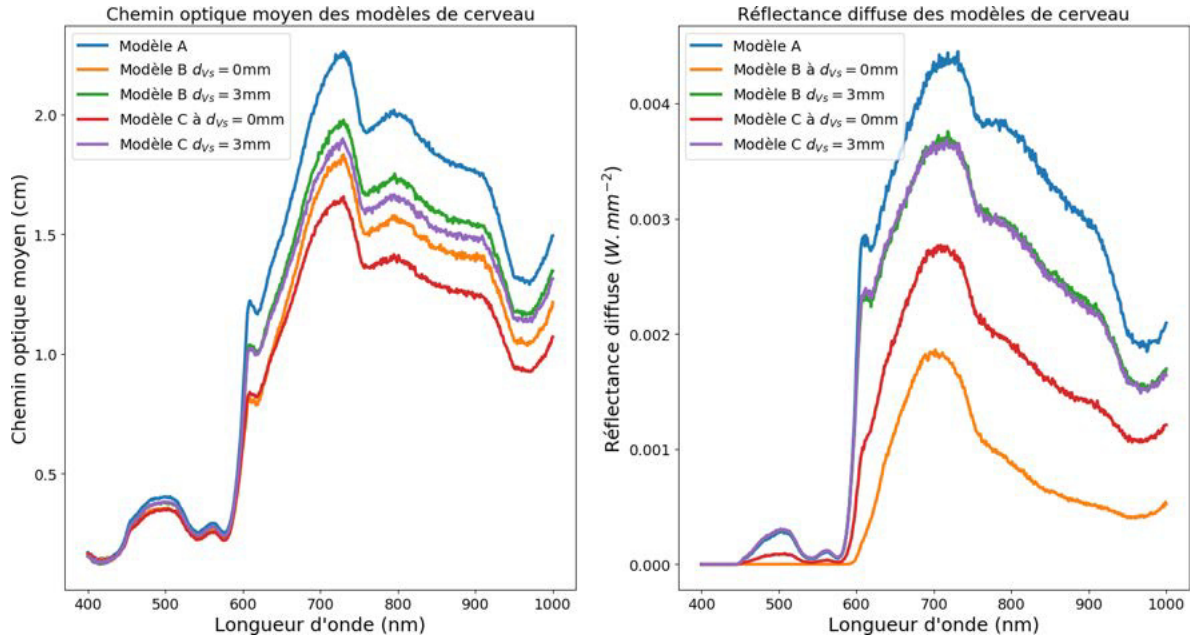


FIGURE 7.3 – Chemins optiques moyens et spectres de réflectance diffuse mesurés par les détecteurs des modèles de cerveau, voir Fig. 7.1. La matière grise modélisée n'est pas activée, voir tableau 7.1.  $d_{vs}$  désigne la distance du détecteur à l'artère.

On peut voir que les artères (superficielles ou enfouies dans la matière grise) ont un impact très fort sur la propagation de la lumière. Pour des longueurs d'onde d'illumination comprises entre  $400nm$  et  $600nm$ , les chemins optiques moyens mesurés au niveau des artères enfouies et superficielles sont équivalents, voir tableau 7.3.

TABLE 7.3 – Chemins optiques moyens mesurés au niveau de l'artère enfouie et superficielle entre  $400$  et  $600nm$ .

Longueur d'onde	Chemin optique moyen		Ecart relatif
	Artère superficielle	Artère enfouie	
$400nm$	$1.62mm$	$1.65mm$	1.8%
$500nm$	$3.55mm$	$3.50mm$	1.4%
$600nm$	$6.08mm$	$6.34mm$	4.1%

Le chemin optique moyen augmente dès lors que le détecteur est éloigné de l'artère. La différence moyenne entre le chemin optique moyen mesuré pour le modèle A par rapport à celui mesuré au niveau de l'artère du modèle B est de  $0.03cm$  (écart de 9.2%). Pour ces longueurs d'onde, on remarque des différences plus notables sur le spectre de réflectance diffuse. Pour le modèle B au niveau de l'artère, les



valeurs du spectre de réflectance diffuse sont en moyenne égales à  $10^{-6}W.mm^{-2}$ , ce qui illustre bien la forte absorption de la lumière par l'hémoglobine dans le visible. Les valeurs de réflectance diffuse sont toutefois plus importantes lorsque l'artère est enfouie dans la matière grise (qui est moins absorbante que le sang). Les valeurs du spectre de réflectance diffuse augmentent dès lors que le détecteur s'éloigne de l'artère. Les valeurs maximales sont mesurées pour le modèle A, car la propagation de la lumière est moins impactée par de fortes concentrations en hémoglobine (volume homogène de matière grise).

La différence entre les chemins optiques des modèles de cerveau s'accroît pour des longueurs d'onde supérieures à  $600nm$ . Il est en de même pour les spectres de réflectance diffuse. En effet, pour ces longueurs d'onde du proche infrarouge, l'absorption de la lumière par l'hémoglobine est beaucoup moins importante. Comme énoncé dans le paragraphe 2.3, cette gamme spectrale est souvent appelée fenêtre thérapeutique du fait de la faible absorption de la lumière par les tissus biologiques. Pour ces longueurs d'onde, il est intéressant de remarquer que le chemin optique mesuré au niveau de l'artère surfacique du modèle B est en moyenne plus important de  $0.12cm$  par rapport à celui mesuré au niveau de l'artère enfouie du modèle C (écart relatif de 9.5%). Par contre, le spectre de réflectance diffuse mesuré au niveau de l'artère enfouie du modèle C est en moyenne deux fois plus important que celui mesuré au niveau de l'artère surfacique du modèle B. Ce résultat est en accord avec ceux observés sur les cartes de sensibilités (voir paragraphe 7.2). En effet, dans le proche infrarouge, les photons ont tendance "à contourner" l'artère, ce qui se traduit par des intensités de réflectance diffuse plus importantes lorsque l'artère est enfouie que lorsqu'elle est positionnée en surface de la matière grise. Le fait que le chemin optique moyen est plus important au niveau de l'artère surfacique du modèle B qu'au niveau de l'artère enfouie du modèle C peut être expliqué de deux façons. 1) Les photons lancés directement sur l'artère sont majoritairement absorbés. Peu de photons sont ainsi détectés et ainsi la distance parcourue par ces photons contribue peu dans le calcul du chemin optique moyen. 2) Les quelques photons détectés ont été fortement diffusés par la matière grise et ont ainsi parcouru un chemin optique plus important que ceux lancés dans l'artère.

Les valeurs du spectre de réflectance diffuse et du chemin optique moyen augmentent dès lors que le détecteur s'éloigne de l'artère. Les valeurs maximales sont mesurées pour le modèle A, car la propagation de la lumière est moins impactée par de fortes concentrations en hémoglobine (volume homogène de matière grise). Les spectres de réflectance diffuse et les chemins optiques moyens des modèles B et C deviennent égaux à ceux du modèle A lorsque le détecteur est situé  $14mm$  de l'artère.

On peut voir que la présence d'une artère impacte fortement le chemin optique moyen parcouru par les photons. Dans la littérature, il est courant d'utiliser un chemin optique moyen unique pour tous les pixels de la caméra sans prendre en compte les inhomogénéités des propriétés optiques du tissu [86]. Comme le chemin optique varie fortement avec la présence de vaisseaux sanguins, il est légitime de supposer que lorsque les inhomogénéités des propriétés optiques du tissu ne sont pas considérées, de fortes erreurs de quantification peuvent être introduites (effet de volume partiel). La considération des inhomogénéités des propriétés optiques du tissu dans la loi de Beer-Lambert modifiée par la gestion à l'échelle du pixel des chemins optiques sera traitée dans le paragraphe 7.5.2.

## 7.2 Cartes de sensibilités

Afin de comprendre comment la lumière se propage entre un point d'émission et un point de réception, les cartes de sensibilité sont très utilisées, voir paragraphe 2.2.4, notamment dans les applications fNIRS pour la définition de la position de la source et du détecteur sur le crâne du patient [149]. Les cartes de sensibilité ont été calculées pour les trois modèles définis à la Fig. 7.1 pour deux longueurs d'onde :  $532nm$  et  $793nm$ , relatives à deux des sources Laser utilisées dans notre dispositif endoscopique, voir paragraphe 5.2.4. Sur la Fig. 7.4, la probabilité que les photons traversent un voxel et soient détectés par le détecteur indiqué par une croix est représentée sous forme de contours. La même échelle de couleur est utilisée pour toutes les cartes de sensibilité. Pour les modèles B et C, l'artère est délimitée par des traits rouges.

Pour le modèle A (volume de matière grise homogène, voir Fig. 7.1), les cartes de sensibilité ont été calculées pour un détecteur situé au centre de la surface supérieure du volume. Pour une illumination

à  $532nm$ , la carte de sensibilité peut être grossièrement définie comme une demi-sphère de rayon  $1mm$ . Pour une illumination à  $793nm$ , la carte de sensibilité peut être grossièrement définie comme une demi-sphère de rayon  $10mm$ .

Pour le modèle B (volume de matière grise homogène perfusé d'une artère de  $2mm$  de diamètre situé en surface du volume, voir Fig. 7.1), les cartes de sensibilité ont été calculées pour des illuminations à  $532nm$  et  $793nm$ . Deux positions de détecteurs ont été étudiées : sur l'artère et à  $2mm$  de l'artère. Pour une illumination à  $532nm$ , lorsque le détecteur est positionné sur l'artère, la carte de sensibilité est fortement impactée par la présence de l'artère. Sur le plan  $xy$ , très peu de photons lancés au-delà de la ligne  $y = 30mm$  (centre de l'artère) arrivent jusqu'au détecteur, du fait d'une très forte absorption de la lumière par le sang. Lorsque le détecteur est positionné à  $2mm$  de l'artère, l'artère n'a pas d'impact sur la propagation des photons car tous les photons sont absorbés par la matière grise avant de pouvoir atteindre l'artère. Ce résultat nous indique que l'artère surfacique peut être détectable sur une image obtenue avec une illumination à  $532nm$  avec un contraste très fort. En effet, les photons détectés au niveau de l'artère ne se sont majoritairement propagés que dans celui-ci. Pour une illumination à  $793nm$ , lorsque le détecteur est positionné sur l'artère, la carte de sensibilité est fortement impactée par la présence de l'artère. Cependant on remarque sur le plan  $xy$  que les photons émis au-delà de la ligne  $y = 31mm$  (délimitation de l'artère) peuvent arriver jusqu'au détecteur. On peut également remarquer ce même phénomène sur le plan  $yz$ . Ce phénomène est également observable lorsque le détecteur est situé à  $2mm$  de l'artère. Ce résultat nous indique que l'artère surfacique peut être détectable sur une image obtenue avec une illumination à  $793nm$  avec un contraste relativement faible. En effet, les photons détectés par le détecteur proviennent également du tissu environnant. Il est donc possible d'obtenir une image "floue" du fait de la contribution des photons qui se sont fortement propagés.

Pour le modèle C (volume de matière grise homogène perfusé d'une artère de  $2mm$  de diamètre enfouie sous  $1mm$  de matière grise, voir Fig. 7.1), les cartes de sensibilité ont été calculées pour des illuminations à  $532nm$  et  $793nm$ . Deux positions de détecteurs ont été étudiées : sur l'artère et à  $2mm$  de l'artère. Pour une illumination à  $532nm$ , lorsque le détecteur est positionné sur l'artère et à  $2mm$  de celle-ci, on remarque que l'artère n'a pas d'impact sur la propagation des photons car tous les photons sont absorbés par la matière grise avant de pouvoir atteindre l'artère. Ce résultat nous indique qu'une artère enfouie ne devrait pas être détectable dans une image obtenue avec une illumination à  $532nm$ . En effet, aucun photon ne parvient jusqu'à l'artère. Il n'y aura donc aucun contraste entre l'artère enfouie et le tissu environnant. Pour une illumination à  $793nm$ , lorsque le détecteur est positionné sur l'artère ou à  $2mm$  de celle-ci, on remarque que l'artère a moins d'impact sur la carte de sensibilité lorsqu'elle est enfouie que lorsqu'elle est située en surface du volume. En effet, une plus grande proportion de photons lancés au-delà de la ligne  $y = 31mm$  (délimitation de l'artère) arrive jusqu'au détecteur. Cependant, au-delà de cette ligne, la majorité des photons collectés par le détecteur passe au dessus de l'artère. Cette proportion est cependant plus faible que pour un volume homogène de matière grise.

Pour une illumination à  $532nm$ , on remarque que les photons rétro-diffusés jusqu'au détecteur ne se propagent majoritairement que dans une demi-sphère de  $1mm$  de rayon (illumination à  $532nm$ ). Ainsi, lorsqu'une lésion ou dans notre cas une artère est enfouie à plus d' $1mm$  sous le tissu, la propagation de la lumière n'est pas impactée par l'artère. Cependant, lorsque l'artère se situe en surface, la lumière est très fortement absorbée par l'hémoglobine, ce qui permet d'obtenir un contraste très fort entre les vaisseaux sanguins et le tissu environnant. Ce principe physique est utilisé par les endoscopes NBI (voir paragraphe 4.3.2) qui reconstruisent une image dans l'espace colorimétrique RGB à partir d'une illumination à trois longueurs d'onde ( $425nm \pm 30nm$ ,  $445nm \pm 30nm$  et  $500nm \pm 30nm$ ) [5]. Si on s'intéresse à la lumière récoltée dans la gamme spectrale du proche infrarouge, on remarque que les photons détectés se propagent grossièrement dans une demi-sphère de  $15mm$  de rayon. Ainsi les lésions ou dans notre étude les artères surfaciques ou enfouies sous la surface du tissu auront un impact sur la propagation de la lumière. Comme l'hémoglobine absorbe beaucoup moins la lumière émise à  $793nm$  qu'à  $532nm$  ( $\frac{\epsilon_{Hb}(532nm)}{\epsilon_{Hb}(793nm)} = 48.1$  et  $\frac{\epsilon_{HbO_2}(532nm)}{\epsilon_{HbO_2}(793nm)} = 57.1$ ), on observera un contraste moins important

entre le tissu et les vaisseaux sanguins ou les lésions tissulaires pour des longueurs d'onde émises dans le proche infrarouge que pour les longueurs d'onde d'illumination utilisées en endoscopie NBI. Comme nous pouvons le voir sur les cartes de sensibilité des modèles B et C, la lumière émise dans le spectre infrarouge se propage plus profondément dans les tissus que la lumière émise dans le spectre visible et offre ainsi une capacité de détection en profondeur plus importante malgré un contraste entre les lésions ou les vaisseaux sanguins et le tissu plus faible.

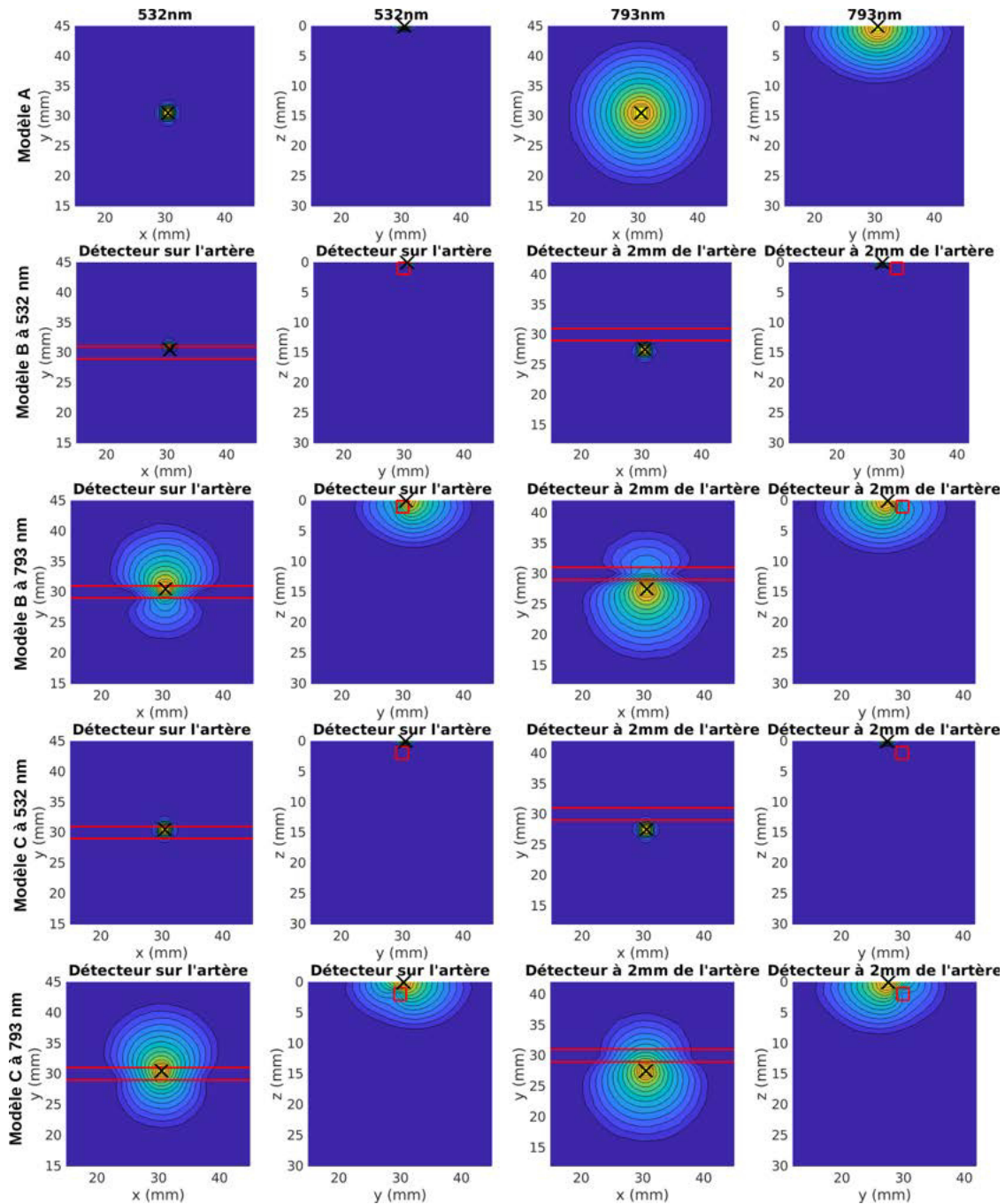


FIGURE 7.4 – Cartes de sensibilité dans les plans  $xy$  et  $yz$  calculées pour les détecteurs des modèles A, B et C (voir Fig. 7.1) pour une illumination à  $532nm$  et  $793nm$ . Un détecteur est indiqué par une croix noire.

### 7.3 Exploration endoscopique

Notre dispositif d'endoscope multispectral délivre quatre images aux longueurs d'onde  $447nm$ ,  $532nm$ ,  $793nm$  et  $825nm$ , voir paragraphe 5.2. Avec ce dispositif, il n'est pas possible de réaliser un suivi temporel de l'hémodynamique comme on le fait dans le contexte neuro-chirurgical avec un champ opératoire quasi-statique (voir paragraphe 8.1). En effet, le mouvement de l'endoscope pour la recherche de lésions consiste en un balayage "rapide" des muqueuses, elles-mêmes soumises à du péristaltisme (contractions musculaires), et à des déformations liées à la progression du "tube" dans l'appareil digestif. Par contre, le spectre de réflectance diffuse acquis par la caméra peut être analysé. On peut ainsi chercher à construire des indicateurs simples et rapides à calculer. L'idéal de la détection tissulaire est d'estimer la concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) des tissus de façon à pouvoir discriminer les lésions tissulaires du tissu sain et du réseau vasculaire. Les indicateurs présentés dans ce paragraphe sont basés sur des simulations réalisées pour des milieux homogènes. Ils sont donc fortement susceptibles d'être biaisés lors d'une utilisation avec des milieux fortement hétérogènes, comme les tissus biologiques fortement vascularisés.

Un volume homogène de sang a été modélisé. Celui-ci est représenté par un cube de  $30 \times 30 \times 30$  voxels d'une résolution de  $1mm^3$ . Plusieurs valeurs de concentration d'hémoglobine totale ( $C_{HbT} : 10, 20, 40, 60, 80, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000$  et  $4000 \mu Mol.L^{-1}$ ), de saturation en oxygène ( $0\% \geq SatO_2 \geq 100\%$  par pas de  $10\%$ ) et de coefficient de diffusion réduit ( $\mu_s$ ) ont été considérées. Nous avons pu voir précédemment que le coefficient de diffusion réduit du sang est dépendant de la longueur d'onde d'illumination (voir tableau 7.2). Celui-ci est exprimé par la formule suivante :  $\mu_s(\lambda) = \sigma \cdot \frac{\lambda}{500}^{-\beta}$ . Pour ces simulations,  $\sigma = 22 cm^{-1}$  et  $\beta$  varie de  $0.1$  à  $1.2$  par pas de  $0.05$ . Les propriétés optiques des volumes modélisés ont été trouvées dans la littérature scientifique. Le coefficient d'absorption  $\mu_a$  (en  $cm^{-1}$ ) est défini de la façon suivante :

$$\mu_a(\lambda) = \log(10) \cdot (C_{HbT} \cdot SatO_2 \cdot \epsilon_{HbO_2}(\lambda) + C_{HbT} \cdot (1 - SatO_2) \cdot \epsilon_{Hb}(\lambda)). \quad (7.1)$$

Le coefficient d'anisotropie et l'indice de réfraction sont donnés dans le tableau 7.2. Les spectres de réflectance ont été simulés pour  $\lambda \in [400nm; 900nm]$  et sont collectés au centre du volume modélisé. Avec les spectres de réflectance diffuse obtenus, quatre valeurs d'intensité peuvent être exprimées en fonction de  $C_{HbT}$ ,  $SatO_2$  et  $\beta$ . Ces intensités sont définies par l'Eq. (7.2) :

$$I_i(C_{HbT}, SatO_2, \beta) = \int_{400nm}^{900nm} R(C_{HbT}, SatO_2, \beta, \lambda) \cdot S_i(\lambda) \cdot D(\lambda) \cdot d\lambda, \quad (7.2)$$

avec  $I_i$ , l'intensité récoltée par la caméra Thorlabs 340M-GE après illumination de la source d'illumination  $i$  ( $447nm$ ,  $532nm$ ,  $793nm$  ou  $825nm$ ).  $R(C_{HbT}, SatO_2, \beta, \lambda)$  désigne l'intensité du spectre simulé à la longueur d'onde  $\lambda$  pour un volume composé de sang dont les valeurs de saturation en oxygène ( $SatO_2$ ), de concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et de coefficient  $\beta$  sont connues. À noter que ce spectre est normalisé par rapport à une source unitaire.  $D$  désigne la sensibilité spectrale de la caméra Thorlabs, voir Fig. 5.17.  $S_i$  désigne le spectre de la source d'illumination  $i$  défini par une fonction Gaussienne de moyenne  $i$  et de largeur à mi hauteur  $LMH_i$ . Pour les quatre sources Laser, les moyennes  $i$  sont égales à  $447nm$ ,  $532nm$ ,  $793nm$  et  $825nm$  et leurs largeurs à mi-hauteur respectives  $LMH_i$  sont égales à :  $3nm$ ,  $3nm$ ,  $4nm$  et  $3nm$ . La quantité  $S_i(\lambda) \cdot D(\lambda)$  est normalisée par son intégrale de façon à obtenir une densité de probabilité (probabilité qu'un photon émis à la longueur d'onde  $\lambda$  soit détecté par la caméra).

En s'inspirant des travaux de *Saito et al.* [123], des rapports d'intensité peuvent être exprimés en fonction de  $C_{HbT}$ ,  $SatO_2$  et  $\beta$  tel que :

$$x_{simu}(C_{HbT}, SatO_2, \beta) = \log_{10} \left( \frac{I_{447nm}(C_{HbT}, SatO_2, \beta)}{I_{532nm}(C_{HbT}, SatO_2, \beta)} \right), \quad (7.3)$$

$$y_{simu}(C_{HbT}, SatO_2, \beta) = \log_{10} \left( \frac{I_{825nm}(C_{HbT}, SatO_2, \beta)}{I_{793nm}(C_{HbT}, SatO_2, \beta)} \right), \quad (7.4)$$

$$z_{simu}(C_{HbT}, SatO_2, \beta) = \log_{10} \left( \frac{I_{532nm}(C_{HbT}, SatO_2, \beta)}{I_{793nm}(C_{HbT}, SatO_2, \beta)} \right). \quad (7.5)$$

Dans l'Eq. (7.3), l'intensité mesurée pour une illumination au point isobestique à  $532nm$  est comparée à l'intensité mesurée pour une illumination à  $447nm$ . Comme la comparaison d'intensité est réalisée dans le spectre visible, les valeurs de ce rapport seront majoritairement sensibles aux variations spatiales de l'oxygénation de l'hémoglobine en surface du tissu, voir Fig. 7.4. Dans l'Eq. (7.4), l'intensité mesurée pour une illumination au point isobestique à  $793nm$  est comparée à l'intensité mesurée pour une illumination à  $825nm$ . Comme la comparaison d'intensité est réalisée dans le proche infrarouge, les valeurs de ce rapport seront sensibles aux variations spatiales de l'oxygénation de l'hémoglobine en surface et en profondeur dans le tissu, voir Fig. 7.4. Dans l'Eq. (7.5), l'intensité mesurée pour une illumination au point isobestique à  $532nm$  est comparée à l'intensité mesurée pour une illumination au point isobestique à  $793nm$ . Les valeurs de ce rapport sont calculées pour des intensités mesurées dans le spectre visible et des intensités mesurées dans le proche infrarouge. L'intensité mesurée dans le spectre visible portera une information spatiale beaucoup plus locale que celle mesurée dans l'infrarouge.

Sur la Fig. 7.5, les valeurs simulées de  $x_{simu}$  (voir Eq. (7.3)) sont tracées en fonction de  $C_{HbT}$ ,  $SatO_2$  et  $\beta$ . La dépendance des valeurs de  $x_{simu}$  par rapport à  $\beta$  est exprimée sous forme de couleur. On remarque que les variations de  $x_{simu}$  en fonction de  $SatO_2$  sont linéaires lorsque  $C_{HbT} < 60\mu Mol.L^{-1}$ . Pour des valeurs plus importantes, les variations de  $x_{simu}$  en fonction de  $SatO_2$  ne sont plus linéaires. La variation du coefficient  $\beta$  ne semble pas influencer fortement  $x_{simu}$  pour de faibles valeurs de  $C_{HbT}$ . En revanche, on remarque une dispersion des valeurs plus importantes pour de fortes valeurs de  $C_{HbT}$ . Sur la Fig. 7.8, l'écart type de  $x_{simu}$  selon la variation du coefficient  $\beta$  est exprimé en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ . On remarque que la dispersion des valeurs de  $x_{simu}$  provoquée par la variation du coefficient  $\beta$  est faible pour de faibles valeurs de  $C_{HbT}$  et augmente linéairement avec  $C_{HbT}$ . Pour chaque valeur de  $C_{HbT}$ , la dispersion de  $x_{simu}$  est peu impactée par les variations de  $SatO_2$ .

Sur la Fig. 7.6, les valeurs simulées de  $y_{simu}$  (voir Eq. (7.4)) sont tracées en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ . Les variations de  $y_{simu}$  en fonction de  $SatO_2$  sont linéaires pour toutes les valeurs de  $C_{HbT}$ . Les droites  $y_{simu}(SatO_2)$  tracées pour toutes les valeurs de  $C_{HbT}$  se croisent à 0 lorsque  $SatO_2 = 47\%$ . En revanche, les variations de  $y_{simu}$  en fonction de  $C_{HbT}$  ne sont pas linéaires. Sur la Fig. 7.8, l'écart type de  $y_{simu}$  selon la variation du coefficient  $\beta$  est exprimé en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ . On remarque que la variation du coefficient  $\beta$  ne semble pas influencer fortement  $y_{simu}$  en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ .

Sur la Fig. 7.7, les valeurs simulées de  $z_{simu}$  (voir Eq. (7.5)) sont tracées en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ . Les variations de  $z_{simu}$  en fonction de  $SatO_2$  sont linéaires pour toutes les valeurs de  $C_{HbT}$  (coefficient de corrélation de Pearson  $r = -0.99$ ). De plus, les valeurs de  $z_{simu}$  sont peu affectées par  $SatO_2$ . C'est-à-dire que pour chaque valeur de  $C_{HbT}$ , les valeurs de  $z_{simu}$  tracées en fonction de  $SatO_2$  sont quasiment décrites par des droites horizontales. Ces droites ont tout de même de faibles pentes, qui s'accroissent avec  $C_{HbT}$ . Par exemple pour,  $C_{HbT} = 10\mu Mol.L^{-1}$ , on retrouve  $z_{simu} = -0.5 - 2.73.10^{-4}.SatO_2$  et pour  $C_{HbT} = 4mMol.L^{-1}$ ,  $z_{simu} = -17.5 - 4.96.10^{-3}.SatO_2$ . Sur la Fig. 7.8, on remarque que la variation du coefficient  $\beta$  a peu d'influence sur  $z_{simu}$  pour de faibles valeurs de  $C_{HbT}$  mais que la dispersion de  $z_{simu}$  augmente linéairement avec  $C_{HbT}$ . Pour chaque valeur de  $C_{HbT}$ , la dispersion de  $z_{simu}$  est peu impactée par les variations de  $SatO_2$ .

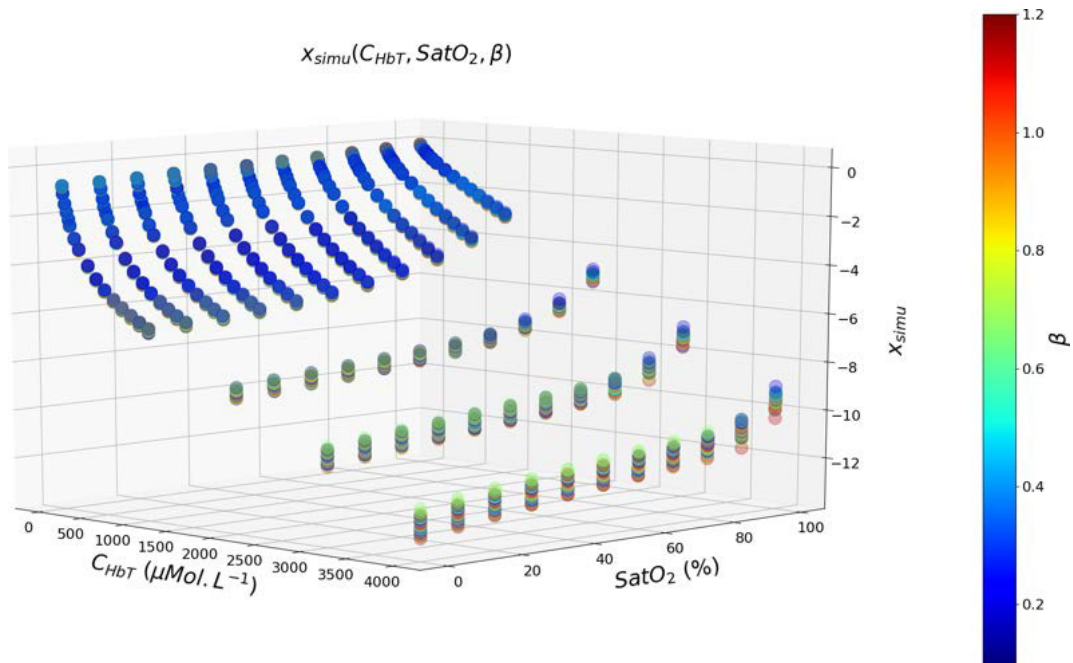


FIGURE 7.5 – Valeurs simulées de  $x_{simu}$  (voir Eq. (7.3)) tracées en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ .

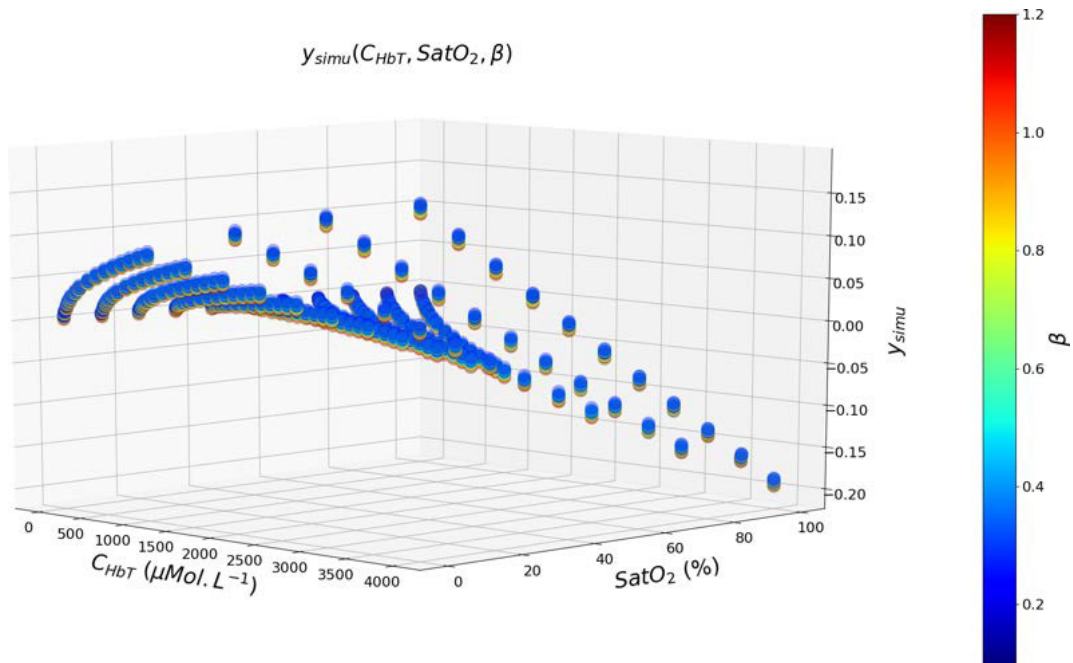


FIGURE 7.6 – Valeurs simulées de  $y_{simu}$  (voir Eq. (7.4)) tracées en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ .

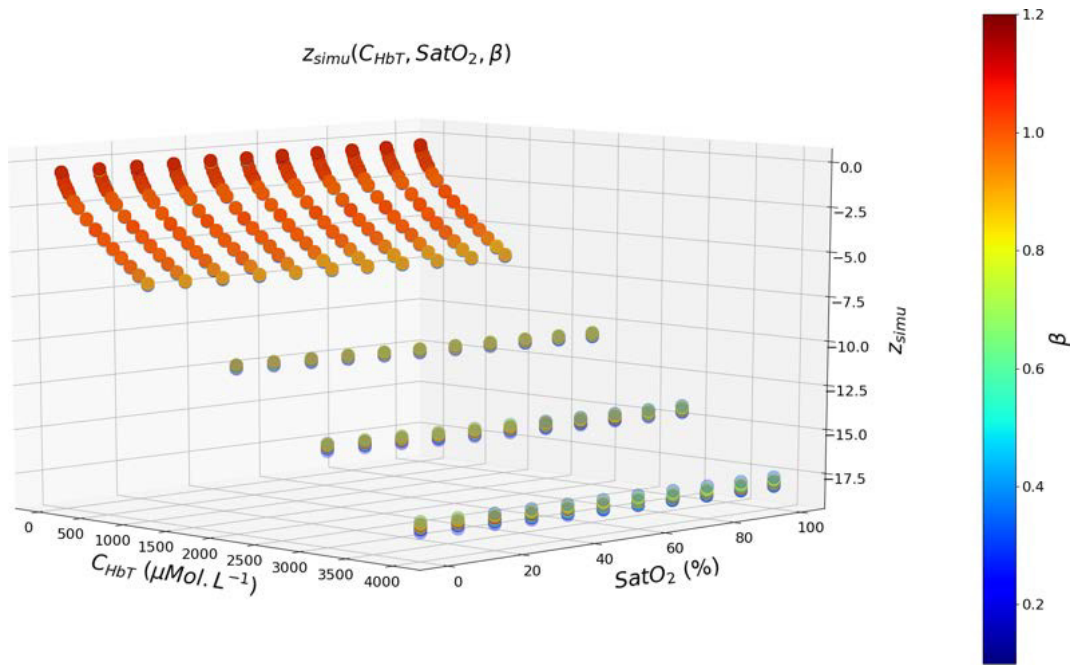


FIGURE 7.7 – Valeurs simulées de  $z_{simu}$  (voir Eq. (7.5)) tracées en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ .

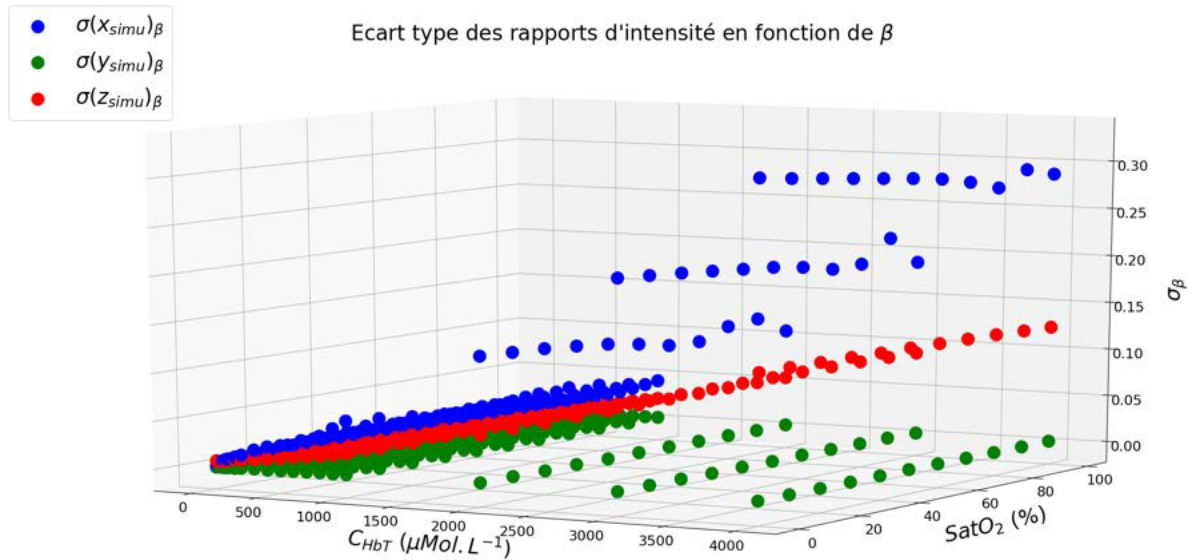


FIGURE 7.8 – Écart type des rapports d'intensité simulés par rapport au coefficient  $\beta$  exprimé en fonction de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ .

## 7.4 Bruits Monte Carlo

Les méthodes Monte Carlo permettent l'estimation de quantités radiatives comme le chemin optique moyen parcouru par les photons ou le spectre de réflectance diffuse. Pour chaque longueur d'onde, ces quantités sont estimées avec un rapport signal à bruit ( $SNR$ ) qui dépend du tissu simulé et du nombre de paquets de photons lancés. Le  $SNR$  est calculé en répétant  $10^3$  fois les simulations avec une graine initiale aléatoire. Pour chaque quantité et à chaque longueur d'onde, le  $SNR$  est défini comme le rapport de la moyenne sur l'écart type (calculés sur les  $10^3$  mesures) [150]. Les valeurs de  $SNR$  du chemin optique moyen et du spectre de réflectance mesurées sur le modèle A de cerveau (voir Fig. 7.1) sont représentées sur la Fig. 7.9. Le  $SNR$  du spectre de réflectance diffuse est plus faible pour de faibles longueurs d'onde (jusqu'au rouge :  $\lambda < 600nm$ ) avec une valeur moyenne de 41. Le  $SNR$  est environ trois fois plus important dans le proche infrarouge ( $\lambda \geq 700nm$ ) avec une valeur moyenne de 124. Cette augmentation peut être expliquée du fait que la lumière est beaucoup plus absorbée dans le spectre visible que dans l'infrarouge (plus de photons sont rétro-diffusés). Le  $SNR$  du chemin optique moyen est faible pour la lumière bleue ( $\lambda < 500nm$ ) avec une valeur moyenne de 14. Pour des longueurs d'onde supérieures à  $500nm$ , le  $SNR$  est environ deux fois plus important avec une valeur moyenne de 30. Le  $SNR$  du chemin optique moyen est environ 3.6 fois plus faible que celui du spectre de réflectance.

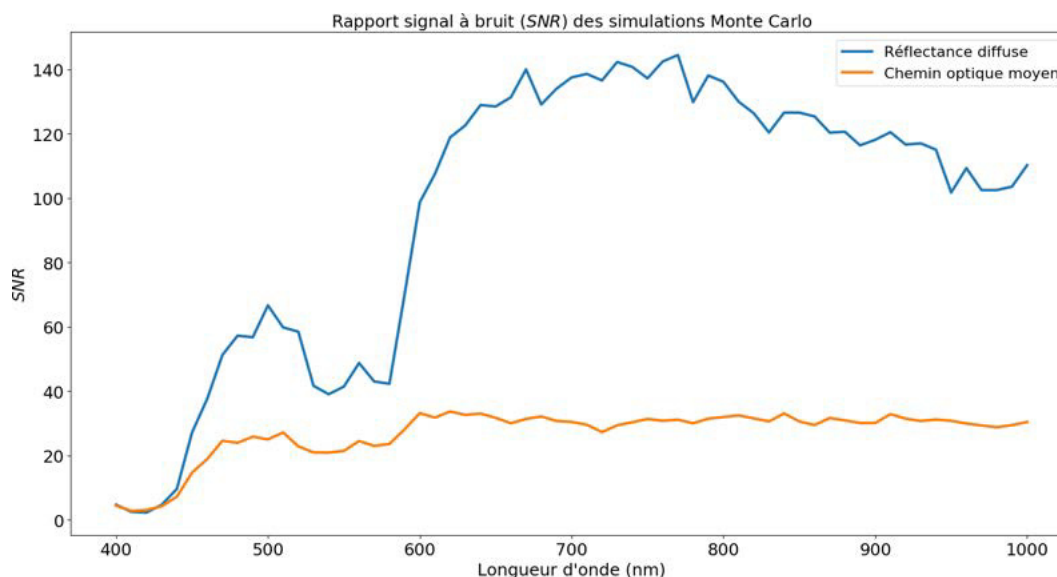


FIGURE 7.9 – Rapports signal à bruit ( $SNR$ ) calculés pour le chemin optique et le spectre de réflectance diffuse du modèle A de cerveau (voir Fig. 7.1).

## 7.5 Erreurs de quantification en imagerie optique diffuse

Dans ce paragraphe, les erreurs de quantification en imagerie optique diffuse liées au choix des longueurs d'onde d'illumination ou d'acquisition seront traitées dans le paragraphe 7.5.1. Les erreurs de quantification liées aux inhomogénéités des propriétés optiques du tissu seront traitées dans le paragraphe 7.5.2. L'acquisition du signal par les dispositifs et les sources de lumière utilisés dans le cadre de cette thèse n'ont pas été simulés dans ce paragraphe. Ces simulations seront explorées dans le chapitre 9. Dans le chapitre 9, la détermination spectrale idéale des dispositifs expérimentaux utilisés dans le cadre de cette thèse (voir chapitre 5) ainsi que l'estimation des erreurs de quantification associées à ces dispositifs sera étudiée.



### 7.5.1 Crosstalk

Pour la mesure des variations de concentration de  $N$  chromophores dans un tissu, la loi de Beer-Lambert modifiée est un problème à  $N$  inconnues qui nécessite  $N$  données indépendantes (mesures à  $N$  longueurs d'onde). Cependant les problèmes de déconvolution spectrale sont soumis au phénomène de "crosstalk". Par exemple, pour un milieu constitué de deux chromophores **a** et **b**, un crosstalk signifie que les variations de concentration du chromophores **a** peuvent être interprétées comme étant ou par partie celles du chromophores **b** par la loi de Beer-Lambert modifiée. Un crosstalk introduit donc une erreur de quantification. Ce phénomène est plus ou moins marqué pour certaines gammes de longueurs d'onde. Dans un cas idéal où le capteur utilisé permet l'acquisition d'un très grand nombre de longueurs d'onde, la gamme spectrale utilisée pour la déconvolution des chromophores doit être la plus importante possible (surdétermination du système) afin de limiter les erreurs de quantification [151]. Les crosstalks sont bien entendu dépendants des propriétés optiques du tissu sondé (coefficient d'absorption et de diffusion). Pour illustrer nos propos dans ce paragraphe, l'application de neuroimagerie fonctionnelle a été utilisée.

En pratique la résolution spectrale fournissant  $N$  mesures indépendantes en longueur d'onde est limitée. Afin de détecter les gammes spectrales permettant de limiter les crosstalks entre les chromophores, plusieurs travaux ont été entrepris. *Okui et al.* [152] ont montré qu'une illumination constituée d'une source à  $850nm$  et d'une autre pouvant varier de  $690nm$  à  $750nm$  permet de limiter les crosstalks entre  $HbO_2$  et  $Hb$ . *Bale et al.* [153] ont montré que la gamme spectrale comprise entre  $780nm$  et  $900nm$  permet de limiter les crosstalks entre  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  et *Arifler et al.* [154] ont identifié huit longueurs d'onde entre  $780nm$  et  $900nm$  permettant de limiter l'erreur de quantification par rapport à une mesure réalisée pour 121 longueurs d'ondes (entre  $780nm$  et  $900nm$ ). Ces études ont cependant été réalisées pour des applications avec crâne fermé d'où l'utilisation de longueurs d'ondes dans le proche infrarouge. Lorsque le crâne est exposé, la lumière visible peut être utilisée. En neuroimagerie peropératoire clinique ou préclinique, d'autres longueurs d'onde sont utilisées. *Bouchard et al.* [86] utilisent deux longueurs d'onde :  $470nm$  et  $530nm$ . Ces longueurs d'onde permettent d'accentuer la contribution des vaisseaux superficiels avec une forte absorption par l'hémoglobine à  $470nm$  et un point isobestique des spectres d'extinction molaire de  $HbO_2$  et  $Hb$  à  $530nm$ . De manière générale, des longueurs d'onde plus élevées sont utilisées. *Berwick et al.* [155] utilisent quatre longueurs d'onde :  $575nm$ ,  $559nm$ ,  $495nm$  et  $587nm$ . *Sheth et al.* [156] utilisent quatre longueurs d'onde :  $569nm$ ,  $577nm$ ,  $586nm$  et  $605nm$ .

Afin d'illustrer les erreurs de quantification associées aux choix des longueurs d'onde expérimentales introduites dans la littérature scientifique, nous avons simulé le suivi des réponses hémodynamiques et métaboliques cérébrales à la suite d'une stimulation neuronale. Le modèle décrit au paragraphe 7.1.2 a été utilisé. La quantification des variations de concentration a été réalisée à l'aide de la loi de Beer-Lambert modifiée, voir paragraphe 2.4. La variation d'absorbance  $\Delta A_\lambda$  est mesurée pour chaque longueur d'onde simulée  $\lambda \in [400nm; 600nm]$  par pas de  $1nm$  telle que :

$$\Delta A_\lambda(t) = \log_{10} \left( \frac{I_\lambda(0)}{I_\lambda(t)} \right), \quad (7.6)$$

avec  $I_\lambda(0)$  l'intensité de réflectance diffuse mesurée à la longueur d'onde  $\lambda$  au niveau du détecteur du modèle A sans activation cérébrale ( $t = 0s$ ), voir table 7.1.  $I_\lambda(t)$  désigne l'intensité de réflectance diffuse mesurée à la longueur d'onde  $\lambda$  au niveau du détecteur du modèle A au temps  $t$  de l'activation neuronale, voir paragraphe 7.1.2. Le chemin optique moyen utilisé dans la loi de Beer-Lambert modifiée (voir Eq. (2.21)) est celui mesuré au niveau du détecteur du modèle A à  $t = 0s$ , voir Fig. 7.3. Des sources de lumière et des détecteurs idéaux sont simulés, ceci signifie que le terme  $D \times S$  utilisé dans l'Eq. (2.25) de la loi de Beer-Lambert modifiée est égal à 1 sur la gamme spectrale considéré. Nous avons implémenté la déconvolution spectrale à deux chromophores ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) et à trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) pour les différentes gammes spectrales utilisées en neuroimagerie fonctionnelle. D'autres gammes spectrales ont également été ajoutées : de  $400nm$  à  $1000nm$  (gamme spectrale simulée), de  $470$  à  $530nm$  (gamme spectrale entre les deux longueurs d'onde définies par *Bouchard et al.*) et de  $495$  à  $605nm$  (gamme spectrale entre les longueurs d'onde minimum et maximum de *Berwick et al.* et *Sheth et al.*) . Les différentes configurations sont synthétisées dans le tableau 7.4.

TABLE 7.4 – Configurations spectrales utilisées dans la littérature pour la déconvolution de deux ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) ou trois ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) chromophores.

	Chromophores déconvolués	Configuration spectrale
<i>Okui et al.</i> [152]	$HbO_2$ et $Hb$	690 et 850nm
<i>Bale et al.</i> [153]	$HbO_2$ , $Hb$ et $oxCCO$	De 780 à 900nm
<i>Arifler et al.</i> [154]	$HbO_2$ , $Hb$ et $oxCCO$	784, 800, 818, 835, 851, 868, 881 et 894nm
<i>Bouchard et al.</i> [86]	$HbO_2$ et $Hb$	470 et 530nm
<i>Berwick et al.</i> [155]	$HbO_2$ et $Hb$	575, 559, 495 et 587nm
<i>Sheth et al.</i> [156]	$HbO_2$ et $Hb$	569, 577, 586 et 605nm
	$HbO_2$ , $Hb$ (et $oxCCO$ )	De 400 à 1000nm
	$HbO_2$ , $Hb$	De 470 à 530nm
	$HbO_2$ , $Hb$	De 495 à 605nm

Dans la Fig. 7.10, le suivi de l'hémodynamique cérébrale à la suite de la stimulation neuronale simulée numériquement a été calculé avec les différentes configurations spectrales du tableau 7.4. Pour ces configurations spectrales, des systèmes de déconvolution à deux chromophores ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) ont été utilisés. On remarque que les profils temporels de variations de concentration calculés pour les configurations proposées par *Okui et al.*, *Bouchard et al.*, *Berwick et al.*, *Sheth et al.* et avec la gamme spectrale comprise entre 400nm et 1000nm ne correspondent pas aux profils de variations de concentration simulés dans le tissu, voir tableau 7.5. Cependant, parmi toutes les configurations proposées dans la littérature, celle de *Bouchard et al.* permet de minimiser les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$ , voir tableau 7.5. La meilleure configuration spectrale est définie par la gamme spectrale comprise entre 470nm et 530nm. Cette configuration spectrale permet de minimiser les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$ , voir tableau 7.5. On remarque tout de même une surestimation de  $\Delta C_{HbO_2}$  correspondant aux effets du crosstalk entre  $oxCCO$  et  $HbO_2$ .

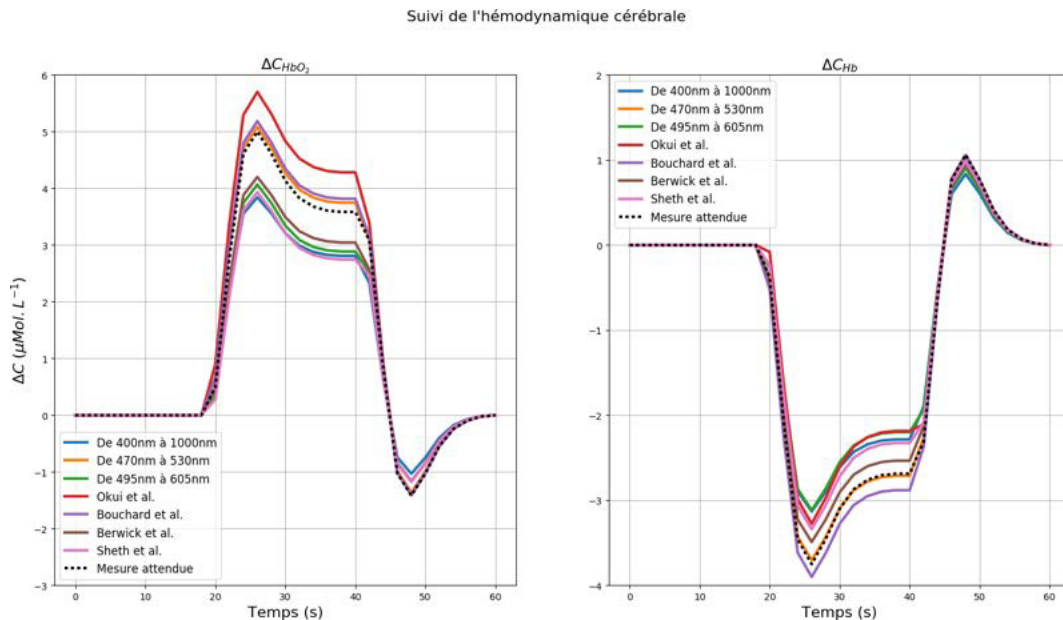


FIGURE 7.10 – Suivi de l'hémodynamique cérébrale à la suite d'une stimulation neuronale. Les variations de concentration simulées par les différents systèmes spectraux (voir tableau 7.4) sont représentées en traits pleins. Les réponses hémodynamiques théoriques sont représentées en traits pointillés.

TABLE 7.5 – Erreurs de quantification pour la déconvolution de deux chromophores ( $E_{\Delta C_{HbO_2}}$  et  $E_{\Delta C_{Hb}}$ ) des configurations spectrales détaillées au tableau 7.4. Les erreurs de quantification sont moyennées entre  $t = 20s$  et  $t = 40s$  (période de stimulation simulée). Ces erreurs sont exprimées en pourcentage par rapport aux valeurs des réponses hémodynamiques attendues.

	$E_{\Delta C_{HbO_2}}$	$E_{\Delta C_{Hb}}$
<i>Okui et al</i> [152]	23.8%	-22.9%
<i>Bouchard et al.</i> [86]	8.4%	9.3%
<i>Berwick et al.</i> [155]	-14.3%	-4.7%
<i>Sheth et al.</i> [156]	-24.8%	15%
De 400 à 1000nm	-20.4%	-13.7%
De 470 à 530nm	6.52%	2.31%
De 495 à 605nm	-20%	-19%

Dans la Fig. 7.11, le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale à la suite de la stimulation neuronale simulée numériquement a été calculé avec les différentes configurations spectrales du tableau 7.4. Pour ces configurations spectrales, des systèmes de déconvolution à trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) ont été utilisés. On remarque que les profils temporels de variations de concentration calculés sur la gamme spectrale comprise entre 400nm et 1000nm ne correspondent pas aux profils de variations de concentration simulés dans le tissu, voir tableau 7.6. On remarque notamment que les variations de concentration de  $oxCCO$  ne suivent pas la réponse métabolique attendue, ce qui témoigne des forts crosstalks entre l'hémoglobine et  $oxCCO$  dans le spectre visible comme l'énonce *Bale et al.* [153]. Lorsque la gamme spectrale comprise entre 780nm et 900nm est utilisée, les variations de concentration mesurées correspondent bien aux variations de concentration attendues. On remarque cependant une légère différence sur la déconvolution de  $\Delta C_{oxCCO}$ , voir tableau 7.6. Ceci signifie que les variations d'absorbance mesurées pour cette gamme spectrale sont presque totalement expliquées par la variation du coefficient d'absorption, voir Eq. (2.3). Les huit longueurs d'onde proposées par *Arifler et al.* [154] permettent une bonne quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$ . On remarque cependant une légère erreur de quantification sur la mesure de  $\Delta C_{oxCCO}$ , voir tableau 7.6. En pratique, il est difficile d'acquérir toutes les longueurs d'onde entre 780nm et 900nm, ainsi l'identification de ces huit longueurs d'onde permet de simplifier le développement instrumental.

TABLE 7.6 – Erreurs de quantification pour la déconvolution de trois chromophores ( $E_{\Delta C_{HbO_2}}$ ,  $E_{\Delta C_{Hb}}$  et  $E_{\Delta C_{oxCCO}}$ ) des configurations spectrales détaillées au tableau 7.4. Les erreurs de quantification sont moyennées entre  $t = 20s$  et  $t = 40s$  (période de stimulation simulée). Ces erreurs sont exprimées en pourcentage par rapport aux valeurs des réponses hémodynamiques et métaboliques attendues.

	$E_{\Delta C_{HbO_2}}$	$E_{\Delta C_{Hb}}$	$E_{\Delta C_{oxCCO}}$
<i>Bale et al.</i> [153]	-1.32%	0.44%	1.41%
<i>Arifler et al.</i> [154]	-1.83%	2.12%	6.62%
De 400 à 1000nm	-16.6%	-10.1%	-183.7%

En terme général, on peut voir qu'une plage spectrale large est idéale pour la déconvolution des différents chromophores [151]. Cette gamme spectrale doit cependant être précisément délimitée afin de limiter les crosstalks entre les différents chromophores du tissu. Les configurations présentées dans ce paragraphe sont utilisées en neuroimagerie fonctionnelle mais peuvent ne pas convenir pour d'autres types d'application (coefficients d'absorption et de diffusion différents).

### 7.5.2 Effet du volume partiel

Dans les précédents paragraphes, on peut voir que la propagation de la lumière dans des tissus hétérogènes est fortement impactée par la présence de vaisseaux sanguins. La quantification de biomarqueurs d'intérêt par la loi de Beer-Lambert modifiée va ainsi être fortement impactée par des erreurs. Ce phénomène est plus communément appelé l'effet du volume partiel. Dans la littérature scientifique, les inhomogénéités des propriétés optiques du tissu sondé (matière grise

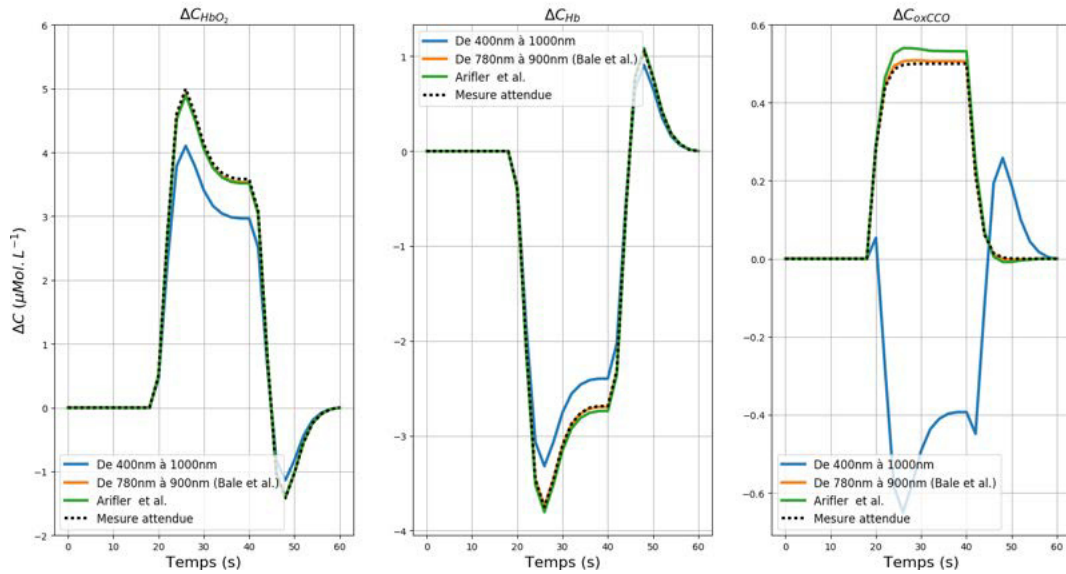


FIGURE 7.11 – Suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale à la suite d'une stimulation neuronale. Les variations de concentration simulées par les différents systèmes spectraux (voir tableau 7.4) sont représentées en traits pleins. Les réponses hémodynamiques et métaboliques attendues sont représentées en traits pointillés.

perfusée de capillaires) ne sont souvent pas prises en considération. Par exemple, *Bouchard et al.* [86] utilisent le même chemin optique moyen pour tous les pixels de la caméra afin de calculer une carte hémodynamique. Nous proposons une méthode permettant l'attribution du chemin optique le plus approprié tenant compte du type de tissu imagé (catégorisé par classes) afin de limiter les erreurs de quantification liées à l'effet de volume partiel. Cette méthode a été présentée oralement au congrès *ECBO* à Munich en Juin 2019 et a été publiée sous la forme d'un Proceeding [89].

Deux pré-requis sont nécessaires afin d'exécuter cette méthode. Premièrement, une calibration du système doit préalablement être réalisée de façon à mesurer la résolution des images acquises. L'objectif est de connaître la dimension des pixels d'une image. Deuxièmement, l'image acquise doit être segmentée de façon à associer chaque pixel à une classe donnée (par exemple : matière grise, vaisseau sanguin surfacique, vaisseau sanguin enfoui). Ces deux étapes sont détaillées dans le paragraphe 6.1.1.

Pour l'application de neuroimagerie fonctionnelle, 15 chemins optiques moyens ont préalablement été simulés pour chacun des modèles de cerveau A, B et C, voir paragraphe 7.1.3. Ces chemins optiques ont été simulés pour 15 positions de détecteurs, voir paragraphe 7.1. Ces chemins optiques ont été interpolés de façon à obtenir une résolution de  $100\mu m$  entre chaque détecteur. Pour chaque pixel associé à la classe de matière grise, sa distance au plus proche vaisseau sanguin (enfoui ou surfacique) est calculée. Ceci permet la sélection du chemin optique moyen le plus approprié. Si la distance est supérieure à  $15mm$ , le chemin optique moyen calculé avec le modèle A est appliqué. Une fois que le chemin optique a été choisi pour chaque pixel de l'image, la loi de Beer-Lambert modifiée est appliquée, voir paragraphe 2.4.

Afin d'évaluer le gain de cette méthode pour la réduction des erreurs de quantification liées à l'effet du volume partiel, la méthode a été testée sur des données simulées (voir paragraphe 7.1.3). Dans le paragraphe 7.5.1, on a pu voir que la gamme spectrale comprise entre  $780nm$  et  $900nm$  permet de

limiter le crosstalk entre les chromophores. Cette gamme spectrale sera ainsi utilisée pour calculer la variation d'absorbance  $\Delta A_\lambda(d_{vs})$  pour les modèles B et C :

$$\Delta A_\lambda(d_{vs}) = \log_{10} \left( \frac{I_\lambda(d_{vs})^{NonAct}}{I_\lambda(d_{vs})^{Act}} \right). \quad (7.7)$$

avec  $I_\lambda(d_{vs})^{NonAct}$  la réflectance diffuse à la longueur d'onde  $\lambda$  mesurée pour le modèle B (respectivement C) non activé à une distance  $d_{vs}$  de l'artère.  $I_\lambda(d_{vs})^{Act}$  désigne la réflectance diffuse à la longueur d'onde  $\lambda$  mesurée pour le modèle B (respectivement C) activé à une distance  $d_{vs}$  de l'artère. Deux valeurs de variations de concentration sont ensuite calculées pour chaque chromophore à l'aide de la loi de Beer-Lambert modifiée (voir paragraphe 2.4). Pour le calcul de ces deux valeurs, deux chemins optiques sont utilisés :

- Le chemin optique calculé pour le modèle A (pas de considération des inhomogénéités des propriétés optiques)
- Le chemin optique du modèle B (respectivement C) mesuré à la position  $d_{vs}$  (considération des inhomogénéités des propriétés optiques).

Par la suite, deux modélisations de l'activité cérébrale ont été utilisées. La première modélisation consiste en des variations de concentration de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée identiques dans la matière et dans l'artère :  $\Delta C_{HbO_2} = 5\mu Mol.L^{-1}$  et  $\Delta C_{Hb} = -3.75\mu Mol.L^{-1}$ . Cependant,  $\Delta C_{oxCCO} = 0.5\mu Mol.L^{-1}$  dans la matière grise et  $\Delta C_{oxCCO} = 0\mu Mol.L^{-1}$  dans l'artère. Les variations de concentration utilisées pour la deuxième modélisation de l'activité cérébrale sont définies dans le tableau 7.1, soit  $\Delta C_{HbO_2} = 5\mu Mol.L^{-1}$ ,  $\Delta C_{Hb} = -3.75\mu Mol.L^{-1}$  et  $\Delta C_{oxCCO} = 0.5\mu Mol.L^{-1}$  pour la matière grise et  $\Delta C_{HbO_2} = 178\mu Mol.L^{-1}$ ,  $\Delta C_{Hb} = 0\mu Mol.L^{-1}$  et  $\Delta C_{oxCCO} = 0\mu Mol.L^{-1}$  pour l'artère.

Pour la première modélisation de l'activité cérébrale, les erreurs de quantification  $E$  associées à l'effet du volume partiel sont représentées sur la Fig. 7.12. Les courbes en traits pleins désignent les erreurs de quantification simulées sans considération des inhomogénéités des propriétés optiques. Les courbes en traits pointillés désignent les erreurs de quantification simulées avec considération des inhomogénéités des propriétés optiques.

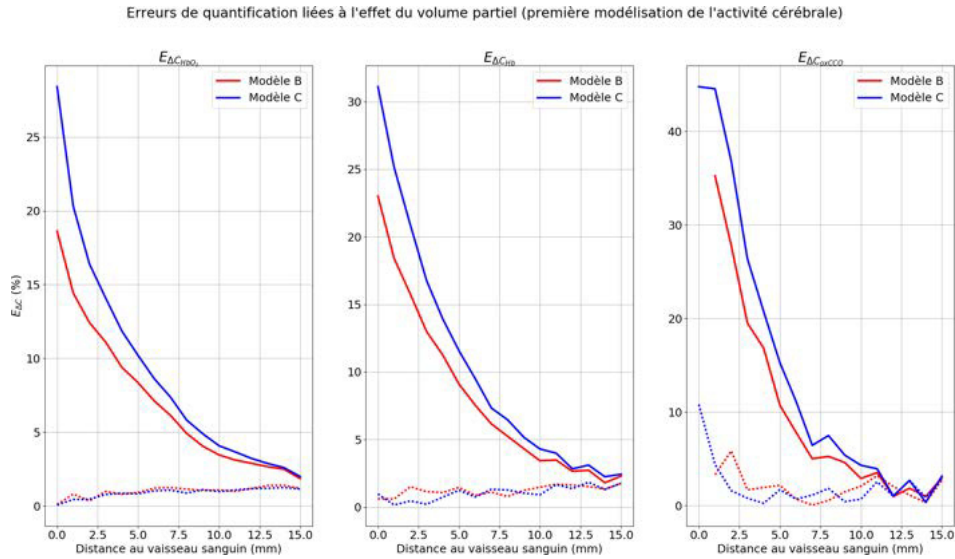


FIGURE 7.12 – Erreurs de quantification  $E$  (en %) liées à l'effet du volume partiel calculées pour les modèles B (courbes rouges) et C (courbes bleues) avec la première modélisation de l'activité cérébrale. Pour les courbes en traits pleins, les inhomogénéités des propriétés optiques ne sont pas considérées et le sont pour les courbes en traits pointillés.

Lorsque les inhomogénéités des propriétés optiques ne sont pas considérées, les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  du modèle B varient de 18.8% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Celles de  $\Delta C_{Hb}$  varient de 23.1% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2.4% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ) et celles de  $\Delta C_{oxCCO}$  varient de 35.4% (pour  $d_{vs} = 1mm$ ) à 3.2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Lorsque que les inhomogénéités des propriétés optiques sont considérées,  $E_{\Delta C_{HbO_2}}$ ,  $E_{\Delta C_{Hb}}$  et  $E_{\Delta C_{Hb}}$  ont respectivement des moyennes de 0.9%, 1.2% et 1.9%. Lorsque les inhomogénéités des propriétés optiques ne sont pas considérées, les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  du modèle C varient de 28.3% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Celles de  $\Delta C_{Hb}$  varient de 31.3% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2.4% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ) et celles de  $\Delta C_{oxCCO}$  varient de 45% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 3.2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Lorsque que les inhomogénéités des propriétés optiques sont considérées,  $E_{\Delta C_{HbO_2}}$ ,  $E_{\Delta C_{Hb}}$  et  $E_{\Delta C_{oxCCO}}$  ont respectivement des moyennes de 0.9%, 1.1% et 2.1%. Les erreurs de quantifications deviennent équivalentes avec et sans considération des inhomogénéités des propriétés optiques lorsque l'on se situe suffisamment loin de l'artère ( $d_{vs} \geq 15mm$ ). En effet, à partir de cette distance, l'artère n'a plus d'influence sur la propagation de la lumière.

Pour la deuxième modélisation de l'activité cérébrale, les erreurs de quantification  $E$  associées à l'effet du volume partiel sont représentées sur la Fig. 7.13. Les courbes en traits pleins désignent les erreurs de quantification simulées sans considération des inhomogénéités des propriétés optiques. Les courbes en traits pointillés désignent les erreurs de quantification simulées avec considération des inhomogénéités des propriétés optiques.

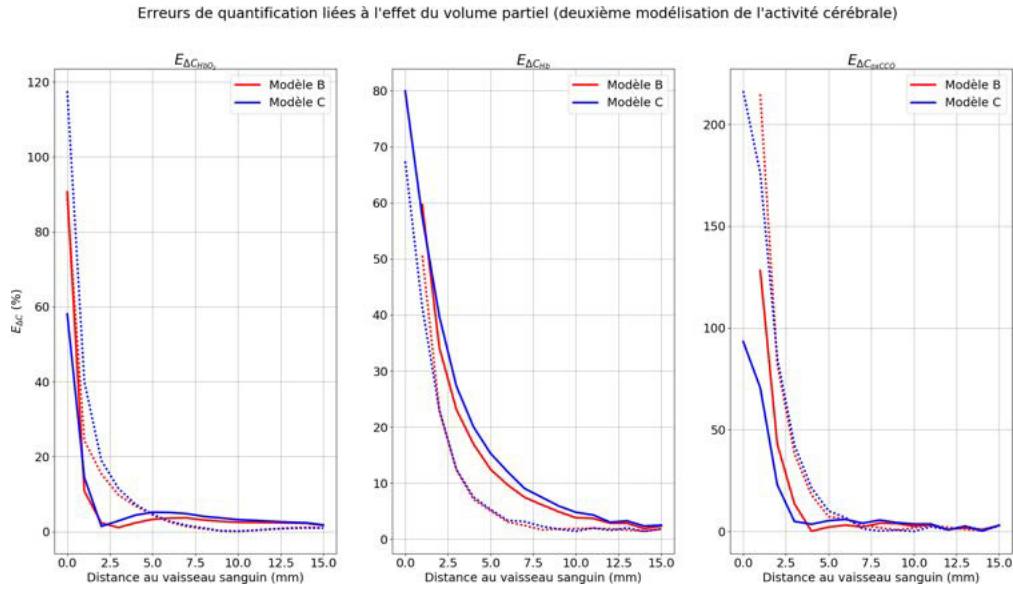


FIGURE 7.13 – Erreurs de quantification  $E$  (en %) liées à l'effet du volume partiel calculées pour les modèles B (courbes rouges) et C (courbes bleues) avec la deuxième modélisation de l'activité cérébrale. Pour les courbes en traits pleins, les inhomogénéités des propriétés optiques ne sont pas considérées et le sont pour les courbes en traits pointillés.

Pour cette deuxième modélisation de l'activité cérébrale, on remarque que la méthode proposée ne permet pas de réduire les erreurs de quantification et ceci principalement au niveau de l'artère. Lorsque les inhomogénéités des propriétés optiques ne sont pas considérées, les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  du modèle B varient de 90% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Celles de  $\Delta C_{Hb}$  varient de 59% (pour  $d_{vs} = 1mm$ ) à 2.6% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ) et celles de  $\Delta C_{oxCCO}$  varient de 128% (pour  $d_{vs} = 1mm$ ) à 3.2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  du modèle C varient de 58% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Celles de  $\Delta C_{Hb}$  varient de 80% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2.6% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ) et celles de  $\Delta C_{oxCCO}$  varient de 93% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à

3.2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Lorsque les inhomogénéités des propriétés optiques sont considérées, les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  du modèle B varient de 88% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Celles de  $\Delta C_{Hb}$  varient de 50% (pour  $d_{vs} = 1mm$ ) à 2.6% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ) et celles de  $\Delta C_{oxCCO}$  varient de 214% (pour  $d_{vs} = 1mm$ ) à 3.2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  du modèle C varient de 117% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ). Celles de  $\Delta C_{Hb}$  varient de 67% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 2.6% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ) et celles de  $\Delta C_{oxCCO}$  varient de 215% (pour  $d_{vs} = 0mm$ ) à 3.2% (pour  $d_{vs} = 15mm$ ).

Jusqu'à une distance de 6mm de l'artère, on remarque que le chemin optique simulé pour un volume de matière grise homogène permet une meilleure réduction des erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  que les chemins optiques choisis à l'échelle du pixel. Au-delà de cette distance, le chemin optique prenant en compte les inhomogénéités des propriétés optiques permet une réduction des erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$ . En revanche, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{Hb}$  sont plus faibles lorsque les inhomogénéités des propriétés optiques sont considérées que lorsqu'elles ne le sont pas. La méthode proposée ne semble donc pas être efficace lorsque d'importantes variations de concentration surviennent dans les tissus. Ceci semble être directement lié à la non-linéarité de la loi de Beer-modifiée pour de fortes variations du coefficient d'absorption.

Nous avons démontré quantitativement grâce à ces simulations, que l'utilisation d'un chemin optique moyen judicieusement choisi permet de réduire les erreurs de quantification associées à l'effet du volume partiel lorsque le tissu est sujet à de faibles variations de concentration. Cette méthode est pour l'instant limitée à l'utilisation de deux types de tissu (vaisseaux sanguins enfouis et surfaciques). En réalité, les tissus biologiques sont constitués par un assemblage de plusieurs vaisseaux sanguins de diamètre, de profondeur et d'orientation différents. Ainsi, dans une application réelle, la présente méthode ne corrigera pas pleinement les erreurs de quantification liées à l'effet du volume partiel. Une perspective d'évolution de cette méthode serait de modéliser un volume de tissu en trois dimensions à partir du tissu imagé en deux dimensions. Pour cela, la méthode de simulations Monte Carlo introduite par *Giannoni et al.* [157] pourrait être utilisée.

# Chapitre 8

## Modèles de détection

Les deux applications visées dans le cadre de cette thèse n'ont pas le même objectif de détection. D'une part, la neuroimagerie fonctionnelle a pour but l'identification de zones fonctionnelles cérébrales, voir chapitre 3. D'autre part, l'exploration endoscopique a pour but l'identification de zones tissulaires pathologiques (tumeurs ou inflammations), voir chapitre 4. Ces deux applications cliniques et précliniques se regroupent sur le suivi de biomarqueurs autour d'un même chromophore : l'hémoglobine.

En pratique, les mêmes modèles de détection ne peuvent pas être utilisés pour ces deux applications. En neuroimagerie fonctionnelle, une analyse du profil temporel du spectre de réflectance acquis par la caméra est réalisée. Ceci revient à vérifier pour chaque pixel de la caméra si une variation temporelle caractéristique des variations de concentration de l'hémoglobine peut être associée à la réponse hémodynamique induite par une action physiologique du patient. Comme un suivi temporel des variations de concentration est réalisé, le support de prise d'images est statique et le mouvement du cerveau du patient doit être compensé (voir paragraphe 6.1.2). Ainsi, la lumière récoltée par chaque pixel correspond bien à la même portion de tissu tout au long de l'acquisition.

En endoscopie, le praticien explore de très longues cavités. Par exemple, chez l'homme, le côlon mesure environ  $1.5m$  de long et l'intestin  $8m$  de long. Le praticien a donc besoin d'obtenir instantanément des informations sur la pathologie du tissu avec une très haute définition d'image. Comme l'endoscope est déplacé dans la cavité, la lumière collectée par l'endoscope ne correspond pas à la même portion de tissu tout au long de l'acquisition. Afin de répondre aux besoins du praticien, l'identification des tissus fortement perfusés (tumeurs ou inflammations) doit être réalisée pour chaque image acquise.

Dans ce chapitre, différents modèles de quantification de biomarqueurs sont présentés. Des représentations semi-quantitatives, quantitatives et statistiques seront introduites. À noter que ces modèles ne sont appliqués qu'après avoir effectué les étapes de pré-traitements, voir chapitre 6.

### 8.1 Détection fonctionnelle

L'identification des zones fonctionnelles cérébrales est réalisée par l'étude des variations temporelles des variations de concentration de biomarqueurs : l'hémoglobine oxygénée ( $HbO_2$ ), l'hémoglobine désoxygénée ( $Hb$ ) et l'état d'oxydoréduction du cytochrome-c-oxydase ( $oxCCO$ ). Pour quantifier les variations de concentration de ces biomarqueurs, la loi de Beer-Lambert modifiée est utilisée, voir paragraphe 2.4. Dans l'Eq. (2.24), les variations d'absorbance de la lumière collectée pour chaque pixel de la caméra et pour chaque canal spectral sont calculées pour chaque nouvelle image acquise à l'instant  $t$  :

$$\Delta A_i(t, x, y) = \log_{10} \left( \frac{I_i^{Ref}(x, y)}{I_i(x, y, t)} \right), \quad (8.1)$$



avec  $I_i^{Ref}(x, y)$  l'intensité de référence mesurée à la position  $(x, y)$  du canal spectral  $i$  telle que :

$$I_i^{Ref}(x, y) = \frac{\sum_{t=N_1}^{N_2} I_i(t, x, y)}{N_2 - N_1}. \quad (8.2)$$

Il s'agit d'une image résultant de la moyenne temporelle de  $(N_2 - N_1)$  images, calculée durant une phase de repos du patient, préalable à la phase d'activation fonctionnelle provoquée.  $N_1$  et  $N_2$  désignent les indices temporels de la première période de repos du patient, voir Fig. 8.1. Les variations d'absorbance mesurées à l'Eq. (8.1) sont ensuite injectées dans l'Eq. (2.26). La matrice  $E$  est définie telle que :

$$E_{i,n} = \int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} \epsilon_n(\lambda) \cdot D_i(\lambda) \cdot S(\lambda) \cdot L(\lambda) \cdot d\lambda. \quad (8.3)$$

$n$  désigne le chromophore  $HbO_2$ ,  $Hb$  ou  $oxCCO$ .  $\epsilon_n$  est le coefficient d'extinction molaire du chromophore  $n$  (en  $cm^{-1} \cdot Mol^{-1} \cdot L$ ).  $D_i$  est la sensibilité spectrale du canal spectral  $i$  de la caméra RGB ou hyperspectrale (voir paragraphe 5.1.3),  $S$  est le spectre d'illumination de la source de lumière blanche et  $[\lambda_{min}; \lambda_{max}]$  désigne la gamme spectrale considérée qui dépend des longueurs d'onde minimum et maximum acquises par les caméras. Le terme  $D_i \cdot S$  est normalisé par son intégrale sur la plage spectrale considérée ( $\int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} D_i(\lambda) \cdot S(\lambda) d\lambda = 1$ ). En effet, le terme  $D_i(\lambda) \cdot S(\lambda)$  désigne la densité de probabilité qu'un photon émis à la longueur d'onde  $\lambda$  soit détecté par la caméra. Pour la caméra couleur, trois canaux spectraux sont utilisés (rouge, vert et bleu), voir paragraphe 5.1.3.1. Pour la caméra hyperspectrale, 25 canaux spectraux peuvent être utilisés, voir paragraphe 5.1.3.2. Le choix optimal des canaux spectraux de la caméra hyperspectrale pour minimiser les erreurs de quantification sera traité au chapitre 9.

Une fois la matrice  $E$  calculée, les variations de concentration de  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  sont déterminées à l'aide de l'Eq. (2.26) pour chaque pixel de la caméra et pour chaque image acquise au temps  $t$ . On obtient ainsi les variables suivantes :  $\Delta C_{HbO_2}(t, x, y)$ ,  $\Delta C_{Hb}(t, x, y)$  et  $\Delta C_{oxCCO}(t, x, y)$ . La variation du volume sanguin (ou de l'hémoglobine totale)  $\Delta C_{HbT}(t, x, y) = \Delta C_{HbO_2}(t, x, y) + \Delta C_{Hb}(t, x, y)$  peut également être calculée. *Culver et al.* [158] ont d'ailleurs montré que  $\Delta C_{HbT}$  permet le calcul de cartes d'activation à une résolution spatiale plus précise que  $\Delta C_{Hb}$ . Ce résultat est intéressant, car les variations de concentration en  $Hb$  sont généralement utilisées par la communauté fNIRS pour le calcul de cartes d'activation du fait de ses propriétés paramagnétiques permettant un lien étroit avec le signal Bold acquis en IRMf. Des systèmes de déconvolution à trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) ou à deux chromophores ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) peuvent être considérés. Le choix du type de système sera discuté dans le chapitre 9.

Le calcul des variations de concentration dépend du chemin optique moyen parcouru par les photons dans le tissu. Une attribution du chemin optique à l'échelle du pixel (voir paragraphe 7.5.2) est utilisée. Cette étape permet de minimiser les erreurs de quantification liées à l'effet du volume partiel de la loi de Beer-Lambert modifiée.

Dans les acquisitions réalisées au bloc opératoire, la zone motrice ou sensorielle de la main du patient ont été testées. Plus d'informations sur les patients sont données dans le tableau 3.2. Le paradigme expérimental était le suivant : le patient était au repos pendant  $T$  secondes, la zone fonctionnelle était ensuite stimulée pendant  $T$  secondes puis le patient revenait dans un état de repos pendant  $T$  secondes. Ce paradigme peut être répété plusieurs fois. Dans nos acquisitions  $T = 30s$  pour une seule exécution du paradigme expérimental et  $T = 20s$  pour deux exécutions successives du paradigme expérimental, voir tableau 3.2. Le repos est une notion relative, en effet le repos physiologique complet ne peut être atteint théoriquement qu'en cas d'arrêt du fonctionnement du cerveau. Dans notre étude, le repos signifie que les zones fonctionnelles étudiées (motricité et sensibilité de la main) n'étaient pas stimulées. La stimulation de la zone fonctionnelle motrice a été réalisée par le mouvement de main du patient (mouvement réalisé volontairement par le patient ou effectué par une personne externe). Plus précisément, ce mouvement est une ouverture et fermeture de la main répétée à une fréquence

de  $\approx 1Hz$ . La stimulation de la zone sensorielle a été réalisée par une caresse de la main du patient à l'aide d'une brosse chirurgicale à une fréquence de  $\approx 1Hz$ .

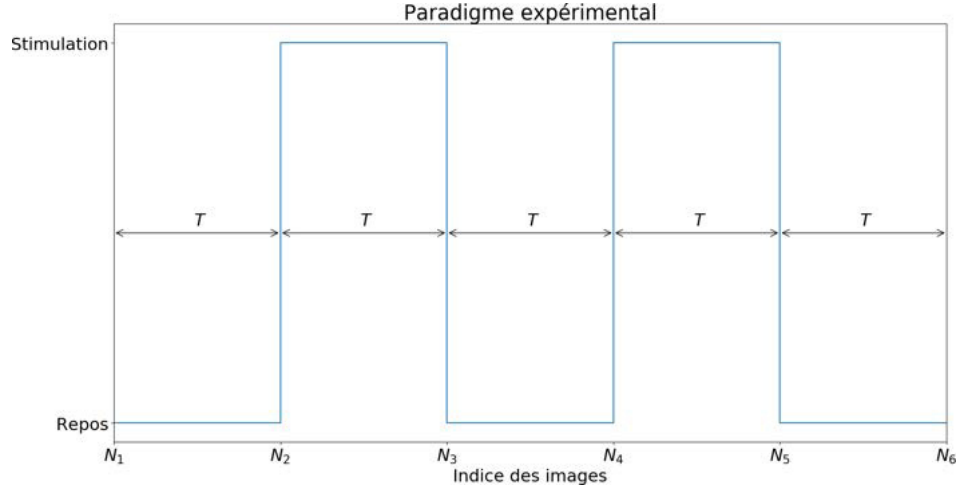


FIGURE 8.1 – Paradigme expérimental. Chaque période de repos et de stimulation ont une durée de  $T$  secondes.

### 8.1.1 Représentations quantitatives

Pour chaque image acquise, les variations de concentration en  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  peuvent être mesurées pour chaque pixel de caméra. Deux types de représentations quantitatives sont envisagés.

La première représentation est la création d'une vidéo des variations de concentration pour chaque image acquise. *Pichette et al.* [78] ont d'ailleurs utilisé cette représentation pour le suivi de l'hémodynamique cérébrale à la suite d'une crise d'épilepsie d'un patient. On retrouve également cette représentation dans les travaux de *Bouchard et al.* [86] pour le suivi des variations de concentration de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée dans la matière grise et le réseau vasculaire après stimulation électrique du cortex somatosensoriel d'un modèle murin.

La deuxième représentation consiste à afficher l'image des variations de concentration du chromophore  $n$  moyennées sur la période de stimulation, voir Fig. 8.1. Dans le cas où  $S$  périodes de stimulation sont répétées,  $S$  images sont obtenues pour chaque chromophore. En prenant l'exemple du paradigme expérimental représenté à la Fig. 8.1, l'image des variations de concentration du chromophore  $n$  moyennées sur la première période d'activation est calculée telle que :

$$\overline{\Delta C_n^1(x, y)} = \frac{\Delta C_n(t, x, y)}{N_2 - N_1}. \quad (8.4)$$

Cette représentation a été utilisée dans l'article publié dans la revue *Neurophotonics* [88] ainsi que dans deux proceedings [90, 91].

### 8.1.2 Identification des zones fonctionnelles

Dans la littérature scientifique, l'identification des zones fonctionnelles cérébrales est réalisée en comparant le profil des variations de concentration de  $HbO_2$  ou  $Hb$  ou  $HbT$  aux réponses hémodynamiques théoriques à la suite d'un stimulus physiologique, voir Fig. 8.2.

La réponse hémodynamique attendue est obtenue en convoluant la réponse hémodynamique impulsionnelle, voir Fig. 3.1 à la fonction représentant les événements physiologiques du patient (graphique binaire d'alternance des phases de repos et de stimulation), voir Fig. 8.1. Nous faisons l'hypothèse ici que les allures des réponses théoriques de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée sont opposées. Cette approximation est bien entendue sujette à caution, voir paragraphe 3.1.1.

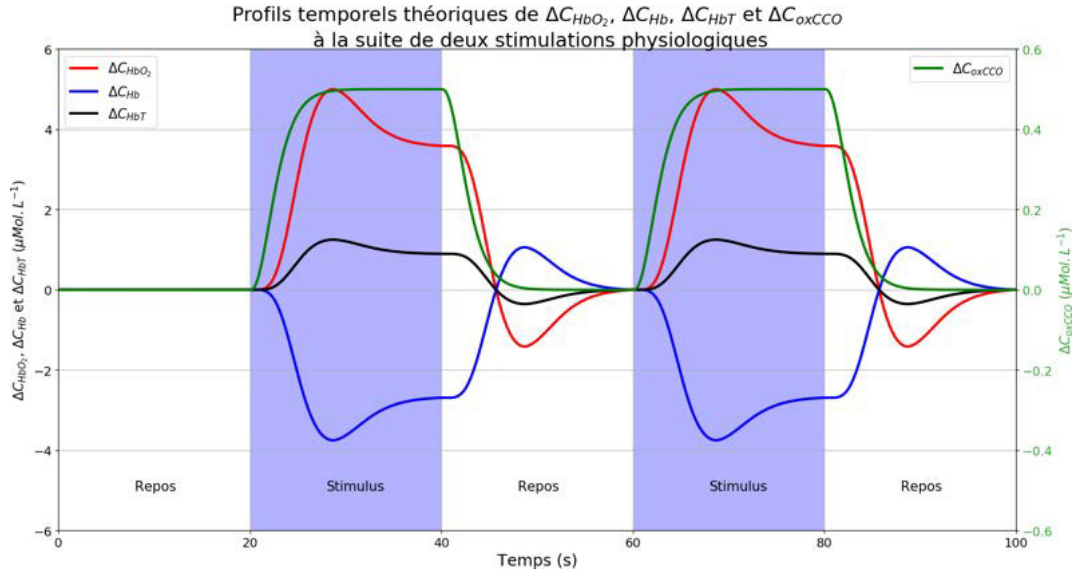


FIGURE 8.2 – Exemple de réponse théorique en  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$ ,  $\Delta C_{HbT}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  à la suite d'un stimulus physiologique. Les rectangles bleus désignent les périodes de stimulation.

La réponse métabolique attendue est obtenue en convoluant la réponse métabolique impulsionnelle (voir paragraphe 3.1.2) à la fonction représentant les événements physiologiques du patient, voir Fig. 8.1. La réponse théorique métabolique doit cependant être utilisée avec précaution, car celle-ci a été définie par *Wobst et al.* dans le cas d'une stimulation du cortex visuel primaire et secondaire [63]. À ma connaissance, il n'y a pas eu d'autres travaux sur une définition mathématique de la réponse impulsionnelle métabolique. Les amplitudes des réponses théoriques de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  (voir Fig. 8.2) correspondent à celles que l'on retrouve dans la littérature scientifique. Afin de rendre plus robuste la méthode, ces réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques devraient être mesurées. Par exemple, les variations de concentration de l'hémoglobine oxygénée, désoxygénée, d'hémoglobine totale et d'*oxCCO* pourraient être mesurées à la suite d'une stimulation électrique d'un neurone d'un modèle murin, et ceci à différents endroits du cortex (capillaires et matière grise). Il est cependant possible que les réponses hémodynamiques et métaboliques mesurées chez un modèle murin diffèrent de celles mesurées chez l'homme. De plus, il a été montré que les réponses hémodynamiques évoluent avec l'âge [59] et sont fortement impactées par le développement de tumeurs [159]. Cette piste d'amélioration doit ainsi être considérée avec précaution, car les réponses hémodynamiques et métaboliques sont fortement dépendantes du patient.

### 8.1.2.1 Corrélation

La représentation la plus simple consiste à afficher le coefficient de corrélation de Pearson pour chaque pixel des images acquises entre le profil temporel de variations de concentration du chromophore  $n$  ( $HbO_2$ ,  $Hb$ ,  $HbT$  ou  $oxCCO$ ) et la réponse théorique attendue à la suite d'un événement physiologique, voir Fig. 8.2. Cette représentation est facile à implémenter, mais ne permet pas d'identifier de façon binaire si une zone cérébrale est activée ou non à la suite du stimulus physiologique. Certes, le coefficient de corrélation de Pearson met en évidence la force d'association linéaire entre les mesures de variations de concentration et les profils théoriques, mais, sans tests statistiques, il est difficile de définir un seuil de corrélation permettant une détection binaire de l'activité cérébrale.

Dans notre étude, les cartes fonctionnelles doivent être délivrées pendant l'opération chirurgicale. L'identification des zones fonctionnelles doit être rapide (cette notion sera traitée au chapitre 12.1)

et la plus claire possible afin de guider le neurochirurgien pendant l'opération. Une représentation binaire de l'activité cérébrale semble la plus appropriée. De plus, les neurochirurgiens sont habitués aux cartographies fonctionnelles délivrées par le logiciel *SPM* (voir Fig. 3.8) qui permettent une identification binaire de l'activité cérébrale. Trois modèles fonctionnels ont été développés permettant une identification binaire de l'activation cérébrale à la suite d'une stimulation physiologique.

### 8.1.2.2 Modèle fonctionnel par groupement de pixels

Nous avons défini deux modèles qui reposent sur l'utilisation de zones d'intérêt (groupement de pixels) pour lesquelles plusieurs tests statistiques sont exécutées. Ces zones d'intérêt sont définies par le quadrillage vert de la Fig. 8.3 (la largeur du carré peut être modifiée par l'utilisateur). Pour le premier modèle par groupement de pixels (modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence), les données calculées pour une zone d'intérêt sont comparées à celles calculées pour une zone de référence. Pour le deuxième modèle par groupement de pixels (modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence), les données calculées pour une zone d'intérêt sont comparées à des valeurs théoriques.

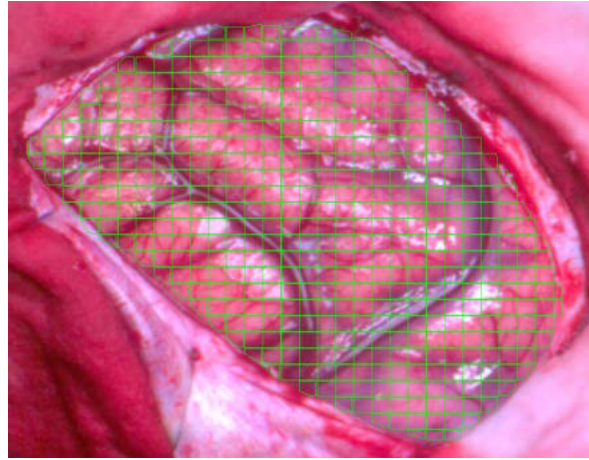


FIGURE 8.3 – Zones d'intérêt (représentées par un quadrillage vert) utilisées par le modèle fonctionnel par groupement de pixels (carrés de 11 pixels de côté).

Pour chaque zone d'intérêt  $j$ , plusieurs variables sont calculées :  $\langle \overline{\Delta C_n^i} \rangle_j$  et  $\langle r_n \rangle_j$ .  $\langle x \rangle_j$  désigne la valeur de la variable  $x$  moyennée sur la surface de la zone d'intérêt  $j$ . La variable  $\overline{\Delta C_n^i}$  est mesurée pour chaque pixel de l'image et représente les variations de concentration du chromophore  $n$  moyennées pendant la période de stimulation  $i$ , voir Eq. (8.4). La variable  $r_n$  est également calculée pour chaque pixel de l'image et représente le coefficient de corrélation de Pearson calculé entre le profil temporel des variations de concentration du chromophore  $n$  et la réponse théorique attendue, voir Fig. 8.2.

Les modèles fonctionnels reposent sur un problème statistique de comparaisons multiples. Les hypothèses statistiques  $H_0$ ,  $H_1$  et  $H_2$  sont considérées :

$$H_0(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } x \neq x_{Ref} \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.5)$$

$$H_1(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } x > x_{Ref} \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.6)$$

$$H_2(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } x < x_{Ref} \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.7)$$

Dans les hypothèses statistiques  $H_0$ ,  $H_1$  et  $H_2$ ,  $x_{Ref}$  représente la valeur de référence de la variable  $x$ .  $x$  désigne les variables :  $\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} \rangle$ ,  $\langle \overline{\Delta C_{Hb}^i} \rangle$ ,  $\langle \overline{\Delta C_{oxCCO}^i} \rangle$ ,  $\langle r_{HbO_2} \rangle$ ,  $\langle r_{Hb} \rangle$  et  $\langle r_{oxCCO} \rangle$ .

**8.1.2.2.1 Modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence** Lorsque ce modèle est utilisé, une zone de référence est manuellement choisie permettant le calcul des différentes variables de référence  $x_{Ref}$  utilisées dans les hypothèses statistiques.

Pour chaque zone d'intérêt (voir Fig. 8.3), un indicateur binaire de l'activité cérébrale (état 1 ou 0) est déterminé selon le résultat d'une combinaison de tests statistiques. Pour cela, on commence par calculer la moyenne temporelle des variations de concentration des différents chromophores. Dans la foulée, on calcule la moyenne sur l'ensemble des pixels de la zone de référence  $Ref$ , ce qui fournit une référence pour chaque chromophore. En parallèle, les indices de corrélation des profils temporels des variations de concentration comparés aux profils théoriques sont calculés. De la même façon, on calcule la moyenne des indices de corrélation sur l'ensemble des pixels de la zone de référence  $Ref$ , ce qui fournit une référence pour chaque chromophore. Ce processus est ensuite réutilisé pour chaque zone d'intérêt.

Pour les  $N$  zones d'intérêt,  $N - 1$  comparaisons statistiques sont réalisées à 5% de significativité statistique. Comme de multiples comparaisons statistiques sont effectuées, la correction de Bonferroni est utilisée, voir paragraphe 3.3.3.2. Le seuil de significativité statistique pour l'acceptation des hypothèses  $H_0$ ,  $H_1$  ou  $H_2$  est ainsi de  $5\% / (N - 1)$ . En fonction de l'acceptation des hypothèses statistiques, l'indicateur binaire de l'activité cérébrale est fixé 1 (zone activée) ou à 0 (zone non activée). Une zone d'intérêt  $Z$  peut être définie comme activée à la suite de  $S$  stimulations physiologiques en se basant sur l'hémodynamique et la métabolique corticale :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_0(\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} \rangle) \ \& \ H_0(\langle \overline{\Delta C_{Hb}^i} \rangle) \ \& \ H_0(\langle \overline{\Delta C_{oxCCO}^i} \rangle) \ \& \\ & H_1(\langle r_{HbO_2} \rangle) \ \& \ H_1(\langle r_{Hb} \rangle) \ \& \ H_1(\langle r_{oxCCO} \rangle) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.8)$$

Comme la réponse métabolique théorique n'a pas été mathématiquement définie pour toutes les régions du cortex, la condition suivante peut également être considérée :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_0(\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} \rangle) \ \& \ H_0(\langle \overline{\Delta C_{Hb}^i} \rangle) \ \& \ H_0(\langle \overline{\Delta C_{oxCCO}^i} \rangle) \ \& \\ & H_1(\langle r_{HbO_2} \rangle) \ \& \ H_1(\langle r_{Hb} \rangle) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.9)$$

La zone  $Z$  peut également être définie comme activée à la suite de  $S$  stimulations physiologiques en ne se basant que sur l'hémodynamique corticale :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_0(\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} \rangle) \ \& \ H_0(\langle \overline{\Delta C_{Hb}^i} \rangle) \ \& \\ & H_1(\langle r_{HbO_2} \rangle) \ \& \ H_1(\langle r_{Hb} \rangle) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.10)$$

Dans les Eqs. (8.8), (8.9) et (8.10), le symbole  $\&$  désigne l'opérateur du "et logique". La définition de l'activité fonctionnelle de la zone d'intérêt  $Z$  peut également être définie par chromophore comme

ce qui est traditionnellement fait dans l'analyse *SPM* [60] :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_0(< \overline{\Delta C_n^i} >) \quad \& \quad H_1(< r_n >) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.11)$$

**8.1.2.2.2 Modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence** De la même façon que pour le modèle présenté au paragraphe précédent, un indicateur binaire de l'activité cérébrale (état 1 ou 0) est déterminé selon le résultat d'une combinaison de tests statistiques pour chaque zone d'intérêt (voir Fig. 8.3). La différence est que pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence, les variables calculées pour chaque zone sont comparées à des variables de référence  $x_{Ref}$ . Ces variables de références sont des valeurs théoriques définies pour chaque chromophore  $n$  :

$$< \overline{\Delta C_n^i} >_{Ref} = \alpha \times \overline{\Delta C_n^{i,theo}} \quad (8.12)$$

et

$$< r_n >_{Ref} = 0. \quad (8.13)$$

$\overline{\Delta C_n^{i,theo}}$  désigne les variations de concentration moyennées pendant la période de stimulation  $i$  de la courbe théorique du chromophore  $n$ , voir Fig. 8.2. Le facteur  $\alpha \in [0; 1]$  est un critère de sévérité du modèle (plus  $\alpha$  est proche de 1, plus le modèle est sévère). Afin d'explicitier l'utilité du critère de sévérité  $\alpha$ , un exemple peut être donné pour la valeur  $x = < \overline{\Delta C_{HbO_2}^1} >$  mesurée pour une zone d'intérêt. Si  $\alpha = 0$ , le T-test évaluera si  $x > 0 \mu Mol.L^{-1}$ . Si  $\alpha = 1$ , le T-test évaluera si  $x > \overline{\Delta C_n^{1,theo}}$ . Dans notre étude,  $\alpha = 0.25$ . Le critère a été volontairement défini proche de 0 car les amplitudes des réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques (voir Fig. 8.2) sont dépendantes du patient et de la proportion des capillaires dans la matière grise.

Pour  $N$  zones d'intérêt,  $N$  T-tests évaluent de façon successives les hypothèses  $H_1$  et  $H_2$  à 5% de significativité statistique. Comme de multiples comparaisons statistiques sont effectuées, la correction de Bonferroni est utilisée, voir paragraphe 3.3.3.2. Le seuil de significativité statistique pour l'acceptation des hypothèses  $H_1$  ou  $H_2$  est ainsi de  $5\%/N$ . Une zone d'intérêt  $Z$  peut être définie comme activée à la suite de  $S$  stimulations physiologiques en se basant sur l'hémodynamique et la métabolique corticale :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_1(< \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} >) \quad \& \quad H_2(< \overline{\Delta C_{Hb}^i} >) \quad \& \quad H_1(< \overline{\Delta C_{oxCCO}^i} >) \quad \& \\ & H_1(< r_{HbO_2} >) \quad \& \quad H_1(< r_{Hb} >) \quad \& \quad H_1(< r_{oxCCO} >) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.14)$$

Comme la réponse métabolique théorique n'a pas été mathématiquement définie pour toutes les régions du cortex, la condition suivante peut également être considérée :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_1(< \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} >) \quad \& \quad H_2(< \overline{\Delta C_{Hb}^i} >) \quad \& \quad H_1(< \overline{\Delta C_{oxCCO}^i} >) \quad \& \\ & H_1(< r_{HbO_2} >) \quad \& \quad H_1(< r_{Hb} >) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.15)$$

La zone  $Z$  peut également être définie comme activée à la suite de  $S$  stimulations physiologiques en ne se basant que sur l'hémodynamique corticale :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_1(< \overline{\Delta C_{HbO_2}^i} >) \quad \& \quad H_2(< \overline{\Delta C_{Hb}^i} >) \quad \& \\ & H_1(< r_{HbO_2} >) \quad \& \quad H_1(< r_{Hb} >) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.16)$$

Dans les Eqs. (8.14), (8.15) et (8.16), le symbole & désigne l'opérateur du "et logique". La définition de l'activité fonctionnelle de la zone d'intérêt  $Z$  peut également être définie par chromophore comme ce qui est traditionnellement fait dans l'analyse *SPM* [60] :

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i \in [1; S] \quad H_n(< \overline{\Delta C_n^i} >) \quad \& \quad H_1(< r_n >) \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (8.17)$$

L'hypothèse statistique  $H_n$  désigne l'hypothèse  $H_1$  pour les chromophores  $HbO_2$  et  $oxCCO$  et  $H_2$  pour le chromophore  $Hb$ .

### 8.1.2.3 Modèle fonctionnel à l'échelle du pixel

Le deuxième modèle que nous avons défini repose sur la définition binaire de l'activité cérébrale pour chaque pixel. Pour chaque chromophore  $n$ , deux analyses statistiques sont successivement exécutées.

La première analyse statistique repose sur un modèle linéaire général qui permet de tester pour chaque pixel de l'image l'association linéaire entre les profils temporels de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques, voir paragraphe 3.3.3.1. Cette analyse correspond aux traitements statistiques du logiciel *SPM* [60]. Pour chaque pixel à la position  $(x, y)$  de l'image, une valeur de statistique  $t$  est obtenue (voir Eq. (3.5)). Cette valeur est calculée en évaluant l'hypothèse nulle, c'est-à-dire que le cortex à la position  $(x, y)$  de l'image n'est pas activé, autrement dit, qu'il n'y a pas d'association linéaire entre les profils temporels de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques. La matrice de statistique  $t$  est ensuite convertie en statistique  $z$  puis seuillée de façon à ne sélectionner que les pixels qui rejettent l'hypothèse nulle à 5% de significativité statistique. Ce seuil statistique est défini par la théorie des champs aléatoires Gaussiens. La procédure de seuillage est explicitée dans le paragraphe 3.3.3.2. Le seuil statistique ne dépend que du nombre de resels défini dans l'image, qui lui est fonction de la largeur à mi-hauteur du noyau Gaussien utilisé pour lisser la matrice de statistique, voir Fig. 8.4.

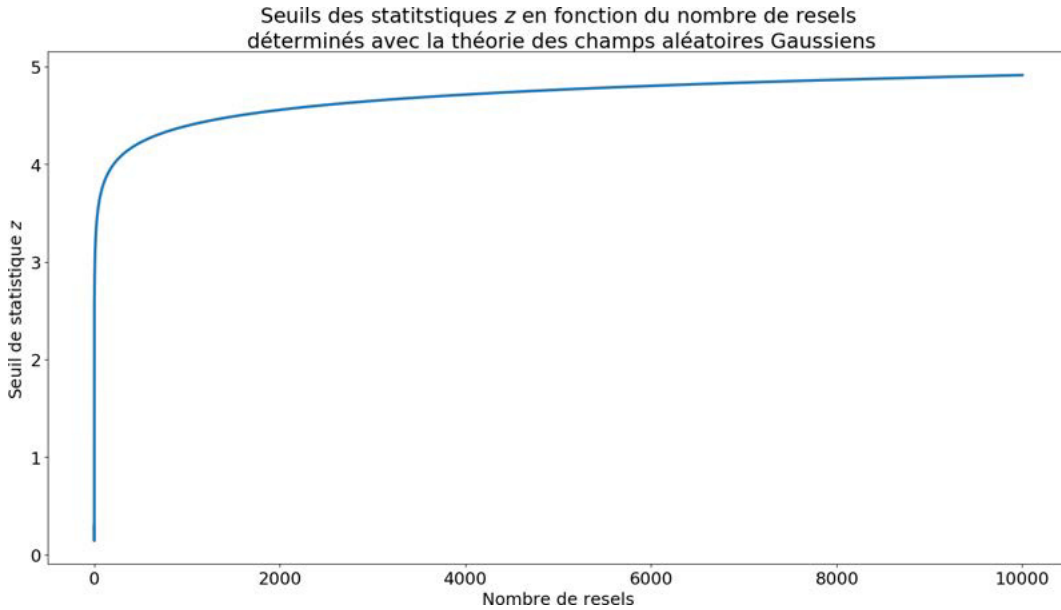


FIGURE 8.4 – Seuils de statistiques  $z$  exprimés en fonction du nombre de resels.

L'analyse statistique associée au modèle linéaire général teste pour chaque pixel de l'image la force d'association linéaire entre les profils temporels de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques. En fNIRS, l'analyse statistique associée au modèle linéaire général est réalisée par chromophore mais les différences d'amplitude entre les profils de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques ne sont pas testées [60, 98]. Afin de rendre l'identification des zones fonctionnelles plus robustes, nous proposons de comparer statistiquement les

variations de concentration du chromophore  $n$  moyennées pendant la période de stimulation  $i$  ( $\overline{\Delta C_n^i}$ ) aux valeurs de références. Ces comparaisons sont effectuées à l'aide de T-tests par l'évaluation de l'hypothèses  $H_1$  pour les chromophores  $HbO_2$  et  $oxCCO$  (voir (8.6)) et  $H_2$  pour le chromophore  $Hb$  (voir (8.7)). Les valeurs de référence utilisées dans ces deux hypothèses sont définies telle que :

$$x_{Ref}^n = \alpha \times \overline{\Delta C_n^{i,theo}}, \quad (8.18)$$

avec  $x_{Ref}^n$  la valeur de référence pour le chromophore  $n$  et  $\overline{\Delta C_n^{i,theo}}$  les variations de concentration moyennées pendant la période de stimulation  $i$  de la courbe théorique du chromophore  $n$ , voir Fig. 8.2. Le facteur  $\alpha \in [0; 1]$  est un critère de sévérité du modèle. Dans notre étude,  $\alpha = 0.25$ . Pour chaque chromophore, une comparaison statistique est réalisée pour chaque pixel de l'image. Comme de multiples comparaisons statistiques sont effectuées, la correction de Bonferroni est utilisée, voir paragraphe 3.3.3.2. Le seuil de significativité statistique pour l'acceptation des hypothèses  $H_1$  ou  $H_2$  est ainsi de  $5\%/N$ , avec  $N$  le nombre de pixels de l'image. Après le calcul des  $N$  tests statistiques et seuillage des p-values associées, une image binaire  $Mask_n^i$  est obtenue pour chaque chromophore  $n$  et pour chaque période de stimulation  $i$ . Le bruit étant important dans les images (voir paragraphe 5.1.5) un filtrage médian par une fenêtre de  $7 \times 7$  pixels est utilisé dans le but de lisser l'image  $Mask_n^i$ . Pour chaque chromophore  $n$ , une image binaire  $Mask_n$  est obtenue par opération de "et logique" entre chaque image  $Mask_n^i$ . L'image binaire finale  $F$  est définie telle que :

$$F = SPM_{HbO_2} \& Mask_{HbO_2} \& SPM_{Hb} \& Mask_{Hb} \& SPM_{oxCCO} \& Mask_{oxCCO} \quad (8.19)$$

L'image  $SPM_n$  est une image binaire et correspond au résultat de l'inférence statistique obtenue par l'analyse  $SPM$  pour le chromophore  $n$ . Comme la réponse métabolique théorique n'a pas été mathématiquement définie pour toutes les régions du cortex, la condition suivante peut également être considérée :

$$F = SPM_{HbO_2} \& Mask_{HbO_2} \& SPM_{Hb} \& Mask_{Hb} \& Mask_{oxCCO} \quad (8.20)$$

L'identification des zones fonctionnelles peut également être réalisée en ne prenant en compte que l'hémodynamique corticale :

$$F = SPM_{HbO_2} \& Mask_{HbO_2} \& SPM_{Hb} \& Mask_{Hb} \quad (8.21)$$

L'identification des zones fonctionnelles peut également être réalisée pour chaque chromophore  $n$  :

$$F = SPM_n \& Mask_n \quad (8.22)$$

## 8.2 Détection de pathologies en exploration endoscopique

Comme écrit plus haut, l'exploration endoscopique impose de fortes contraintes sur le traitement des images. Comme le tissu imagé n'est pas statique du fait du déplacement de l'endoscope dans la cavité, la formulation différentielle de la loi de Beer-Lambert modifiée ne peut pas être utilisée. Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre 4, la détection et la caractérisation de pathologies tissulaires peuvent être réalisées avec la mesure de la saturation en oxygène des tissus. Cette mesure requiert cependant la détermination des concentrations absolues de  $HbO_2$  et  $Hb$  dans le tissu. Dans notre application, les sources de lumière ne sont pas modulées (fréquemment ou spatialement), la mesure des concentrations absolues de l'hémoglobine n'est donc pas réalisable.

Il faut tout de même souligner l'existence de modèles reposant sur la comparaison du spectre de réflectance acquis par des endoscopes NBI à des spectres simulés permettant d'estimer la saturation en oxygène du tissu pour chaque image acquise [123], voir paragraphe 4.4.2. Nous nous appuyerons sur cette étude pour proposer un modèle de détection de zones tissulaires hypoxiques (tumeurs ou inflammations) et hyperoxiques (vaisseaux sanguins). Ce modèle doit cependant être utilisé avec précaution, car les



spectres ont été simulés pour des volumes homogènes de sang qui ne correspondent pas aux tissus biologiques possédant de grandes inhomogénéités des propriétés optiques. Il est important de souligner que ce modèle a un objectif de détection tissulaire et non de caractérisation tissulaire. En d'autres termes, ce modèle pourrait être utilisé afin d'indiquer au praticien les zones tissulaires hypoxiques et hyperoxiques par des indicateurs "semi quantitatifs". La caractérisation tissulaire pourrait ensuite être réalisée par une analyse anatomo-pathologique par exemple.

### 8.2.1 Modèle de détection de zones tissulaires hypoxiques et hyperoxiques

Dans le paragraphe 7.3, les rapports d'intensité  $x_{simu}$  (voir Eq. (7.3)),  $y_{simu}$  (voir Eq. (7.4)) et  $z_{simu}$  (voir Eq. (7.5)) ont été simulés. Ces quantités peuvent être comparées aux rapports d'intensité mesurés pour chaque pixel de la caméra. On notera  $x_{mes}$ ,  $y_{mes}$  et  $z_{mes}$  les valeurs calculées à partir d'une image multispectrale telles que :

$$x_{mes}(x, y) = \frac{I_{447nm}(x, y)}{Ref_{447nm}(x, y)} \cdot \frac{Ref_{532nm}(x, y)}{I_{532nm}(x, y)}, \quad (8.23)$$

$$y_{mes}(x, y) = \frac{I_{825nm}(x, y)}{Ref_{825nm}(x, y)} \cdot \frac{Ref_{793nm}(x, y)}{I_{793nm}(x, y)}, \quad (8.24)$$

$$z_{mes}(x, y) = \frac{I_{532nm}(x, y)}{Ref_{532nm}(x, y)} \cdot \frac{Ref_{793nm}(x, y)}{I_{793nm}(x, y)}. \quad (8.25)$$

Dans les Eqs. (8.23), (8.24) et (8.25), l'intensité de chaque image spectrale  $I_i$  ( $I_{447nm}$ ,  $I_{532nm}$ ,  $I_{793nm}$  ou  $I_{825nm}$ ) à la position  $(x, y)$  est normalisée par rapport à une image de référence  $Ref_i$  (voir paragraphe 5.2.6). Les images de référence ont été acquises pour une distance de  $5mm$  entre la cible de calibration blanche et l'extrémité distale de l'endoscope pour un réglage de netteté donné. En pratique, le réglage de netteté et la distance entre le tissu biologique et l'extrémité distale de l'endoscope évolueront avec le mouvement de l'endoscope dans la cavité. Ainsi la configuration matérielle utilisée pour l'acquisition des images spectrales  $I_i$  risque de ne pas correspondre à celle utilisée pour l'acquisition des images  $Ref_i$ . Nous avons pu voir sur la Fig. 5.33 que l'intensité moyenne calculée pour l'image de la cible de calibration blanche évolue quasiment de la même manière pour chaque image spectrale en fonction de la distance entre l'extrémité distale de l'endoscope et la cible de calibration. En revanche, le réglage de netteté impacte de façon différente l'intensité moyenne de chaque image spectrale. Il faut donc s'assurer de ne pas modifier le réglage de netteté pendant l'acquisition des données par rapport au réglage utilisé pendant la phase de calibration. Comme des rapports d'intensité sont calculés (voir Eqs. (8.23), (8.24) et (8.25)), la différence de la configuration matérielle entre l'acquisition des images  $I_i$  et  $Ref_i$  aura peu d'influence sur la mesure. Cependant, dans le cas où le tissu est suffisamment éloigné de l'extrémité distale de l'endoscope, le niveau de signal acquis risque d'être équivalent au plancher de bruit dans les images, ce qui rendra l'interprétation des mesures impossible. Lorsque le niveau d'intensité est trop faible pour visualiser correctement le tissu, les temps d'intégration utilisés (voir tableau 5.2) peuvent être multipliés par un coefficient. Comme des rapports d'intensité sont calculés, la modification du temps d'intégration n'aura pas d'effet sur la mesure. En revanche, ce coefficient multiplicateur diminuera la fréquence d'acquisition des images.

Dans le paragraphe 7.3, nous avons pu voir que la quantité  $z_{simu}$  (voir Eq. (7.5) et Fig. 7.7) évolue linéairement en fonction de  $C_{HbT}$  et que cette quantité est peu affectée par des variations de  $SatO_2$  et du coefficient  $\beta$ . Les valeurs  $z_{mes}$  mesurées expérimentalement (voir Eq. (8.25)) peuvent ainsi être comparées aux valeurs  $z_{simu}$  simulées numériquement (voir Fig. 7.7) afin d'estimer la concentration en hémoglobine totale  $C_{HbT}$  pour chaque pixel de la caméra. Afin de simplifier la recherche de correspondance entre les valeurs de  $z_{mes}$  et  $z_{simu}$ , la dimension des valeurs de  $z_{simu}$  ont été réduites en calculant la moyenne de  $z_{simu}$  pour chaque valeur de  $C_{HbT}$ . Cette opération est réalisée du fait de l'impact négligeable de la saturation en oxygène et du coefficient  $\beta$  sur les valeurs de  $z_{simu}$  simulées pour une valeur de  $C_{HbT}$  donnée. Après réduction d'une dimension, le vecteur  $z_{simu}$  est ensuite interpolé de façon à obtenir un rapport d'intensité pour un incrément de  $1\mu Mol.L^{-1}$ . L'équation suivante est

utilisée pour estimer la concentration en hémoglobine totale du tissu en comparant les valeurs  $z_{simu}$  et  $z_{mes}$  :

$$\min_{C_{HbT}} |z_{simu}(C_{HbT}) - z_{mes}|. \quad (8.26)$$

Une fois que la concentration en hémoglobine totale est estimée pour chaque pixel de la caméra ( $\tilde{C}_{HbT}$ ), la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) du tissu peut ensuite être estimée en comparant les valeurs  $x_{mes}$  et  $y_{mes}$  mesurées expérimentalement (voir Eqs. (8.23) et (8.24)) aux valeurs  $x_{simu}$  et  $y_{simu}$  simulées numériquement (voir Figs. 7.5 et 7.6). Les valeurs  $x_{simu}$  et  $y_{simu}$  sont interpolées de façon à obtenir un rapport d'intensité pour un incrément de  $C_{HbT} = 1\mu Mol.L^{-1}$  et  $SatO_2 = 1\%$ . L'équation suivante permet d'estimer la saturation en oxygène du tissu en comparant les valeurs  $x_{simu}$  et  $x_{mes}$  :

$$\min_{SatO_2} \left| x_{simu}(\tilde{C}_{HbT}, SatO_2) - x_{mes} \right|. \quad (8.27)$$

Dans l'Eq. (8.27), les variables  $x_{simu}$  et  $x_{mes}$  sont majoritairement sensibles aux valeurs du coefficient d'absorption des couches superficielles du tissu (jusqu'à  $1mm$ , voir paragraphe 7.2). Ainsi, les zones tissulaires fortement vascularisées ( $SatO_2 \approx 95\%$ ) ou hypoxiques ( $SatO_2 \approx 8\%$ ) enfouies dans le tissu ne seront pas détectées. Pour pallier à cette limitation de détection en profondeur, la saturation en oxygène du tissu peut également être estimée en comparant les valeurs  $y_{simu}$  et  $y_{mes}$  :

$$\min_{SatO_2} \left| y_{simu}(\tilde{C}_{HbT}, SatO_2) - y_{mes} \right|. \quad (8.28)$$

Dans l'Eq. (8.28), les variables  $y_{simu}$  et  $y_{mes}$  sont sensibles aux valeurs du coefficient d'absorption des couches surfaciques et également en profondeur dans le tissu (jusqu'à  $15mm$ , voir paragraphe 7.2). À noter que dans les Eqs. (8.27) et (8.28), l'estimation de  $SatO_2$  est réalisée sur des matrices  $x_{simu}$  et  $y_{simu}$  de dimension  $101 \times 23$ , avec 101 le nombre de valeurs de  $SatO_2$  et 23 le nombre de coefficient  $\beta$  simulés.

D'une manière générale, la comparaison des valeurs  $x_{mes}$ ,  $y_{mes}$  et  $z_{mes}$  aux rapports d'intensité simulés  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  pour l'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  est à utiliser avec précaution. D'une part, les rapports simulés ont été obtenus pour un volume de sang homogène. Les valeurs de ces rapports risquent donc de fortement évoluer si un autre type de tissu est pris en considération. En effet, nous avons pu voir que les inhomogénéités optiques d'un tissu influencent fortement la propagation de la lumière, et ce, majoritairement pour une illumination dans le proche infrarouge (voir paragraphe 7.2). D'autre part, l'estimation de  $SatO_2$  est dépendante de l'estimation de  $C_{HbT}$ , il y a donc un risque de propagation de l'erreur dans l'estimation des paramètres.

## 8.2.2 Représentations

Pour l'affichage des résultats, deux représentations ont été développées : une représentation visuelle et une représentation paramétrique.

La représentation visuelle s'appuie sur le principe utilisé pour la formation des images fournies par les endoscopes NBI, voir paragraphe 4.3.2. Le principe diffère légèrement puisqu'un autre espace colorimétrique est utilisé. Deux images sont construites dans l'espace colorimétrique  $HLS$  (Hue, Lightness, Saturation). Il est supposé que la première image  $I_S$  permet la visualisation des lésions tissulaires (ou vaisseaux sanguins) situées en surface du tissu et que la deuxième image  $I_P$  permet la visualisation des lésions tissulaires situées un peu plus en profondeur dans le tissu. L'espace  $HLS$  permet de représenter chaque couleur en terme de teinte (canal  $H$ ), de saturation (canal  $S$ ) et de luminance ( $L$ ). Pour des images codées sous 8 bits, la dynamique du canal  $H$  est définie sous OpenCV en degré de  $0^\circ$  à  $180^\circ$ . Par exemple, pour la couleur rouge,  $H = 0^\circ$  et pour la couleur bleue,  $H = 120^\circ$ . Le canal  $S$  désigne la pureté des couleurs. La saturation permet par exemple de distinguer les couleurs vives des couleurs ternes. Enfin le canal  $L$  indique si une couleur est claire ou sombre (quantité de

blanc ou de noir plus importante).

Pour l'image  $I_S$ , le canal  $H$  correspond à la cartographie  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.23)), le canal  $L$  à l'image normalisée  $\frac{I_{447nm}}{Ref_{447nm}}$  et le canal  $S$  à l'image normalisée  $\frac{I_{532nm}}{Ref_{532nm}}$ . Pour l'image  $I_P$ , le canal  $H$  correspond à la cartographie  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.24)), le canal  $L$  à l'image normalisée  $\frac{I_{825nm}}{Ref_{825nm}}$  et le canal  $S$  à l'image normalisée  $\frac{I_{793nm}}{Ref_{793nm}}$ . L'objectif pour ces deux images est de fournir une représentation pour laquelle le praticien peut facilement identifier les lésions en surface (image  $I_S$ ) mais également un peu plus enfouie ( $I_P$ ).

La représentation paramétrique consiste à afficher les paramètres estimés  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ , voir Eqs. (8.26), (8.27) et (8.28) sous forme de fausses couleurs.

## Chapitre 9

# Détermination de la configuration spectrale idéale d'une caméra hyperspectrale pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale

Nous avons pu voir dans le paragraphe 7.5.1 que le choix des bandes spectrales peut introduire des erreurs de quantification plus ou moins importantes lors de la déconvolution spectrale du spectre d'absorbance. Les dispositifs hyperspectraux ont la capacité d'acquérir des images résolues spatialement et spectralement selon un grand nombre de bandes spectrales étroites et contiguës. Cette propriété est très intéressante pour les analyses spectroscopiques. En effet, *Matcher et al.* [151] ont montré qu'un grand nombre de bandes spectrales permet de minimiser les erreurs de quantification des analyses spectroscopiques. Cependant, l'acquisition d'un grand nombre de bandes spectrales introduit des complications matérielles et logicielles. D'un point de vue matériel, l'acquisition d'un grand nombre de bandes spectrales ne peut se faire que par une baisse de la résolution spatiale ou temporelle, voir paragraphe 1.3. De plus, l'acquisition d'un grand nombre de bandes spectrales introduit également une augmentation du temps de traitement, qui est un critère critique pour des applications cliniques ou pré-cliniques vouées à être exécutées en temps réel. Face à ces problématiques, il est donc légitime de se demander si toutes les bandes spectrales délivrées par un système hyperspectral sont nécessaires ? Dans ce chapitre, nous proposerons une méthodologie pour la détermination d'une configuration spectrale idéale d'une caméra hyperspectrale pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale du patient.

Les acquisitions des spectres de réflectance rétro-diffusés à la surface du cerveau du patient par nos caméras hyperspectrales et RGB (voir paragraphe 5.1.3) seront simulées. Ces simulations ont pour but d'identifier les différentes configurations spectrales de la caméra hyperspectrale permettant de minimiser les erreurs de quantification. Les performances de la caméra RGB pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique corticale seront également étudiées.

*Bale et al.* [153] ont montré que les longueurs d'onde comprises entre 780nm et 900nm sont idéales pour minimiser le crosstalk entre  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ . Les travaux d'*Arifler et al.* [154] ont également permis l'identification de huit longueurs d'onde dans cette gamme spectrale. Ces huit longueurs d'onde ont été déterminées en minimisant les erreurs de quantification mesurées par rapport à la mesure de référence (121 longueurs d'onde entre 780nm et 900nm). Nous avons pu vérifier dans le paragraphe 7.5.1 que ces deux configurations spectrales permettent de quantifier  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  avec de faibles erreurs. Cependant, la gamme spectrale proposée par *Bale et al.* ainsi que les huit

longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* ne sont pas accessibles par notre caméra hyperspectrale. Il est donc important de proposer une méthode d'identification des bandes spectrales d'une caméra hyperspectrale permettant de minimiser les erreurs de quantification de l'hémodynamique et de la métabolique corticale. De plus, les caméras RGB sont de plus en plus utilisées dans la communauté scientifique pour le suivi de l'hémodynamique. Cependant, il n'y a pas eu à ma connaissance d'étude théorique sur les performances de quantification associées à ces caméras.

Les travaux présentés dans ce chapitre ont été publiés sous forme d'article dans la revue Applied Sciences (special issue : Advances in Hyperspectral and Multispectral Optical Spectroscopy and Imaging of Tissue), voir référence [160].

## 9.1 Simulation de l'acquisition

Dans le chapitre 7, les spectres de réflectance diffuse estimés pour les modèles de cerveau ont été simulés pour une illumination idéale entre  $400nm$  et  $1000nm$  (densité de probabilité uniforme). L'intensité mesurée par la caméra RGB ou hyperspectrale à la suite d'une illumination en lumière blanche est définie de la manière suivante :

$$R_i = \int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} \phi(\lambda) \cdot D_i(\lambda) \cdot S(\lambda) \cdot d\lambda, \quad (9.1)$$

avec  $R_i$  l'intensité mesurée par le canal spectral  $i$  de la caméra hyperspectrale. La caméra RGB possède 3 canaux spectraux (R, G et B) et la caméra hyperspectrale 25 canaux.  $\phi$  désigne le spectre de réflectance diffuse simulé par des méthodes Monte Carlo, voir chapitre 7.  $D_i$  désigne la sensibilité spectrale du canal  $i$  de la caméra et  $S$  le spectre de la source de lumière blanche. Deux configurations de la caméra hyperspectrale peuvent être envisagées : avec et sans correction spectrale, voir paragraphe 5.1.3.2.1.  $\lambda_{min}$  et  $\lambda_{max}$  désignent les intervalles spectraux des sensibilités spectrales des caméras. Pour la caméra RGB :  $\lambda_{min} = 400nm$  et  $\lambda_{max} = 700nm$  et pour la caméra hyperspectrale  $\lambda_{min} = 675nm$  et  $\lambda_{max} = 975nm$ . Le terme  $D_i \cdot S$  est normalisé par son intégrale ( $\int D_i(\lambda) \cdot S(\lambda) \cdot d\lambda = 1$ ) de façon à calculer une densité de probabilité : probabilité qu'un photon émit à la longueur d'onde  $\lambda$  soit détecté par la caméra.

La loi de Beer-Lambert modifiée a été utilisée (voir paragraphe 8.1) pour déconvoluer le spectre d'absorbance acquis par la caméra RGB et la caméra hyperspectrale. La variation d'absorbance acquis par le canal spectral  $i$  de la caméra (RGB ou hyperspectrale) est définie telle que :

$$\Delta A_i = \log_{10} \left( \frac{R_i^{NonActive}}{R_i^{Active}} \right), \quad (9.2)$$

avec  $\Delta A_i$  la variation d'absorbance mesurée par le canal spectral  $i$  de la caméra,  $R_i^{NonActive}$  et  $R_i^{Active}$  désignent respectivement les intensités mesurées par le canal spectral  $i$  de la matière grise non activée et activée (voir paragraphe 7.1).

## 9.2 Configuration spectrale idéale de la caméra hyperspectrale

Le principe de la méthode repose sur l'évaluation des erreurs de quantification pour toutes les configurations possibles de la caméra hyperspectrale pour la déconvolution de deux chromophores ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) ou de trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ). Pour un système à deux chromophores,  $N_{2C}$  bandes spectrales peuvent être utilisées ( $N_{2C} \in [2; 25]$ ). Pour chaque groupe de bandes spectrales, le nombre de possibilités  $P_{2C}$  est égal à :

$$\forall N_{2C} \in [2; 25] \quad P_{2C} = \frac{25!}{(25 - N_{2C})! \times N_{2C}!} \quad (9.3)$$

Pour un système à trois chromophores,  $N_{3C}$  bandes spectrales peuvent être utilisées ( $N_{3C} \in [3; 25]$ ). Pour chaque groupe de bandes spectrales, le nombre de possibilités  $P_{3C}$  est égal à :

$$\forall N \in [3; 25] \quad P_{3C} = \frac{25!}{(25 - N_{3C})! \times N_{3C}!} \quad (9.4)$$

Les erreurs de quantification (en valeurs absolues) sont exprimées en pourcentage et décrivent l'écart entre les variations de concentration mesurées et les variations de concentration attendues (voir tableau 7.1) :

$$E_{\Delta C_n}(N, p) = \left| \frac{\Delta C_n^{Attendue} - \Delta C_n^{Estimee}(N, p)}{\Delta C_n^{Attendue}} \right| \times 100. \quad (9.5)$$

$N$  désigne le nombre de bandes spectrales utilisées,  $N = N_{2C}$  pour un système à deux chromophores et  $N = N_{3C}$  pour un système à trois chromophores.  $E_{\Delta C_n}(N, p)$  représente l'erreur de quantification pour le chromophore  $n$  mesurée pour  $N$  bandes spectrales avec la combinaison  $p$  ( $p \in [1; P_{2C}]$  pour un système à deux chromophores et  $p \in [1; P_{3C}]$  pour un système à trois chromophores).  $\Delta C_n^{Attendue}$  désigne la variation de concentration attendue du chromophore  $n$ , voir tableau 7.1 ( $\Delta C_{HbO_2}^{Attendue} = 5\mu M ol.L^{-1}$ ,  $\Delta C_{Hb}^{Attendue} = -3.75\mu M ol.L^{-1}$  et  $\Delta C_{oxCCO}^{Attendue} = 0.5\mu M ol.L^{-1}$ ).  $\Delta C_n^{Estimee}(N, p)$  représente la variation de concentration mesurée pour  $N$  bandes spectrales avec la combinaison  $p$ .

### 9.2.1 Robustesse de la quantification

Dans le but d'évaluer la robustesse de la quantification, du bruit Gaussien de moyenne nulle a été ajouté aux quantités simulées :

- Ajout de bruit Monte Carlo sur le spectre de réflectance
- Ajout de bruit Monte Carlo sur le chemin optique moyen
- Ajout de bruit sur les intensités simulées avec la caméra RGB et la caméra hyperspectrale

Le bruit Gaussien ajouté aux quantités simulées est défini par une distribution normale de moyenne nulle et d'écart type  $\sigma_\lambda$  dont le détail du calcul est donné au paragraphe 7.4. Le bruit Gaussien ajouté aux intensités simulées avec les deux caméras est défini par une distribution normale de moyenne nulle et d'écart type  $\sigma_i$  :

$$\sigma_i = \frac{\int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} \phi(\lambda) S(\lambda) \cdot D_i(\lambda) \cdot d\lambda}{SNR_i}, \quad (9.6)$$

avec  $SNR_i$  le rapport signal à bruit du canal spectral  $i$  de la caméra, voir Fig. 5.15 et  $\phi$  le spectre de réflectance diffuse moyen, voir paragraphe 7.4.

Pour les deux systèmes de déconvolution (systèmes à deux et trois chromophores), les mesures des erreurs de quantification obtenues pour  $N$  bandes spectrales sont répétées  $10^3$  pour chaque combinaison  $p$ , voir Eq. (9.5). Ceci permet l'extraction d'une moyenne et d'un écart type des erreurs de quantification pour chaque combinaison spectrale.

### 9.2.2 Identification des bandes spectrales idéales

Pour chaque groupe de  $N$  bandes spectrales ( $N_{2C}$  ou  $N_{3C}$ ), la configuration idéale de la caméra hyperspectrale parmi les  $P$  possibilités ( $P_{2C}$ , voir Eq. (9.3) ou  $P_{3C}$ , voir Eq. (9.4)) est déterminée par l'équation suivante :

$$\min_p \left( \sqrt{m(E_{\Delta C_n}(N, p))^2 + \sigma(E_{\Delta C_n}(N, p))^2} \right). \quad (9.7)$$

$m$  et  $\sigma$  désignent respectivement les fonctions de moyenne et d'écart type. La métrique de l'Eq. (9.7) a été choisie dans le but d'identifier la combinaison de  $N$  bandes spectrales qui minimise l'erreur de quantification moyenne tout en garantissant une bonne répétabilité de la mesure (faible écart type). Cette équation permet l'identification de la combinaison spectrale  $p_n^N$  qui est la meilleure combinaison

spectrale de  $N$  bandes spectrales pour la déconvolution du chromophore  $n$ . Finalement, la configuration spectrale idéale de la caméra hyperspectrale pour la déconvolution du chromophore  $n$  est définie par l'équation suivante :

$$\min_{p_n^N} \left( \sqrt{m (E_{\Delta C_n}(N, p_n^N))^2 + \sigma (E_{\Delta C_n}(N, p_n^N))^2} \right). \quad (9.8)$$

Il faut souligner que la configuration spectrale déterminée par l'Eq. (9.8) n'est pas forcément la même pour chaque chromophore. Cela signifie que pour un système à deux chromophores, deux différentes configurations peuvent être identifiées, et que pour un système à trois chromophores, trois différentes configurations peuvent être identifiées.

### 9.2.2.1 Système à deux chromophores

Les erreurs de quantification pour les meilleurs systèmes de déconvolution à deux chromophores sont représentées sur la Fig. 9.1

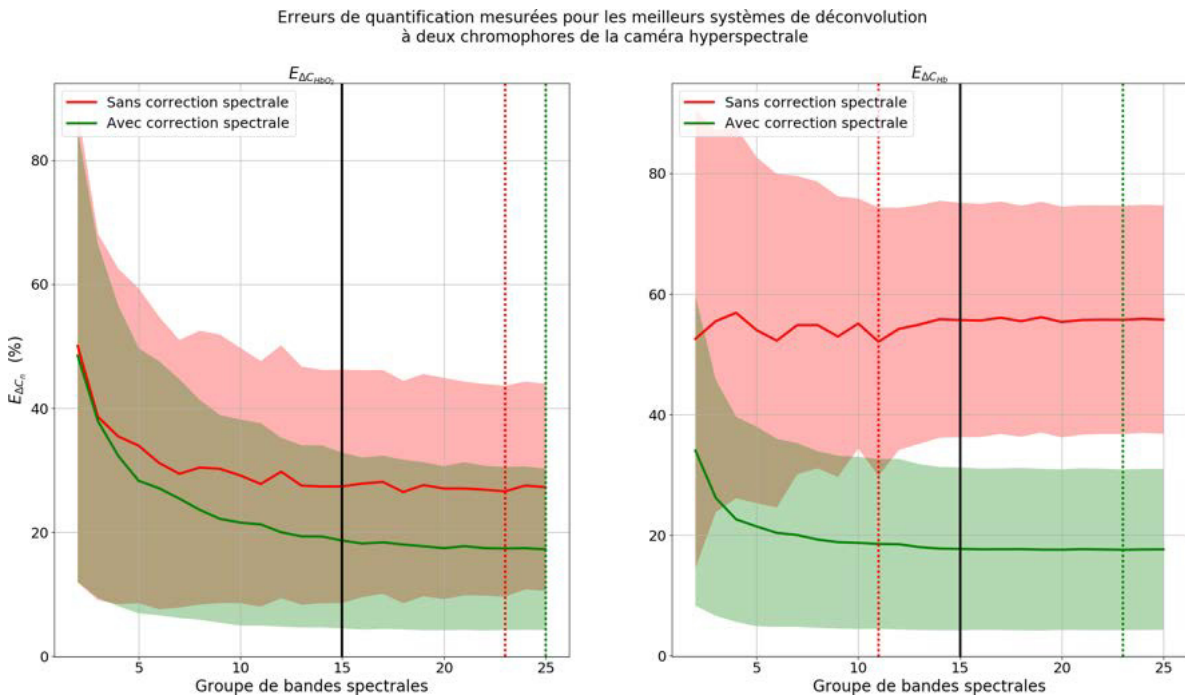


FIGURE 9.1 – Erreurs de quantification (voir Eq. (9.5)) mesurées pour  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  avec les meilleurs systèmes de déconvolution à deux chromophores de la caméra hyperspectrale utilisant  $N_{2C}$  bandes spectrales ( $N_{2C} \in [2; 25]$ ). Les erreurs de quantification moyennes sont tracées en lignes continues et les aires de couleur représentent la gamme de dispersion des erreurs de quantification. Les lignes verticales en pointillés indiquent le nombre de bandes spectrales idéales pour la déconvolution de chaque chromophore. Les configurations spectrales corrigées et non corrigées sont respectivement représentées en vert et en rouge.

Pour les deux chromophores ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) les erreurs de quantification moyennes sont importantes lorsqu'un faible nombre de bandes spectrales est utilisé et diminuent pour un plus grand nombre de bandes spectrales. On remarque tout de même, que lorsque les bandes spectrales ne sont pas corrigées, les valeurs moyennes de  $E_{\Delta C_{Hb}}$  ne varient quasiment pas en fonction du nombre de bandes spectrales. L'écart type des erreurs de quantification sont importantes lorsqu'un faible nombre de bandes spectrales est utilisé et diminuent pour un plus grand nombre de bandes spectrales. Les erreurs de quantification sont plus faibles lorsque les sensibilités spectrales sont corrigées que lorsqu'elles ne le sont pas.

Pour les deux chromophores, deux configurations spectrales sont identifiées. Pour la quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$ , la configuration spectrale idéale est composée de 25 bandes si la correction spectrale est appliquée et de 23 bandes sans correction. Pour ces configurations, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  sont égales à  $17.5\% \pm 12.9\%$  avec correction spectrale et  $26.2\% \pm 16.9\%$  sans correction. Ces configurations sont représentées par des lignes verticales noires sur le spectre d'extinction molaire de  $HbO_2$  sur la Fig. 9.2. Pour la quantification de  $\Delta C_{Hb}$ , la configuration spectrale idéale est composée de 23 bandes si la correction spectrale est appliquée et de 11 bandes sans correction. Pour ces configurations, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{Hb}$  sont égales à  $17.6\% \pm 13.2\%$  avec correction spectrale et  $51.6\% \pm 22.8\%$  sans correction. Ces configurations sont représentées par des lignes verticales noires sur le spectre d'extinction molaire de  $Hb$  sur la Fig. 9.2.

La méthode proposée permet d'extraire les combinaisons spectrales idéales de la caméra hyperspectrale, voir traits verticaux noirs sur la Fig. 9.2. On remarque toutefois que les erreurs de quantification atteignent un plateau lorsque 15 bandes spectrales sont utilisées. Pour ces bandes spectrales, l'erreur de quantification est quasiment égale au minimum identifié par la méthode. Ces configurations sont très intéressantes car elles permettent de réduire le temps de traitement des images hyperspectrales avec l'objectif d'un traitement en temps réel tout en garantissant une performance semblable aux configurations idéales identifiées par la méthode. Ces bandes spectrales sont indiquées par des points violets sur la Fig. 9.2. Par la suite, nous utiliserons les configurations spectrales idéales, identifiées par les traits verticaux noirs de la Fig. 9.2.

Configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale pour une déconvolution à deux chromophores

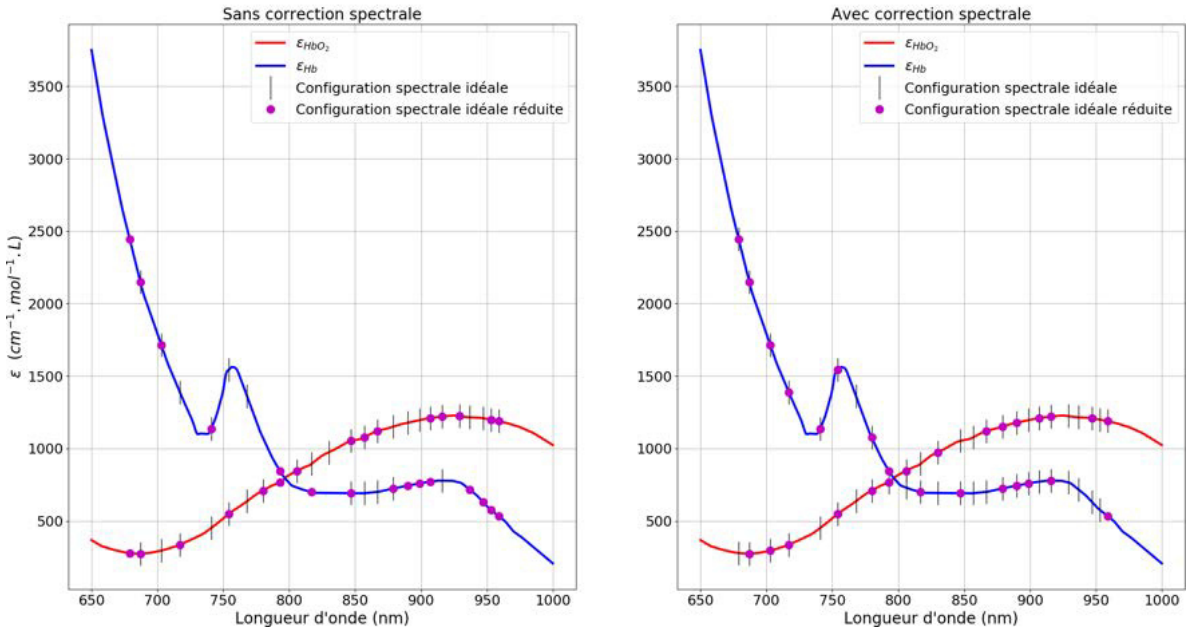


FIGURE 9.2 – Configuration spectrale idéale de la caméra hyperspectrale *XIMEA MQ022HG-IM-SM5X5-NIR*. Les pics des bandes spectrales idéales sont représentés par des lignes verticales noires sur les spectres d'extinction molaires des deux chromophores déconvolués. Les pics des bandes spectrales qui minimisent l'erreur de quantification et le nombre de bandes spectrales sont représentés par des points violets.

### 9.2.2.2 Système à trois chromophores

Les erreurs de quantification pour les meilleurs systèmes de déconvolution à trois chromophores sont représentées sur la Fig. 9.3

Pour les trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) les erreurs de quantification sont importantes lorsqu'un faible nombre de bandes spectrales est utilisé et diminuent pour un plus grand nombre de



Erreurs de quantification mesurées pour les meilleurs systèmes de déconvolution à trois chromophores de la caméra hyperspectrale

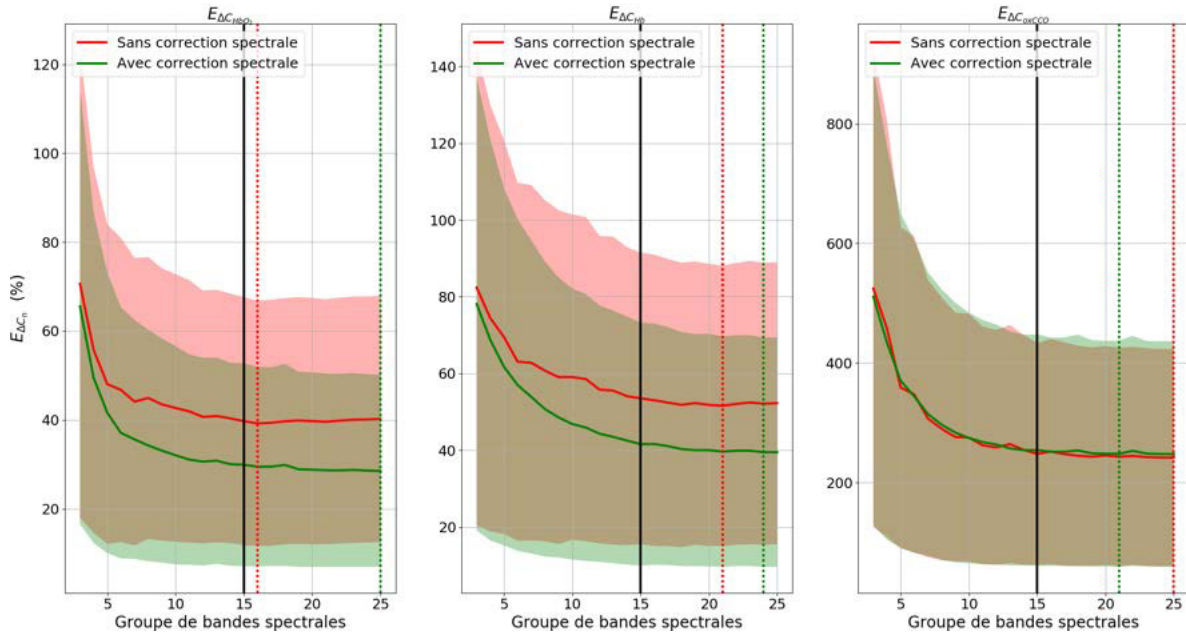


FIGURE 9.3 – Erreurs de quantification (voir Eq. (9.5)) mesurées pour  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  avec les meilleurs systèmes de déconvolution à trois chromophores de la caméra hyperspectrale utilisant  $N_{3C}$  bandes spectrales ( $N_{3C} \in [3; 25]$ ). Les erreurs de quantification moyennes sont tracées en lignes continues et les aires de couleur représentent la gamme de dispersion des erreurs de quantification. Les lignes verticales en pointillés indiquent le nombre de bandes spectrales idéales pour la déconvolution de chaque chromophore. Les configurations spectrales corrigées et non corrigées sont respectivement représentées en vert et en rouge.

bandes spectrales. Les erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  sont en moyenne 30 % plus faibles lorsque les bandes spectrales sont corrigées que lorsqu’elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification de  $\Delta C_{Hb}$  sont en moyenne 20 % plus faibles lorsque les bandes spectrales sont corrigées que lorsqu’elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification de  $\Delta C_{oxCCO}$  sont similaires avec ou sans correction spectrale.

Pour les trois chromophores, trois configurations spectrales sont identifiées. Pour la quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$ , la configuration spectrale idéale est composée de 25 bandes si la correction spectrale est appliquée et de 16 bandes sans correction. Ces configurations sont représentées par des lignes verticales noires sur le spectre d’extinction molaire de  $HbO_2$  sur la Fig. 9.4. Pour ces configurations spectrales, les erreurs de quantification sont de  $28.7\% \pm 21.4\%$  avec correction spectrale et  $38.5\% \pm 26.9\%$  sans correction spectrale. Pour la quantification de  $\Delta C_{Hb}$ , la configuration spectrale idéale est composée de 24 bandes si la correction spectrale est appliquée et de 21 bandes sans correction. Ces configurations sont représentées par des lignes verticales noires sur le spectre d’extinction molaire de  $Hb$  sur la Fig. 9.4. Pour ces configurations spectrales, les erreurs de quantification sont de  $39\% \pm 29.7\%$  avec correction spectrale et  $49.7\% \pm 36.6\%$  sans correction spectrale. Pour la quantification de  $\Delta C_{oxCCO}$ , la configuration spectrale idéale est composée de 21 bandes si la correction spectrale est appliquée et de 25 bandes sans correction. Ces configurations sont représentées par des lignes verticales noires sur le spectre d’extinction molaire de  $oxCCO$  sur la Fig. 9.4. Pour ces configurations spectrales, les erreurs de quantification sont de  $251.1\% \pm 195.4\%$  avec correction spectrale et  $237.6\% \pm 183.1\%$  sans correction spectrale.

La méthode proposée permet d’extraire les combinaisons spectrales idéales de la caméra hyperspectrale, voir traits verticaux noirs sur la Fig. 9.4. On remarque toutefois que les erreurs de quantification atteignent un plateau lorsque 15 bandes spectrales sont utilisées. Pour ces bandes spectrales, les erreurs de quantification sont quasiment égales au minimum identifié par la méthode. Ces

configurations sont très intéressantes car elles permettent de réduire le temps de traitement des images hyperspectrales avec l'objectif d'un traitement en temps réel tout en garantissant une performance semblable aux configurations idéales identifiées par la méthode. Ces bandes spectrales sont indiquées par des points violets sur la Fig. 9.4. Par la suite, nous utiliserons les configurations spectrales idéales identifiées par les traits verticaux noirs de la Fig. 9.4.

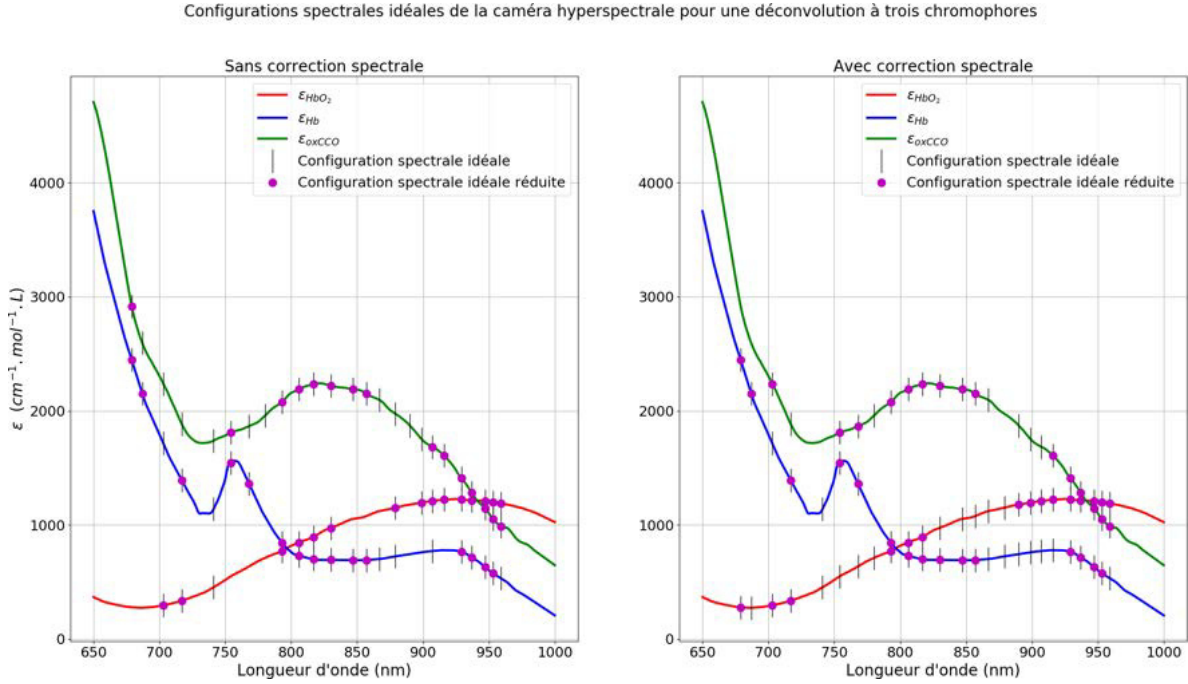


FIGURE 9.4 – Configuration spectrale idéale de la caméra hyperspectrale *XIMEA MQ022HG-IM-SM5X5-NIR*. Les pics des bandes spectrales idéales sont représentés par des lignes verticales noires sur les spectres d'extinction molaires des trois chromophores. Les pics des bandes spectrales qui minimisent l'erreur de quantification et le nombre de bandes spectrales sont représentés par des points violets.

Afin de comparer, les bandes spectrales identifiées par notre méthode avec celles identifiées par *Arifler et al.* [154], les pics des bandes spectrales sont affichés sur la Fig. 9.5. La comparaison entre les configurations spectrales identifiées par notre méthode par rapport à celles d'*Arifler et al.* n'est pas simple car notre caméra hyperspectrale n'acquiert pas exactement les mêmes longueurs d'onde. On remarque que certaines longueurs d'onde identifiées par notre méthode et celle d'*Arifler et al.* sont similaires (entre  $780\text{nm}$  et  $900\text{nm}$ ). Cependant, nos systèmes de déconvolution utilisent également d'autres longueurs d'onde inférieures à  $780\text{nm}$  et supérieures à  $900\text{nm}$ .

### 9.3 Influence du rapport signal sur bruit sur les mesures

Le SNR des systèmes d'acquisition impacte directement la quantité de bruit dans les mesures et l'exactitude des quantités simulées. Afin d'illustrer l'effet du SNR sur les mesures, la moyenne et l'écart type des erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{OxCCO}$  (voir Eq. (9.5)) obtenus pour la caméra RGB et les configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale (voir Figs. 9.2 et 9.4) sont représentés en fonction du SNR, voir Fig. 9.6 et 9.7. Pour chaque système de déconvolution, la moyenne et l'écart type des erreurs de déconvolution sont élevés pour de faibles SNR et diminuent avec l'augmentation du SNR. Dans les paragraphes suivants, une mesure exacte correspond à une mesure juste (erreur de quantification moyenne faible) et précise (écart type des erreurs de quantification faible).

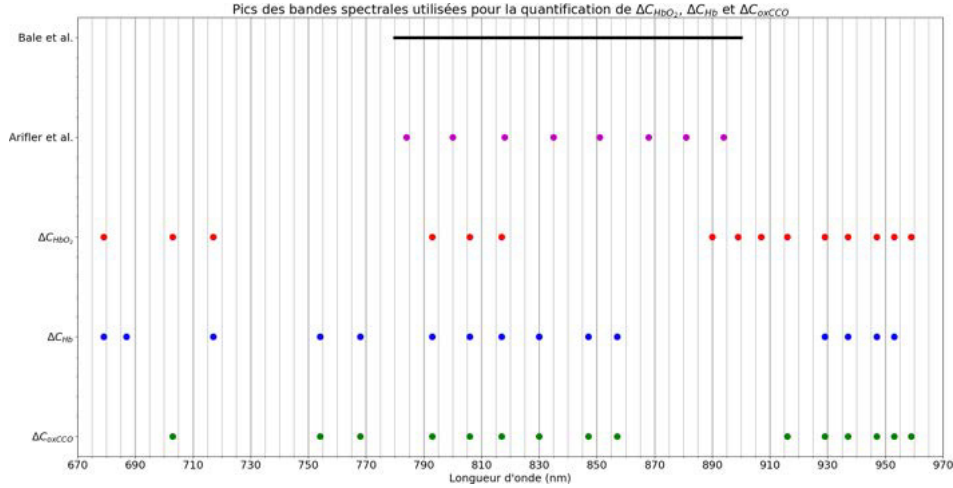


FIGURE 9.5 – Pics des bandes spectrales corrigées qui minimisent le nombre de bandes spectrales et erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$ . Les configurations spectrales identifiées par *Bale et al.* [153] et *Arifler et al.* [154] sont également représentées.

Lorsqu'un système de déconvolution à deux chromophores est utilisé avec la caméra RGB (SNR=10), les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont respectivement égales à  $236\% \pm 187\%$  et  $226\% \pm 179\%$ . Lorsque le SNR est égal à 1000 les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont respectivement égales à  $52\% \pm 3\%$  et  $6\% \pm 3\%$ . Pour des valeurs élevées du SNR, il est intéressant de remarquer que la quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  n'est pas exacte (faibles valeurs de  $\sigma(E_{HbO_2})$  et fortes valeurs de  $m(E_{HbO_2})$ ) mais que la quantification de  $\Delta C_{Hb}$  est exacte. De plus, les erreurs de quantification moyennes en  $\Delta C_{HbO_2}$  atteignent un plateau pour une valeur de SNR de 110. Pour la caméra hyperspectrale avec un SNR de 10, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  sont de  $232\% \pm 173\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $259\% \pm 193\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification en  $\Delta C_{Hb}$  sont de  $235\% \pm 176\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $267\% \pm 201\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Lorsque le SNR est égal à 1000, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  sont de  $8\% \pm 6\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $28\% \pm 6\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification en  $\Delta C_{Hb}$  sont de  $8\% \pm 6\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $52\% \pm 5\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Pour de fortes valeurs du SNR, les quantifications de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont exactes lorsque les bandes spectrales sont corrigées et ne sont pas exactes lorsqu'elles ne le sont pas (faibles valeurs de  $\sigma(E_n)$  et fortes valeurs de  $m(E_n)$ ). Lorsque les bandes spectrales ne sont pas corrigées, les erreurs de quantification moyennes en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  atteignent respectivement un plateau pour des valeurs de SNR de 200 et 110.

Lorsqu'un système de déconvolution à trois chromophores est utilisé avec la caméra RGB (SNR=10), les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  sont respectivement égales à  $712\% \pm 531\%$ ,  $822\% \pm 617\%$  et  $9427\% \pm 7011\%$ . Lorsque le SNR est égal à 1000 les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  sont respectivement égales à  $164\% \pm 10\%$ ,  $138\% \pm 12\%$  et  $1431\% \pm 138\%$ . Les erreurs de quantification moyennes en  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  atteignent respectivement un plateau pour des valeurs de SNR de 110, 130 et 130. Pour des valeurs élevées du SNR, les quantifications de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  ne sont pas exactes (faibles valeurs de  $\sigma(E_n)$  et fortes valeurs de  $m(E_n)$ ). Pour la caméra hyperspectrale avec un SNR de 10, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  sont de  $345\% \pm 267\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $328\% \pm 248\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification en  $\Delta C_{Hb}$  sont de  $486\% \pm 379\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $496\% \pm 382\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification en  $\Delta C_{oxCCO}$  sont de  $2908\% \pm 2190\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $2951\% \pm 2201\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Lorsque le SNR est égal à 1000, les erreurs de quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  sont de  $10\% \pm 8\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $33\% \pm 8\%$  lorsqu'elles

ne le sont pas. Les erreurs de quantification en  $\Delta C_{Hb}$  sont de  $14\% \pm 11\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $41\% \pm 11\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Les erreurs de quantification en  $\Delta C_{oxCCO}$  sont de  $90\% \pm 68\%$  lorsque les bandes spectrales sont corrigées et  $91\% \pm 70\%$  lorsqu'elles ne le sont pas. Pour des valeurs élevées du SNR, les quantifications de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  sont exactes avec correction spectrale et inexactes sans correction spectrale. La quantification de  $\Delta C_{oxCCO}$  n'est pas exacte avec et sans correction spectrale. On peut remarquer que l'incertitude de mesure de  $\Delta C_{oxCCO}$  est similaire pour toutes les valeurs du SNR avec et sans correction spectrale. Lorsque les bandes spectrales ne sont pas corrigées, les erreurs de quantification moyennes en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  atteignent un plateau pour des valeurs de SNR de 200.

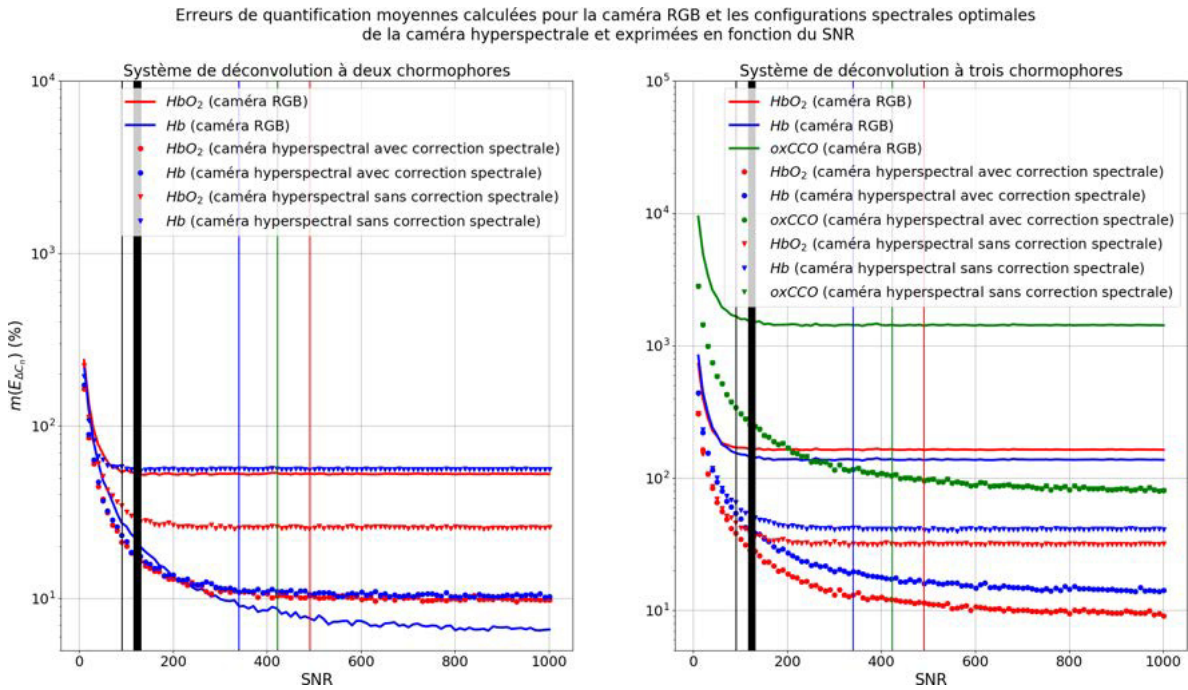


FIGURE 9.6 – Erreurs de quantification moyennes de  $\Delta C_{HbO_2}$  (en rouge),  $\Delta C_{Hb}$  (en bleu) et  $\Delta C_{oxCCO}$  (en vert) (voir Eq. (9.5)) calculées avec la caméra RGB et les configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale (voir Figs. 9.2 et 9.4) en fonction du SNR. Les lignes continues ont été obtenues avec la caméra RGB, les lignes avec des disques et des triangles ont été obtenues à l'aide de la caméra hyperspectrale avec et sans correction spectrale. Les lignes verticales rouges, vertes et bleues indiquent les valeurs du SNR des canaux R, G et B de la caméra RGB. Les lignes verticales noires indiquent les valeurs du SNR des canaux spectraux de la caméra hyperspectrale.

Ecart types de erreurs de quantification calculés pour la caméra RGB et les configurations spectrales optimales de la caméra hyperspectrale et exprimés en fonction du SNR

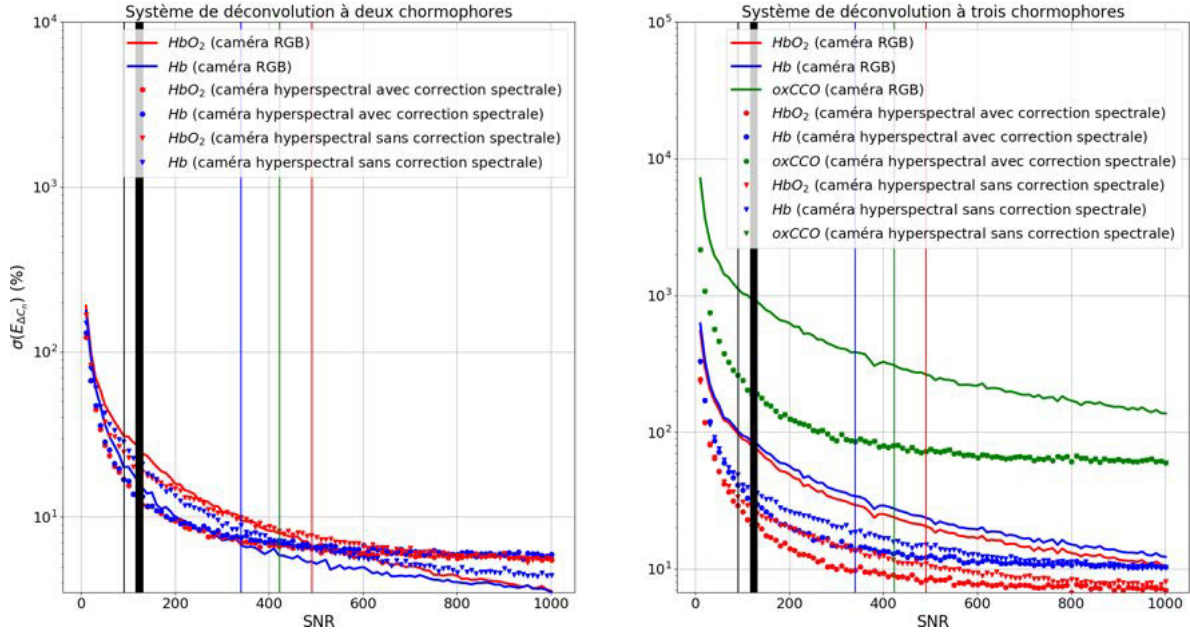


FIGURE 9.7 – Valeurs d’écart type des erreurs de quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  (en rouge),  $\Delta C_{Hb}$  (en bleu) et  $\Delta C_{oxCCO}$  (en vert) (voir Eq. (9.5)) calculées avec la caméra RGB et les configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale (voir Figs. 9.2 et 9.4) en fonction du SNR. Les lignes continues ont été obtenues avec la caméra RGB, les lignes avec des disques et des triangles ont été obtenues à l’aide de la caméra hyperspectrale avec et sans correction spectrale. Les lignes verticales rouges, vertes et bleues indiquent les valeurs du SNR des canaux R, G et B de la caméra RGB. Les lignes verticales noires indiquent les valeurs du SNR des canaux spectraux de la caméra hyperspectrale.

## 9.4 Suivi de l’hémodynamique et de la métabolique cérébrale

Plusieurs modèles fonctionnels ont été présentés au paragraphe 8.1.2. En résumé, ceux-ci se basent sur deux tests statistiques :

- L’association linéaire de profils de variations de concentration mesurés avec les profils théoriques
- La comparaison entre les valeurs de variations concentration moyennées pendant les périodes de stimulation mesurées et théoriques

Afin d’évaluer les performances d’identification des zones fonctionnelles avec la caméra RGB ou hyperspectrale, les simulations Monte Carlo présentées au paragraphe 7.1.2 ont été utilisées. Pour rappel, ces simulations ont permis l’estimation des spectres de réflectance diffuse à  $0.5Hz$  pendant  $60s$  ( $20s$  de repos,  $20s$  de stimulation et  $20s$  de repos). La loi de Beer-Lambert modifiée a été calculée pour chaque itération temporelle avec la caméra RGB et les configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale. Pour chaque itération temporelle, les mesures sont répétées  $10^3$  fois avec ajout de bruits sur les quantités simulées (spectre de réflectance diffuse, chemin optique moyen et intensités, voir paragraphe 9.2.1). L’association linéaire entre chaque profil temporel  $\Delta C_n$  mesuré et théorique est quantifiée par le coefficient de corrélation de Pearson  $r_n$ . La comparaison entre les valeurs de variations de concentration moyennées pendant les périodes de stimulation mesurées et théoriques sont quantifiées par la variable  $D_n$  :

$$D_n = m_{stimu} \left( \frac{\Delta C_n^{Attendue} - \Delta C_n^{Estimee}}{\Delta C_n^{Attendue}} \times 100 \right). \quad (9.9)$$

La variable  $D_n$  est exprimée en pourcentage et  $m_{stimu}(x)$  représente la moyenne de la variable  $x$

sur la période de stimulation.

### 9.4.1 Systèmes à deux chromophores

Le suivi de l'hémodynamique cérébrale a été simulé pendant la stimulation physiologique du patient à l'aide des systèmes à deux chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$ ) des deux configurations spectrales de la caméra hyperspectrale (voir Fig. 9.8) et de la caméra RGB (voir Fig. 9.9). Dans ces figures, la loi de Beer-Lambert modifiée a été calculée  $10^3$  fois avec ajout de bruits sur les quantités simulées. Les variations de concentration calculées avec les 121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm sont représentées par des points jaunes et celles calculées avec les 8 longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* sont identifiées par des triangles noirs. Les valeurs des variables  $D_n$  et  $r_n$  calculées pour ces deux configurations de référence sont résumées dans le tableau 9.1.

TABLE 9.1 – Écarts relatifs entre les valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  mesurées et théoriques ( $D_n$ , voir Eq. (9.9)) et coefficients de corrélation de Pearson ( $r_n$ ) calculés entre les profils de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques.

	121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm	8 longueurs d'onde identifiées par <i>Arifler et al.</i>
$D_{HbO_2}$ en %	12.5	13.4
$D_{Hb}$ en %	-34.1	-31.7
$r_{HbO_2}$	0.99	0.99
$r_{Hb}$	0.99	0.99

Pour ces configurations de référence, les valeurs  $D_n$ , voir Eq. (9.9) sont relativement importantes, ce qui se traduit par une mauvaise déconvolution du spectre d'absorbance par les spectres d'extinction molaire de  $HbO_2$  et  $Hb$ . On remarque que pour chaque chromophore, les profils de variations de concentration sont très fortement corrélés avec les profils théoriques. Ces résultats doivent cependant être pris avec précaution, car les simulations ont été réalisées pour une illumination et acquisition idéale. C'est-à-dire que le terme  $D.S$  de l'Eq. (9.1) est égal à 1. De plus, le bruit de ces dispositifs n'a pas été ajouté aux mesures, ce qui ne permet pas d'évaluer la robustesse de ces dispositifs.

Sur la Fig. 9.8, le suivi de l'hémodynamique cérébrale pendant la stimulation physiologique est affichée à l'aide des configurations spectrales idéales corrigées et non corrigées de la caméra hyperspectrale. Les plages de dispersion des quantifications (aires colorées) sont approximativement égales lorsque les bandes spectrales sont corrigées ou non. Les valeurs d'écart type des  $10^3$  mesures moyennées sur l'axe temporel sont égales à  $0.70\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $0.52\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{Hb}$ .

Les profils temporels moyens de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  ne correspondent pas avec les réponses hémodynamiques théoriques, on remarque cependant que les erreurs de quantification sont moins importantes lorsque les bandes spectrales sont corrigées. Les valeurs des variables  $D_n$  et  $r_n$  sont résumées dans le tableau 9.2.

Hemodynamic monitoring using the best deconvolution system obtained with the simulation-based method

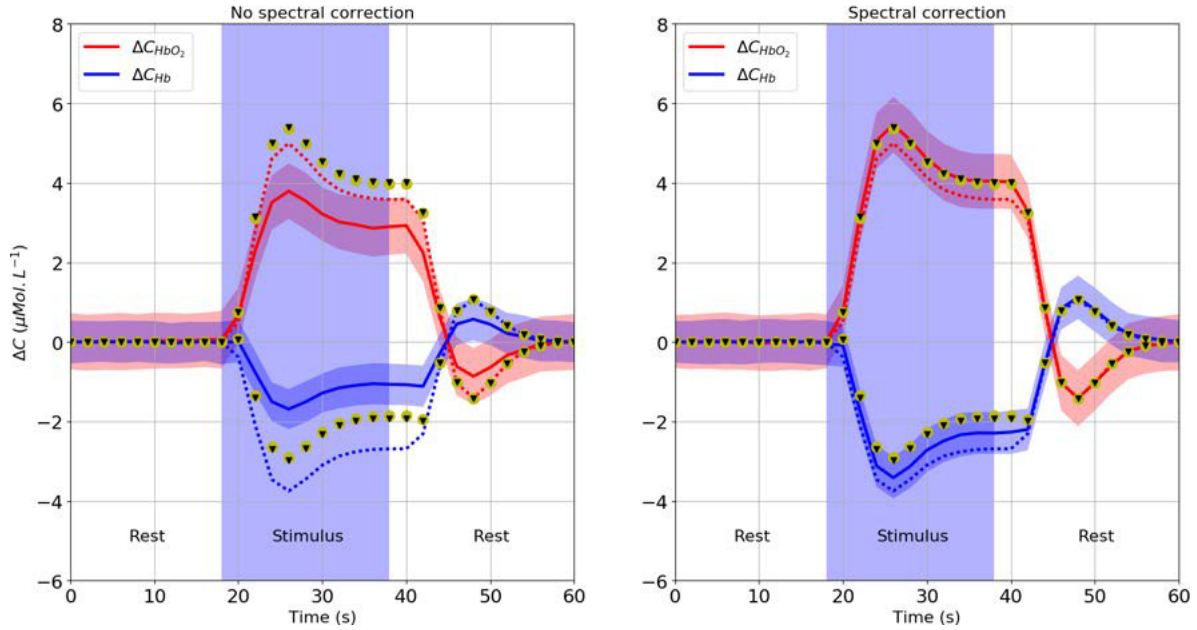


FIGURE 9.8 – Suivi de l’hémodynamique cérébrale pendant la stimulation physiologique à l’aide des configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale, voir Fig. 9.2. Les lignes en pointillées désignent les réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques. Les gammes de dispersion des mesures sont représentées par les aires colorées. Les variations de concentration moyennées sur les  $10^3$  mesures répétées sont représentées en lignes continues. Les variations de concentration calculées avec les 121 longueurs d’onde comprises entre 780 et 900nm sont représentées par des points jaunes. Celles calculées avec les 8 longueurs d’onde identifiées par *Arifler et al.* [154] sont représentées par des triangles noirs. Le rectangle bleu indique la période de stimulation physiologique.

Sur la Fig. 9.9, le suivi de l’hémodynamique cérébrale pendant la stimulation physiologique réalisé par la caméra RGB est affichée. Les valeurs d’écart type des  $10^3$  mesures moyennées sur l’axe temporel sont égales à  $0.26\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $0.18\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{Hb}$ . Les profils temporels moyens de  $\Delta C_{HbO_2}$  ne correspondent à la réponse théorique, cependant les profils de  $\Delta C_{Hb}$  ont une bonne correspondance avec la réponse théorique. Les valeurs des variables  $D_n$  et  $r_n$  sont résumées dans le tableau 9.2.

TABLE 9.2 – Écarts relatifs entre les valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  mesurées et théoriques ( $D_n$ , voir Eq. (9.9)) et coefficients de corrélation de Pearson ( $r_n$ ) calculés entre les profils de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques.  $\mu$  et  $\sigma$  désignent respectivement la moyenne et l’écart type calculés pour les  $10^3$  mesures.

	Caméra RGB	Caméra hyperspectrale	
		Avec correction spectrale	Sans correction spectrale
$D_{HbO_2}$ ( $\mu \pm \sigma$ ) en %	$-48.3 \pm 4.96$	$13.1 \pm 14.3$	$-14.2 \pm 13.4$
$D_{Hb}$ ( $\mu \pm \sigma$ ) en %	$-4.27 \pm 4.70$	$-17.3 \pm 14.2$	$-57.8 \pm 13.5$
$r_{HbO_2}$ ( $\mu \pm \sigma$ )	$0.96 \pm 0.009$	$0.95 \pm 0.01$	$0.91 \pm 0.02$
$r_{Hb}$ ( $\mu \pm \sigma$ )	$0.99 \pm 0.002$	$0.93 \pm 0.02$	$0.78 \pm 0.06$

Dans le tableau 9.2, on remarque que la caméra RGB est très adaptée pour réaliser un suivi de  $\Delta C_{Hb}$  avec une très faible erreur de quantification et une très forte corrélation. La caméra RGB est cependant moins adaptée pour le suivi de  $\Delta C_{HbO_2}$ . Ceci semble indiquer, avec la caméra RGB, que le crosstalk est très marqué entre  $HbO_2$  et  $oxCCO$  alors que la mesure de  $\Delta C_{Hb}$  est peu soumise aux crosstalks. Il est également intéressant de remarquer que la caméra RGB est plus performante que la



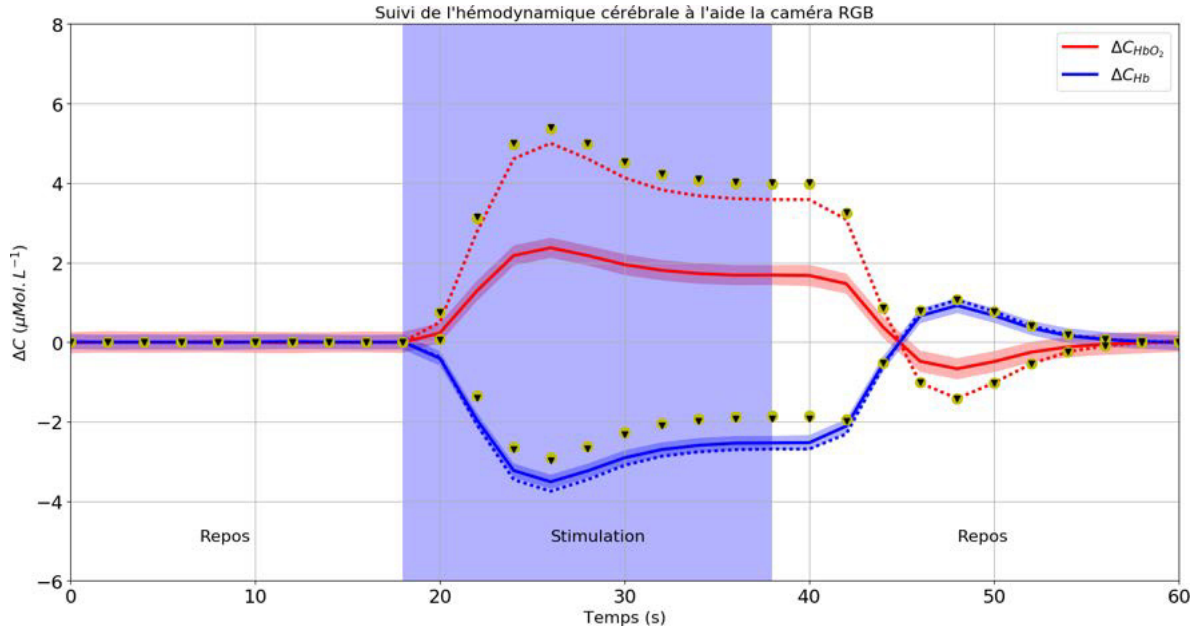


FIGURE 9.9 – Suivi de l'hémodynamique cérébrale à la suite d'une stimulation physiologique à l'aide de la caméra RGB. Les lignes en pointillées désignent les réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques. Les gammes de dispersion des mesures sont représentées par les aires colorées. Les variations de concentration moyennées sur les  $10^3$  mesures répétées sont représentées en lignes continues. Les variations de concentration calculées avec les 121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm sont représentées par des points jaunes. Celles calculées avec les 8 longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* [154] sont représentées par des triangles noirs. Le rectangle bleu indique la période de stimulation physiologique.

caméra hyperspectrale pour le suivi de  $\Delta C_{Hb}$ .

#### 9.4.2 Systèmes à trois chromophores

Le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale a été simulé pendant la stimulation physiologique du patient à l'aide des systèmes à trois chromophores des deux configurations spectrales de la caméra hyperspectrale (voir Fig. 9.10) et de la caméra RGB (voir Fig. 9.11). Dans ces figures, la loi de Beer-Lambert modifiée a été calculée  $10^3$  fois avec ajout de bruits sur les quantités simulées. Les variations de concentration calculées avec les 121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm sont représentées par des points jaunes et celles calculées avec les 8 longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* sont identifiées par des triangles noirs. Les valeurs des variables  $D_n$  et  $r_n$  calculées pour ces deux configurations de référence sont résumées dans le tableau 9.3.

TABLE 9.3 – Écarts relatifs entre les valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  mesurées et théoriques ( $D_n$ , voir Eq. (9.9)) et coefficients de corrélation de Pearson ( $r_n$ ) calculés entre les profils de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques.

	121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm	8 longueurs d'onde identifiées par <i>Arifler et al.</i>
$D_{HbO_2}$ en %	-1.20	-1.66
$D_{Hb}$ en %	0.39	1.93
$D_{oxCCO}$ en %	1.28	6.01
$r_{HbO_2}$	0.99	0.99
$r_{Hb}$	0.99	0.99
$r_{oxCCO}$	0.99	0.99



Pour ces configurations de référence, les valeurs  $D_n$ , voir Eq. (9.9) sont très faibles, ce qui traduit par une bonne déconvolution du spectre d'absorbance par les spectres d'extinction molaire de  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ . On remarque toutefois que les valeurs calculées pour les 8 longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* sont en valeur absolues plus importantes que celles calculées avec les 121 longueurs d'onde. Ce résultat est en accord avec l'assertion de *Matcher et al.* [151] qui indique que les analyses spectroscopiques sont plus performantes lorsqu'un grand nombre de bandes spectrales est utilisé. On remarque également que pour chaque chromophore, les profils de variations de concentration sont très fortement corrélés avec les profils théoriques. Ces résultats doivent cependant être pris avec précaution, car les simulations ont été réalisées pour une illumination et acquisition idéale. C'est-à-dire que le terme  $D.S$  de l'Eq. (9.1) est égal à 1. De plus, le bruit de ces dispositifs n'a pas été ajouté aux mesures, ce qui ne permet pas d'évaluer la robustesse de ces dispositifs.

Suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale à l'aide de la meilleure configuration spectrale de la caméra hyperspectrale

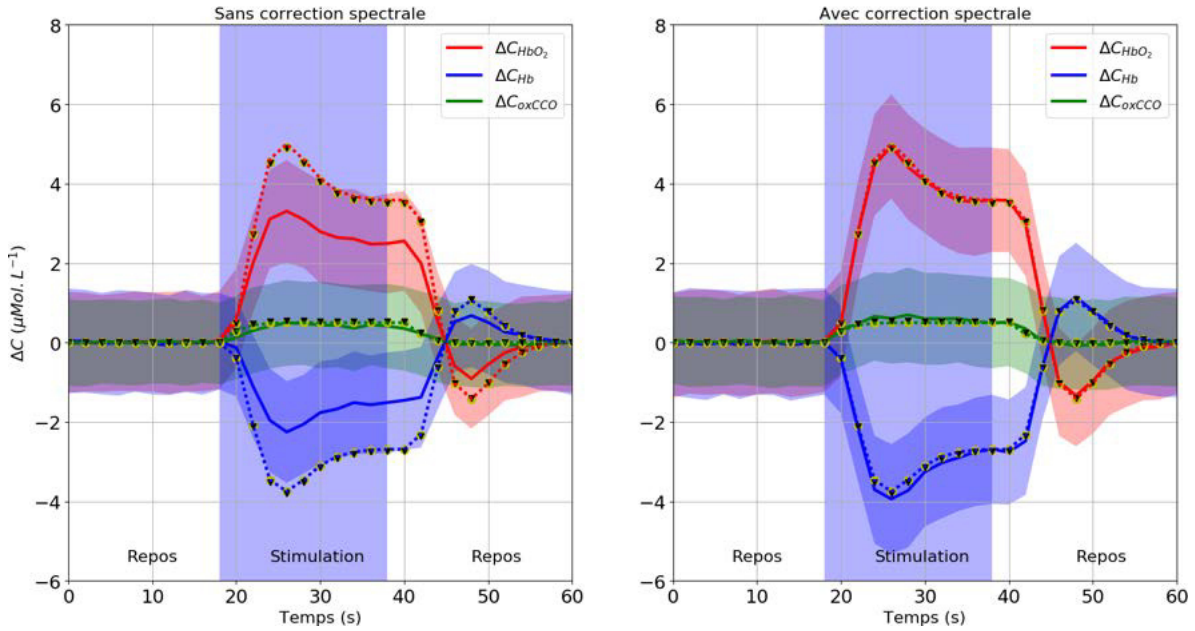


FIGURE 9.10 – Suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale pendant la stimulation physiologique à l'aide des configurations spectrales idéales de la caméra hyperspectrale, voir Fig. 9.4. Les lignes en pointillées désignent les réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques. Les gammes de dispersion des mesures sont représentées par les aires colorées. Les variations de concentration moyennées sur les  $10^3$  mesures répétées sont représentées en lignes continues. Les variations de concentration calculées avec les 121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm sont représentées par des points jaunes. Celles calculées avec les 8 longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* [154] sont représentées par des triangles noirs. Le rectangle bleu indique la période de stimulation physiologique.

Sur la Fig. 9.10, le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale pendant la stimulation physiologique est affiché à l'aide des configurations spectrales idéales corrigées et non corrigées de la caméra hyperspectrale. Les plages de dispersion de quantification (aires colorées) sont approximativement égales lorsque les bandes spectrales sont corrigées ou non. Les valeurs d'écart type des  $10^3$  mesures moyennées sur l'axe temporel sont égales à  $1.23\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $1.27\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{Hb}$  et  $1.07\mu Mol.L^{-1}$  pour  $\Delta C_{oxCCO}$ . Lorsque les bandes spectrales sont corrigées, les profils temporels moyens de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  correspondent aux réponses hémodynamiques théoriques. Les profils temporels moyens de  $\Delta C_{oxCCO}$  correspondent à la réponse métabolique théorique avec et sans correction spectrale. Les valeurs des variables  $D_n$  et  $r_n$  sont résumées dans le tableau 9.4.

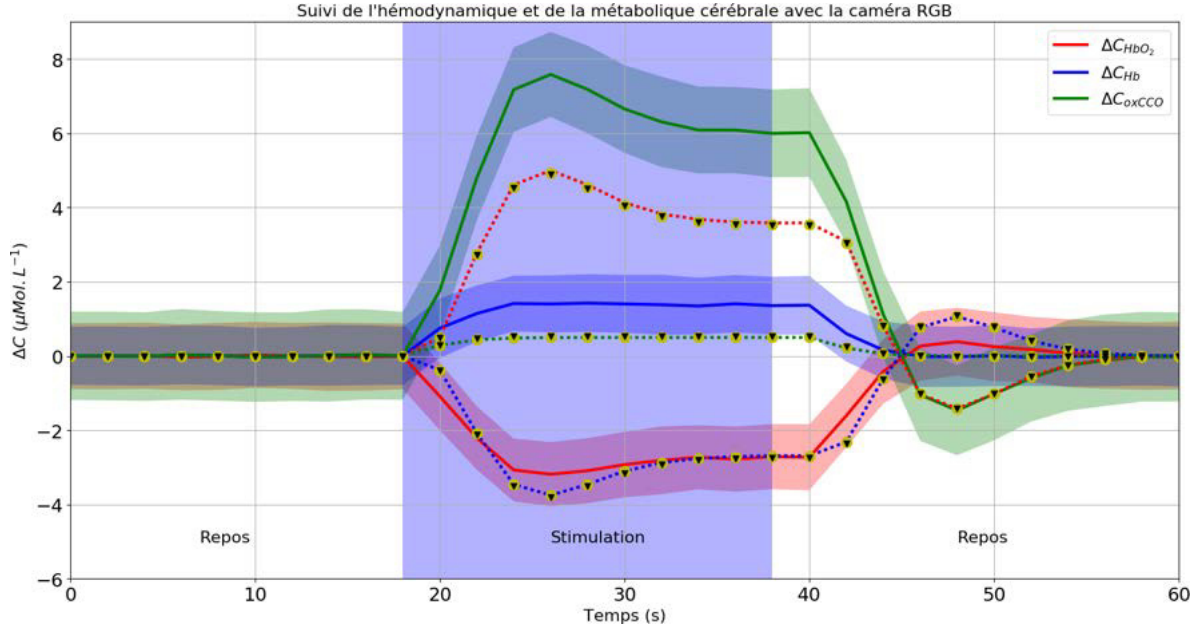


FIGURE 9.11 – Suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale à la suite d'une stimulation physiologique à l'aide de la caméra RGB. Les lignes en pointillées désignent les réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques. Les gammes de dispersion des mesures sont représentées par les aires colorées. Les variations de concentration moyennées sur les  $10^3$  mesures répétées sont représentées en lignes continues. Les variations de concentration calculées avec les 121 longueurs d'onde comprises entre 780 et 900nm sont représentées par des points jaunes. Celles calculées avec les 8 longueurs d'onde identifiées par *Arifler et al.* [154] sont représentées par des triangles noirs. Le rectangle bleu indique la période de stimulation physiologique.

Sur la Fig. 9.11, le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale pendant la stimulation physiologique réalisé par la caméra RGB est affiché. Les valeurs d'écart type des  $10^3$  mesures moyennées sur l'axe temporel sont égales à  $1.24\mu\text{Mol.L}^{-1}$  pour  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $1.04\mu\text{Mol.L}^{-1}$  pour  $\Delta C_{Hb}$  et  $1.54\mu\text{Mol.L}^{-1}$  pour  $\Delta C_{oxCCO}$ . Les profils temporels moyens de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  ne correspondent pas aux réponses hémodynamiques et métaboliques théoriques. On remarque de très importants crosstalks entre les trois chromophores. Les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  peuvent être principalement interprétées comme des variations de  $C_{Hb}$ , les valeurs de  $\Delta C_{Hb}$  comme des variations de  $C_{oxCCO}$  et les valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  comme des variations de  $C_{HbO_2}$ . Les valeurs des variables  $D_n$  et  $r_n$  sont résumées dans le tableau 9.4.

TABLE 9.4 – Écarts relatifs entre les valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  mesurées et théoriques ( $D_n$ , voir Eq. (9.9)) et coefficients de corrélation de Pearson ( $r_n$ ) calculés entre les profils de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques.  $\mu$  et  $\sigma$  désignent respectivement la moyenne et l'écart type calculés pour les  $10^3$  mesures.

	Caméra RGB	Caméra hyperspectrale	
		Avec correction spectrale	Sans correction spectrale
$D_{HbO_2}$ ( $\mu \pm \sigma$ ) en %	$-169 \pm 17.8$	$-1.9 \pm 25.7$	$-23.6 \pm 24.1$
$D_{Hb}$ ( $\mu \pm \sigma$ ) en %	$-147 \pm 20.9$	$4.8 \pm 35.6$	$-41 \pm 32.1$
$D_{oxCCO}$ ( $\mu \pm \sigma$ ) en %	$1034 \pm 76.4$	$16.6 \pm 71.2$	$-17.1 \pm 67.5$
$r_{HbO_2}$ ( $\mu \pm \sigma$ )	$-0.727 \pm 0.072$	$0.843 \pm 0.043$	$0.749 \pm 0.068$
$r_{Hb}$ ( $\mu \pm \sigma$ )	$-0.499 \pm 0.126$	$0.780 \pm 0.063$	$0.577 \pm 0.112$
$r_{oxCCO}$ ( $\mu \pm \sigma$ )	$0.880 \pm 0.030$	$0.256 \pm 0.177$	$0.177 \pm 0.175$

Dans le tableau 9.4, on remarque que la caméra RGB n'est pas adaptée pour la déconvolution

de trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) du fait de très importants crosstalks entre ces trois chromophores. Ceci se traduit par des valeurs absolues de  $D_n$  très élevées. Pour la caméra hyperspectrale, on remarque que les valeurs absolues de  $D_n$  sont plus faibles lorsqu’une correction spectrale est implémentée. De même, les coefficients de corrélation de Pearson sont plus élevés lorsqu’une correction spectrale est utilisée. On remarque cependant que les valeurs de  $r_{oxCCO}$  sont relativement faibles, ce qui signifie que l’analyse *SPM* n’est pas adaptée pour un traitement statistique des profils temporels de  $\Delta C_{oxCCO}$ .

## 9.5 Discussion

Sur les tableaux 9.2 et 9.4, on peut voir qu’en moyenne, les erreurs de quantification  $D_n$  mesurées pour chaque chromophore  $n$  avec la caméra hyperspectrale sont plus faibles lorsque les bandes spectrales sont corrigées. On remarque également que les coefficients de corrélation sont en moyenne plus importants lorsque les bandes spectrales sont corrigées. Cependant, il faut souligner que les écarts types des erreurs de quantification  $D_n$  sont plus faibles lorsque les bandes spectrales ne sont pas corrigées. Ces résultats indiquent que la correction spectrale est nécessaire lorsqu’une caméra hyperspectrale possédant un capteur mosaïque est utilisée.

Sur la Fig. 9.8, on peut voir que lorsqu’un système de déconvolution à deux chromophores est utilisé ( $HbO_2$  et  $Hb$ ), les profils temporels mesurés ne correspondent pas aux profils théoriques ( $13.1\% < |D_n| < 17.3\%$ , voir tableau 9.2). Cependant les profils temporels mesurés avec un système de déconvolution à trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) correspondent mieux aux profils théoriques ( $1.9\% < |D_n| < 16.6\%$ ). Le système de déconvolution à trois chromophores est plus performant que celui à deux chromophores car la gamme spectrale utilisée ( $675nm < \lambda < 1000nm$ ) est adaptée pour expliquer les variations du spectre d’absorbance en combinaisons linéaires de coefficients d’extinction molaire de  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ . Si deux chromophores sont utilisés, les variations du spectre d’absorbance ne seront expliquées que par les coefficients d’extinction molaire de  $HbO_2$  et  $Hb$ . Ainsi les variations du spectre d’absorbance inhérentes à  $oxCCO$  seront expliquées par  $HbO_2$  ou  $Hb$ , provoquant des erreurs de quantification. On remarque que les systèmes de déconvolution à trois chromophores sont plus sensibles au bruit que les systèmes à deux chromophores. Ceci impacte directement les valeurs des coefficients de corrélation qui sont plus faibles pour un système à trois chromophores. Les modèles présentés au paragraphe 8.1 basés sur l’association linéaire entre les profils hémodynamiques mesurés et théoriques seront ainsi moins performants avec un système à trois chromophores. Pour pallier à ce problème, une caméra hyperspectrale ayant un meilleur SNR pourrait être utilisée. La méthode présentée dans ce chapitre pourrait ainsi être utilisée pour identifier la caméra hyperspectrale la plus appropriée pour le suivi de l’hémodynamique et de la métabolique cérébrale (parmi une sélection de caméras commerciales).

Sur la Fig. 9.9 et dans le tableau 9.2, on peut voir que la caméra RGB permet de quantifier les valeurs de  $\Delta C_{Hb}$  avec une bonne précision (faibles valeurs de  $\sigma(D_{Hb})$ ) et une bonne exactitude (faibles valeurs de  $\mu(D_{Hb})$ ). En revanche, les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  sont mesurées avec de fortes erreurs ( $D_{HbO_2} = -48.3\%$ ) et les valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  ne peuvent pas être mesurées sans de très importants crosstalks, voir Fig. 9.11. Ces résultats sont très intéressants, car les caméras RGB équipent la plupart des microscopes chirurgicaux présents au bloc opératoire. Ainsi ces caméras pourraient être directement utilisées pour l’identification des zones fonctionnelles cérébrales basée sur le suivi de l’hémoglobine désoxygénée.

Dans le tableau 9.4, on peut voir que les valeurs de  $r_{oxCCO}$  sont très faibles. Ceci est du à une importante dispersion des valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  et une faible dynamique du signal. Cette métrique ne semble pas être adaptée pour l’identification des zones fonctionnelles. Ainsi, lorsque un système de déconvolution à trois chromophores est utilisé pour l’identification des zones fonctionnelles, l’Eq. (8.9) pour le modèle fonctionnel A, l’Eq. (8.15) pour le modèle fonctionnel B et l’Eq. (8.20) pour le modèle à l’échelle du pixel doivent être utilisées.

Quatrième partie

Resultats

## Chapitre 10

# Résultats en neuroimagerie fonctionnelle

Dans ce chapitre, les résultats des différents modèles pour l'identification des zones fonctionnelles cérébrales (voir 8.1) d'un patient pendant une opération de neurochirurgie seront présentés. Les résultats issus de la vidéo 5, voir tableau 3.2 y seront détaillés. Dans le paragraphe 10.3, un tableau synthétisera les performances d'identification des modèles présentés au chapitre 8 pour l'ensemble des acquisitions. Une partie des résultats présentés dans ce paragraphe a été publiée sous forme d'article dans la revue *Neurophotonics* [88].

Dans notre étude, deux caméras sont utilisées, voir paragraphe 5.1. Nous avons pu voir dans le chapitre 9 que la caméra RGB peut être utilisée pour le suivi de l'hémodynamique cérébrale avec de faibles erreurs de quantification sur le suivi de  $\Delta C_{Hb}$  (4.7%) et des erreurs plus importantes pour le suivi de  $\Delta C_{HbO_2}$  (48.8%). Cette caméra ne peut pas être utilisée avec un système de déconvolution à trois chromophores ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$ ) du fait d'importants crosstalks, voir Fig. 9.11. Nous avons également identifié dans le chapitre 9 les configurations spectrales de notre caméra hyperspectrale permettant de minimiser les erreurs de quantification de  $HbO_2$ ,  $Hb$  en utilisant des systèmes à deux chromophores. De même, les configurations spectrales permettant de minimiser les erreurs de quantification de  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  en utilisant des systèmes à trois chromophores ont été identifiées. Ces configurations spectrales seront utilisées dans ce chapitre.

Pour l'ensemble des images présentées dans ce chapitre, les cartographies sont ajoutées à la première image acquise du flux vidéo (image couleur pour la caméra RGB, et image acquise à  $907nm$  pour la caméra hyperspectrale). Les cartographies quantitatives sont représentées sous forme de fausses couleurs dont la gamme utilisée va du bleu (valeur la plus faible) au rouge (valeur la plus élevée). Les cartographies d'activation sont représentées sous forme de masque binaire comportant deux couleurs : vert (zone non activée) et rouge (zone activée). Trois points d'intérêt sont également indiqués sur chaque image. Le point A correspond à la zone motrice identifiée par stimulation électrique. Le point B est situé sur un vaisseau sanguin proche de la zone motrice et le point C correspond au centre de la zone de référence utilisée pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence, voir paragraphe 10.1.3.2.

## 10.1 Systèmes à deux chromophores

### 10.1.1 Variations de concentration moyennées pendant la période de stimulation

Sur la Fig. 10.1, les cartographies de variations de concentration en  $HbO_2$  et  $Hb$  mesurées par la caméra RGB et par la caméra hyperspectrale (voir Eq. (8.4)) sont représentées. Les variations de concentration sont moyennées pendant les périodes de stimulation. La barre de couleur indique la plage de variation des valeurs de  $\overline{\Delta C_n^i}$ , voir Eq. (8.4), avec  $n$  le chromophore considéré ( $HbO_2$  ou  $Hb$ ) et  $i$  l'indice de la période de stimulation.

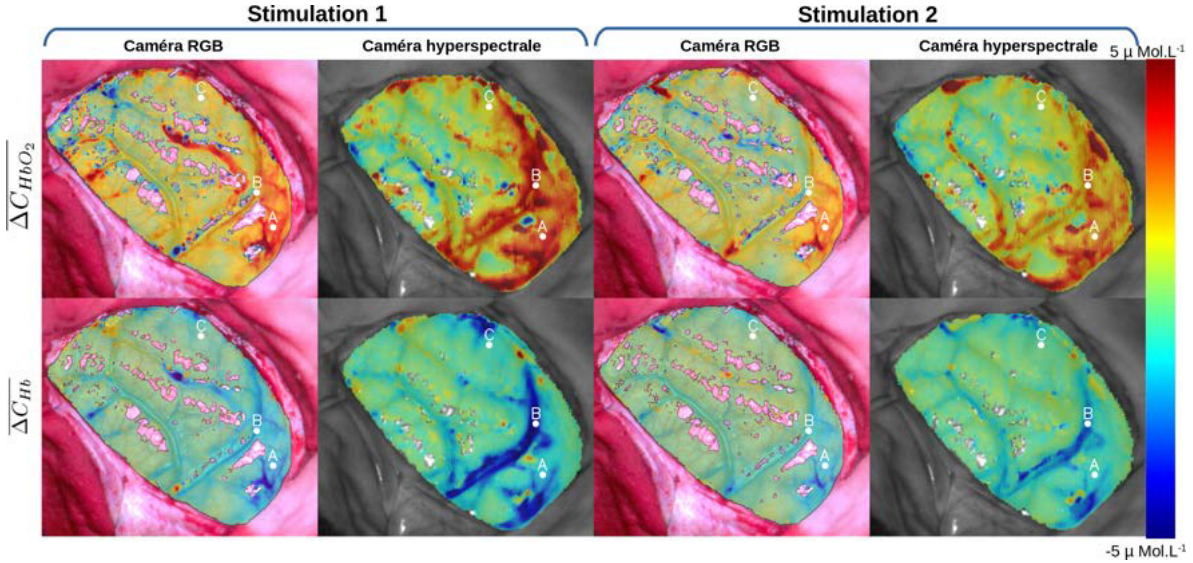


FIGURE 10.1 – Cartographies des variations de concentration en  $HbO_2$  et  $Hb$  mesurées par la caméra RGB et par la caméra hyperspectrale (voir Eq. (8.4)). Les variations de concentration sont moyennées pendant les périodes de stimulation. La barre de couleur représente la plage de variation des valeurs en  $\mu Mol.L^{-1}$ . Trois points d'intérêt sont indiqués en blanc.

Pour chaque période de stimulation  $i$ , les plus fortes valeurs de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}^i}$  et  $\overline{\Delta C_{Hb}^i}$  (en valeurs absolues) se situent au niveau de la zone motrice A et du gros vaisseau sanguin passant par le point B. On remarque également de fortes valeurs au niveau des plus petits vaisseaux sanguins entourant la zone motrice A. Les plus faibles valeurs se situent au niveau de la matière grise non activée (matière grise en dehors de la zone identifiée par le neurochirurgien : point A). On remarque également des valeurs intermédiaires au niveau des gros vaisseaux sanguins éloignés de la zone motrice (à gauche de l'image par exemple). Pour chaque chromophore  $n$ , les valeurs mesurées sont plus importantes pour la première période de stimulation que pour la deuxième. Ceci est peut-être dû à la répétition d'une période de stimulation qui entraîne un apport d'oxygène moins important jusqu'à la zone fonctionnelle. Cet effet semble faire référence au phénomène d'habituation neuronale [161] qui illustre une décroissance de l'activité des neurones face à une stimulation répétée. De plus, ce phénomène d'habituation entraîne une non-linéarité dans la réponse hémodynamique qui a été observée en IRMF dans les zones du cortex moteur, visuel et auditif [162, 163].

Pour chaque période de stimulation  $i$ , les valeurs de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}^i}$  calculées avec la caméra hyperspectrale sont plus élevées que celles calculées avec la caméra RGB. Les valeurs mesurées pour les trois points A, B et C avec les deux caméras sont regroupées dans le tableau 10.1. Ces observations sont en accord avec les résultats obtenus au chapitre 9. En effet, avec la caméra RGB, les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  sont en moyenne sous-estimées de 48.3% (voir Fig. 9.9) alors qu'avec la caméra hyperspectrale, les valeurs de

$\Delta C_{HbO_2}$  sont en moyenne sur-estimées de 13.3% (voir Fig. 9.8).

Pour chaque période de stimulation  $i$ , les valeurs de  $\overline{\Delta C_{Hb}^i}$  calculées avec la caméra hyperspectrale au niveau des gros vaisseaux sanguins sont plus élevées (en valeurs absolues) que celles calculées avec la caméra RGB (voir valeurs du tableau 10.1 pour le point B). En revanche, au niveau de la matière grise activée et non activée (point A et C), les valeurs calculées sont sensiblement les mêmes pour les deux caméras (voir valeurs du tableau 10.1 pour les points A et C). Pour les mesures au niveau de la matière grise activée et non activée, ces observations sont en accord avec les résultats obtenus au chapitre 9. La caméra RGB et la caméra hyperspectrale ont quasiment les mêmes performances de quantification avec une sous-estimation de 4.27% pour la caméra RGB et une sous-estimation de 17.3% pour la caméra hyperspectrale (voir Figs. 9.9 et 9.8). Au niveau des vaisseaux sanguins, les plus fortes valeurs (en valeurs absolues) mesurées avec la caméra hyperspectrale peuvent être expliquées par l'introduction d'erreurs de quantification liées à l'effet du volume partiel. Bien que les inhomogénéités des propriétés optiques sont prises en compte avec la méthode détaillée au paragraphe 7.5.2, les diamètres des vaisseaux sanguins modélisés (diamètre de  $2mm$ ) sont différents des diamètres des vaisseaux sanguins du patient. De plus la caméra hyperspectrale est plus sensible à cet effet de volume partiel car les photons acquis par la caméra pénètrent beaucoup plus profondément dans le tissu ( $\lambda \in [600nm : 1000nm]$ ) que les photons collectés par la caméra RGB ( $\lambda \in [400nm : 700nm]$ ), voir paragraphe 7.2. Ce problème pourrait être réglé par l'exécution de simulations Monte Carlo avec le logiciel *MMC* [164] permettant la définition d'un tissu biologique à partir d'une image réelle. Cependant cette approche serait très coûteuse en temps car cela supposerait qu'une simulation Monte Carlo devrait être calculée à chaque nouvelle acquisition. Comme l'ordinateur portable utilisé ne comporte pas de carte GPU NVIDIA, les logiciels *MCX* [39] et *MMC* [164] ne peuvent pas être utilisés directement (la grille de calcul de l'IN2P3 est utilisée à l'heure actuelle) pour le calcul des chemins optiques. Cette solution pourrait être envisagée dans le futur avec l'utilisation d'un dispositif expérimental comportant une tour de calcul performante munie d'une carte GPU.

Dans le tableau 10.1, on remarque des différences notables sur les écarts types des valeurs de  $\overline{\Delta C_n^i}$  mesurées sur la surface des points d'intérêt. Pour chaque point et chaque période de stimulation  $i$ , les écarts types mesurés sont plus importants pour  $HbO_2$  que pour  $Hb$ . Il est intéressant de souligner que ce phénomène se retrouve également dans nos simulations pour lesquelles les variations de concentration en  $HbO_2$  sont plus sensibles au bruit que les variations de concentration en  $Hb$ , voir paragraphe 9.4.1. Les valeurs mesurées avec la caméra hyperspectrale ont un écart type plus élevé que celles mesurées avec la caméra RGB. Cette observation se retrouve également dans les simulations du paragraphe 9.4.1 et semble être directement liée au rapport signal à bruit de la chaîne d'acquisition hyperspectrale qui est plus faible que celui de la caméra RGB (voir paragraphe 5.1.5). Pour les deux chromophores, les écarts types sont plus importants pour la première période de stimulation que pour la deuxième période (valeurs moyennes de  $\overline{\Delta C_n}$  plus importantes pour la première période que pour la deuxième). Pour chaque chromophore, les écarts types les plus importants sont relevés au niveau du point B (vaisseau sanguin). Les écarts types mesurés au niveau des points A et C (matière grise activée et non activée) sont du même ordre de grandeur. Ceci indique la forte contribution du vaisseau sanguin pour l'apport en oxygène au tissu environnant. Cette assertion doit cependant être considérée avec précaution car notre méthode d'imagerie ne permet pas d'identifier la direction du flux sanguin dans les vaisseaux ce qui permettrait d'obtenir une indication de la contribution du vaisseau sanguin sur l'apport en oxygène au tissu. Afin d'étudier la contribution des vaisseaux sanguins, une technique d'imagerie complémentaire comme l'imagerie de speckle [128, 165] pourrait être utilisée.

### 10.1.2 Suivi temporel

Sur la Fig. 10.2, les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurés par la caméra RGB au niveau des trois points d'intérêt A, B, C sont affichés. Sur cette figure, les profils de variations de concentration théoriques sont tracés en violet. Les courbes affichées représentent les profils temporels moyennés sur la surface des points d'intérêt. Quatre temps d'intérêt sont indiqués par des lignes verticales en pointillés. Ces quatre temps d'intérêt ont été respectivement relevés pendant la période de repos 1, la période



de stimulation 1, la période de repos 2 et la période de stimulation 2. Pour chaque temps d'intérêt  $t$ , des cartographies de variations de concentration  $\Delta C_{HbO_2}(t)$  sont représentées en haut de la figure et les cartographies de variations de concentration  $\Delta C_{Hb}(t)$  sont représentées en bas de la figure. Sur ces cartographies, la barre de couleur indique la plage de variation des valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$ .

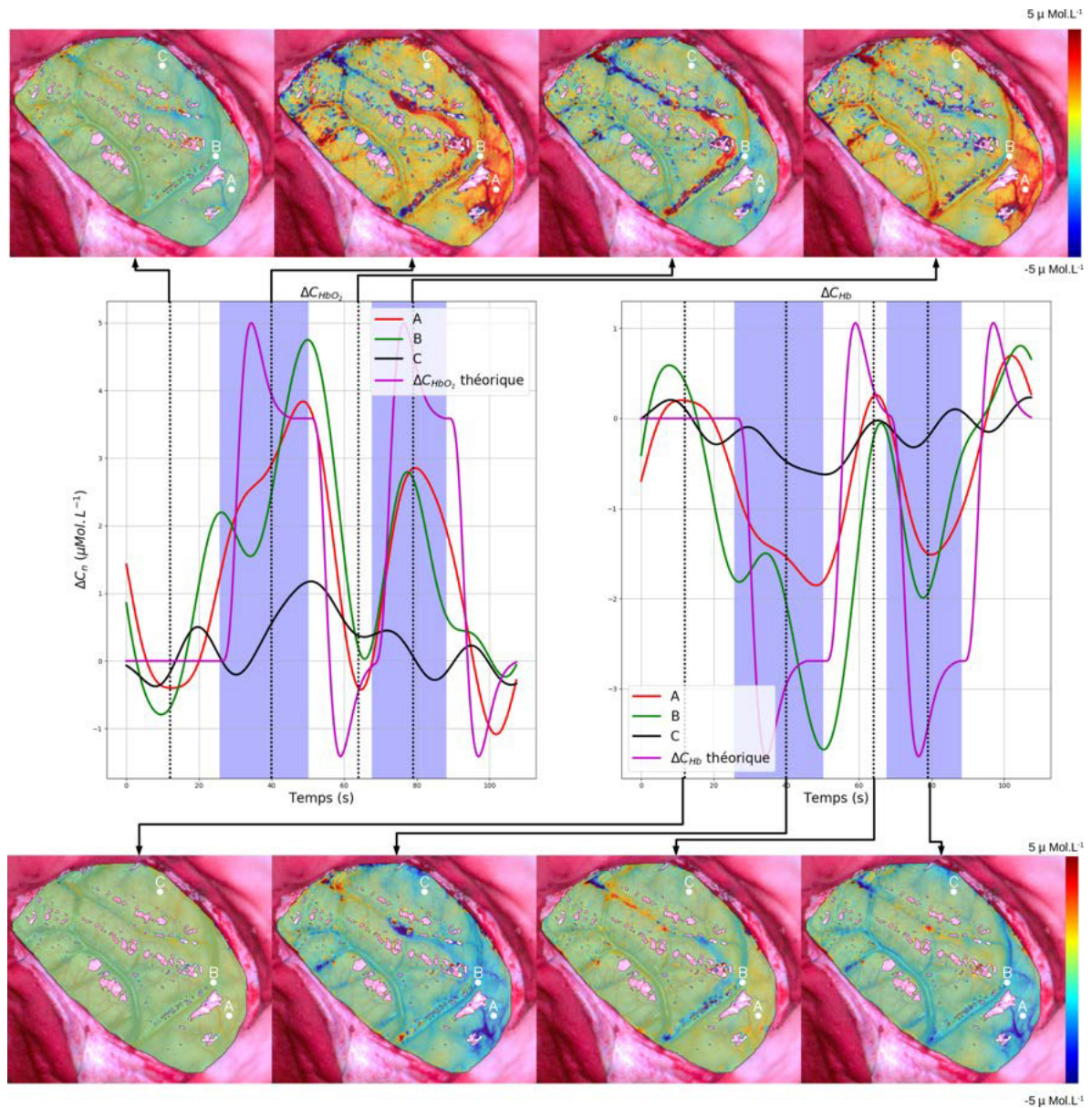


FIGURE 10.2 – Profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurés par la caméra RGB au niveau des trois points d'intérêt A, B et C représentés en blanc sur les images (les courbes sont moyennées sur la surface du point). Les rectangles bleus indiquent les périodes de stimulation du patient. Les images au-dessus de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes en pointillés. Les images en dessous de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{Hb}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes verticales en pointillés.

Le profil temporel de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesuré au niveau du point A est fortement corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.80$ ). Pour la première période de repos, les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  oscillent autour de  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$ . Ces valeurs augmentent avec la première période de stimulation pour



atteindre  $3.83\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à  $t = 48.9\text{s}$  puis chutent avec la deuxième période de repos pour atteindre  $-0.42\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à  $t = 64\text{s}$ . La deuxième période de stimulation entraîne une augmentation des valeurs jusqu'à  $2.85\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à  $t = 79.2\text{s}$  pour ensuite rechuter à  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à la fin de l'acquisition (période de repos). Le profil temporel de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesuré au niveau du point B est également corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.53$ ). L'allure du profil temporel est semblable à celle du point A avec cependant une oscillation et une amplitude du signal plus importante. Le profil temporel de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesuré au niveau du point C n'est pas corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.13$ ). Les valeurs oscillent autour de  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$  pendant l'acquisition. On remarque tout de même une augmentation des valeurs lors de la première période de stimulation.

Le profil temporel de  $\Delta C_{Hb}$  mesuré au niveau du point A est fortement corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{Hb}) = 0.83$ ). Pour la première période de repos, les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  oscillent autour de  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$ . Ces valeurs diminuent avec la première période de stimulation pour atteindre  $-1.85\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à  $t = 48.9\text{s}$  puis augmentent avec la deuxième période de repos pour atteindre  $0.21\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à  $t = 64\text{s}$ . La deuxième période de stimulation entraîne une diminution des valeurs jusqu'à  $-1.52\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à  $t = 79.2\text{s}$  pour ensuite rechuter à  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$  à la fin de l'acquisition (période de repos). Le profil temporel de  $\Delta C_{Hb}$  mesuré au niveau du point B est également corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{Hb}) = 0.56$ ). L'allure du profil temporel est semblable à celle du point A avec cependant une oscillation et une amplitude du signal plus importante. Le profil temporel de  $\Delta C_{Hb}$  mesuré au niveau du point C n'est pas corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{Hb}) = 0.31$ ). Les valeurs oscillent autour de  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$  pendant l'acquisition. On remarque tout de même une diminution des valeurs lors de la première période de stimulation.

Dans le tableau 10.1, on remarque des différences notables sur les écarts types des coefficients de corrélation mesurés sur la surface des points d'intérêt. Pour les deux chromophores, les écarts types les plus faibles sont mesurés au niveau du point A ( $\sigma(r_{HbO_2}) = 0.06$  et  $\sigma(r_{Hb}) = 0.03$ ) et les plus forts au niveau du point C ( $\sigma(r_{HbO_2}) = 0.23$  et  $\sigma(r_{Hb}) = 0.18$ ). Ceci indique que les profils de variation de concentration mesurés au niveau de la zone motrice ont quasiment la même allure. En revanche, les profils temporels mesurés au niveau du point C (zone non fonctionnelle) ont des allures différentes, ce qui explique un écart type élevé. On remarque également que les écarts types mesurés pour  $HbO_2$  sont plus élevés que ceux mesurés pour  $Hb$ . On retrouve ce même phénomène dans nos simulations pour lesquelles les variations de concentration en  $HbO_2$  sont plus sensibles au bruit que les variations de concentration en  $Hb$ , voir paragraphe 9.4.1 et tableau 9.2.

Les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont tracées pour les quatre temps d'intérêt indiqués par les lignes verticales en pointillés et sont respectivement positionnées en haut et en bas de la figure. Pour le premier temps d'intérêt (première période de repos), les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont en moyennes nulles pour chaque pixel de la caméra. On remarque cependant de plus fortes valeurs (en valeurs absolues) au niveau des gros vaisseaux sanguins et des petits vaisseaux entourant la zone motrice. Pour le deuxième temps d'intérêt (première période de stimulation), les valeurs les plus élevées (positives pour  $\Delta C_{HbO_2}$  et négatives pour  $\Delta C_{Hb}$ ) se situent au niveau de la zone motrice (point A) et au niveau des petits et gros vaisseaux sanguins entourant cette zone motrice. On retrouve également de fortes valeurs au niveau du gros vaisseau sanguin situé en haut au centre de l'image et à gauche de l'image. Pour le troisième temps d'intérêt (deuxième période de repos), les valeurs mesurées au niveau du point A sont quasiment nulles. On peut tout de même remarquer que le signe de ces valeurs est inversé par rapport aux valeurs calculées pendant les périodes d'activation : les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  sont négatives et celles de  $\Delta C_{Hb}$  sont positives. De fortes valeurs (en valeur absolue) peuvent être observées au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B. Pour le quatrième temps d'intérêt (deuxième période de stimulation), des cartographies similaires à celles calculées pour la première période de stimulation sont obtenues.

Sur la Fig. 10.3, les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurés avec la caméra hyperspectrale au niveau des trois points d'intérêt A, B, C sont affichés. Sur cette figure, les profils de variations de concentration théoriques sont tracés en violet. Les courbes affichées représentent les profils temporels

moyennés sur la surface des points d'intérêt. Quatre temps d'intérêt sont indiqués par des lignes verticales en pointillés. Ces quatre temps d'intérêt ont été respectivement relevés pendant la période de repos 1, la période de stimulation 1, la période de repos 2 et la période de stimulation 2. Pour chaque temps d'intérêt  $t$ , des cartographies de variations de concentration  $\Delta C_{HbO_2}(t)$  sont représentées en haut de la figure et les cartographies de variations de concentration  $\Delta C_{Hb}(t)$  sont représentées en bas de la figure. Sur ces cartographies, la barre de couleur indique la plage de variation des valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$ .

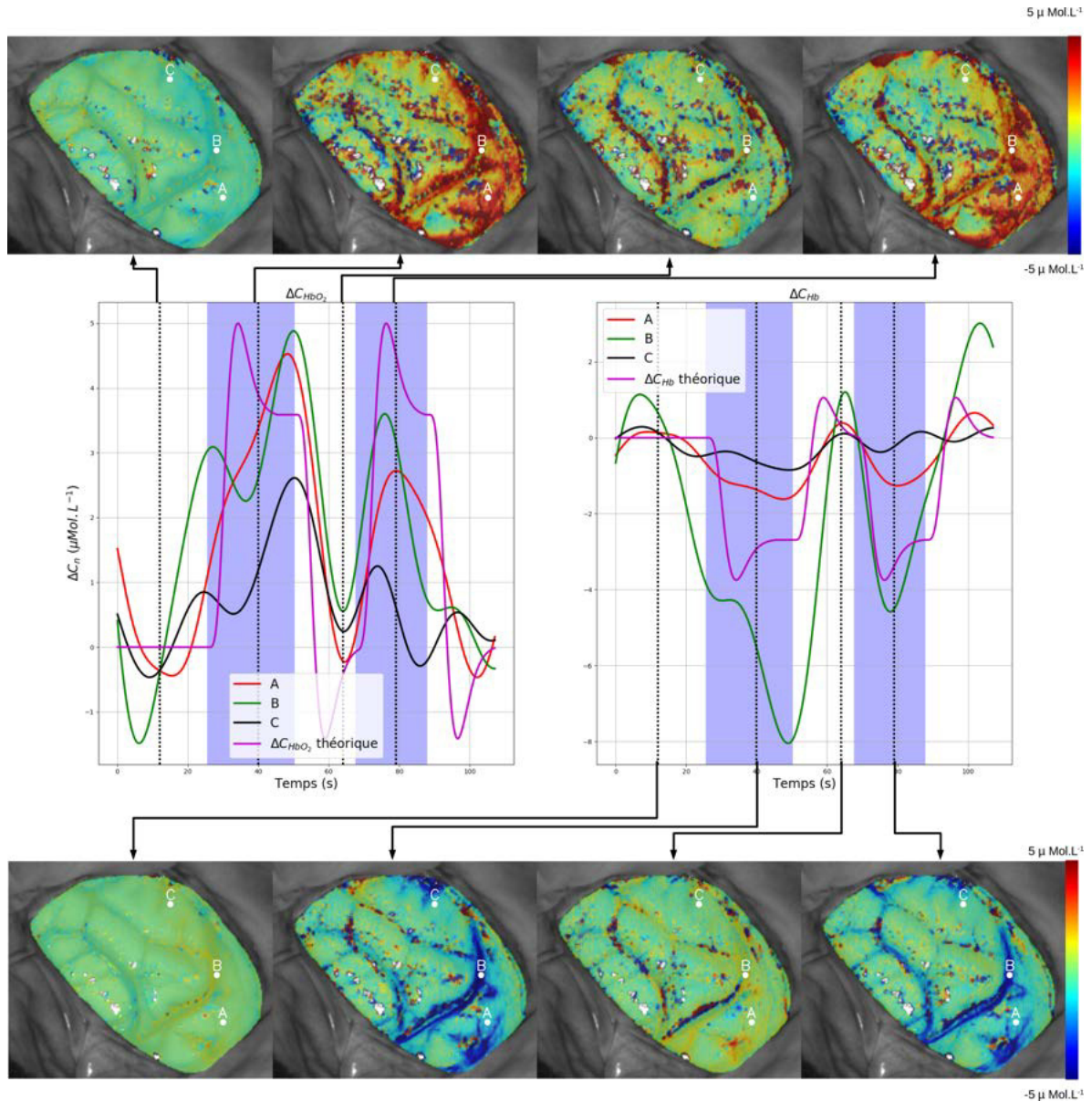


FIGURE 10.3 – Profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurés par la caméra hyperspectrale au niveau des trois points d'intérêt A, B et C représentés en blanc sur les images (les courbes sont moyennées sur la surface du point). Les rectangles bleus indiquent les périodes de stimulation du patient. Les images au-dessus de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes en pointillés. Les images en dessous de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{Hb}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes verticales en pointillés.

Les profils de variations de concentration mesurés avec la caméra hyperspectrale ont quasiment les mêmes allures que ceux mesurés avec la caméra RGB, voir Fig. 10.2. Les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurés au niveau du point A sont fortement corrélés avec les profils temporels théoriques ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.68$  et  $\mu(r_{Hb}) = 0.75$ ). Les profils temporels de  $\Delta C_{Hb}$  sont plus corrélés avec le profil théorique de  $\Delta C_{Hb}$  que ceux de  $\Delta C_{HbO_2}$  ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.36$  et  $\mu(r_{Hb}) = 0.67$ ). Les profils temporels mesurés au niveau du point C ne sont pas corrélés avec les profils théoriques ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.25$  et  $\mu(r_{Hb}) = 0.26$ ).

Dans le tableau 10.1, on remarque des différences notables sur les écarts types des coefficients de corrélation mesurés sur la surface des points d'intérêt. Pour les deux chromophores, les écarts types les plus faibles sont mesurés au niveau du point A ( $\sigma(r_{HbO_2}) = 0.18$  et  $\sigma(r_{Hb}) = 0.12$ ) et les plus forts au niveau du point C ( $\sigma(r_{HbO_2}) = 0.2$  et  $\sigma(r_{Hb}) = 0.21$ ). Ceci indique que les profils de variations de concentration mesurés au niveau de la zone motrice ont quasiment la même allure. En revanche, les profils temporels mesurés au niveau du point C (zone non fonctionnelle) ont des allures différentes, ce qui explique un écart type élevé. On remarque également que les écarts types mesurés pour  $HbO_2$  sont plus élevés que ceux mesurés pour  $Hb$ . On retrouve ce même phénomène dans nos simulations pour lesquelles les variations de concentration en  $HbO_2$  sont plus sensibles au bruit que les variations de concentration en  $Hb$ , voir paragraphe 9.4.1 et tableau 9.2.

Les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont tracées pour les quatre temps d'intérêt indiqués par les lignes verticales en pointillés et sont respectivement positionnées en haut et en bas de la figure. Pour le premier temps d'intérêt (première période de repos), les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  sont en moyenne nulles pour chaque pixel de la caméra. On remarque cependant de plus fortes valeurs (en valeurs absolues) au niveau des gros vaisseaux sanguins et des petits vaisseaux entourant la zone motrice. Pour le deuxième temps d'intérêt (première période de stimulation), les valeurs les plus élevées (positives pour  $\Delta C_{HbO_2}$  et négatives pour  $\Delta C_{Hb}$ ) se situent au niveau de la zone motrice (point A) et au niveau des gros vaisseaux sanguins. Pour le troisième temps d'intérêt (deuxième période de repos), les valeurs mesurées au niveau du point A sont quasiment nulles. On peut tout de même remarquer que le signe de ces valeurs est inversé par rapport aux valeurs calculées pendant les périodes d'activation : les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  sont négatives et celles de  $\Delta C_{Hb}$  sont positives. De fortes valeurs (en valeurs absolues) peuvent être observées au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B et au niveau du gros vaisseau sanguin situé à gauche de l'image. Pour le quatrième temps d'intérêt (deuxième période de stimulation), des cartographies similaires à celles calculées pour la première période de stimulation sont obtenues.

Lorsque l'on compare les coefficients de corrélation calculés avec la caméra hyperspectrale avec ceux obtenus avec la caméra RGB, on remarque que les coefficients de corrélation mesurés au niveau des points A et B sont plus élevés pour la caméra RGB que pour la caméra hyperspectrale. Ceux mesurés pour le point C sont du même ordre de grandeur. Les écarts types des coefficients de corrélation mesurés au niveau des points A et B sont plus élevés pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB. Ceux mesurés au niveau du point C sont du même ordre de grandeur. Cette différence de valeur peut être expliquée par un niveau de bruit plus important dans la chaîne d'acquisition de la caméra hyperspectrale que dans celle de la caméra RGB. On remarque également, pour chaque point d'intérêt et pour les deux caméras, que les valeurs  $\mu(r_{Hb})$  sont plus importantes que les valeurs  $\mu(r_{HbO_2})$ . Ce résultat est directement lié à l'allure de la réponse hémodynamique théorique utilisée. La réponse hémodynamique utilisée est directement tirée du signal BOLD mesuré en IRMf (voir Fig. 3.1). Elle est plutôt représentative des variations de concentration de  $Hb$  du fait des propriétés paramagnétiques de l'hémoglobine désoxygénée. La même réponse hémodynamique est utilisée pour l'étude des allures des profils de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$ , voir paragraphe 8.1.2. Or, il a été montré que les réponses de  $Hb$  et  $HbO_2$  à la suite d'un stimulus physiologique sont différentes [62]. Ceci permet d'expliquer que les profils de  $\Delta C_{Hb}$  sont plus fortement corrélés avec la réponse hémodynamique que les profils de  $\Delta C_{HbO_2}$ . Une limitation de notre système repose également sur l'utilisation de la même réponse hémodynamique pour chaque pixel de la caméra. Il est ainsi supposé que les vaisseaux sanguins ont en théorie la même réponse hémodynamique que la matière grise. Il a été montré que la réponse hémodynamique varie en

fonction du tissu [62]. Dans le futur, ces réponses impulsionnelles en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  pourraient être mesurées pour chaque type de tissu afin de rendre nos mesures plus précises.

TABLE 10.1 – Valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  mesurées au niveau des points d'intérêt A, B et C par la caméra RGB et la caméra hyperspectrale ( $n$  désigne  $HbO_2$  ou  $Hb$ ). Les symboles  $\mu$  et  $\sigma$  font référence à la valeur moyenne et à l'écart type mesurés sur la surface d'un point d'intérêt.

Caméra	A		B		C	
	RGB	HS	RGB	HS	RGB	HS
$r_{HbO_2} (\mu \pm \sigma)$	$0.80 \pm 0.06$	$0.68 \pm 0.18$	$0.53 \pm 0.10$	$0.36 \pm 0.24$	$0.13 \pm 0.23$	$0.25 \pm 0.2$
$r_{Hb} (\mu \pm \sigma)$	$0.83 \pm 0.03$	$0.75 \pm 0.12$	$0.56 \pm 0.09$	$0.67 \pm 0.10$	$0.31 \pm 0.18$	$0.26 \pm 0.21$
$\Delta C_{HbO_2}^1 (\mu \pm \sigma)$	$2.80 \pm 0.56$	$3.14 \pm 0.84$	$2.72 \pm 0.67$	$3.18 \pm 1.15$	$0.41 \pm 0.63$	$1.26 \pm 0.51$
$\Delta C_{HbO_2}^2 (\mu \pm \sigma)$	$2.07 \pm 0.44$	$2.06 \pm 1.34$	$1.75 \pm 0.68$	$2.42 \pm 1.62$	$0.12 \pm 0.39$	$0.55 \pm 0.72$
$\Delta C_{Hb}^1 (\mu \pm \sigma)$	$-1.46 \pm 0.22$	$-1.30 \pm 0.42$	$-2.24 \pm 0.35$	$-5.57 \pm 1.11$	$-0.37 \pm 0.26$	$-0.58 \pm 0.39$
$\Delta C_{Hb}^2 (\mu \pm \sigma)$	$-1.07 \pm 0.20$	$-0.88 \pm 0.55$	$-1.24 \pm 0.46$	$-2.91 \pm 0.67$	$-0.13 \pm 0.18$	$-0.13 \pm 0.58$

### 10.1.3 Identification des zones fonctionnelles

Sur les cartographies des Figs. 10.1, 10.2 et 10.3, on remarque que les plus fortes valeurs (en valeurs absolues) des variations de concentration mesurées à l'aide des deux caméras se situent au niveau des gros vaisseaux sanguins. On retrouve ce phénomène dans plusieurs études, notamment celles de *Pichette et al.* [78] et *Bouchard et al.* [86]. Ceci pose un problème si les zones fonctionnelles sont identifiées avec un critère statistique basé seulement sur les variations de concentration de  $HbO_2$  et  $Hb$ . Afin de palier à ce problème *Pichette et al.* [78] ont masqué les gros vaisseaux sanguins par une opération de segmentation afin de diminuer leur contribution pour le suivi de l'hémodynamique corticale à la suite d'une crise d'épilepsie chez un patient. Dans notre étude, les profils de variations de concentration en  $HbO_2$  et  $Hb$  sont comparés à la réponse hémodynamique à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. L'objectif est d'identifier les zones fonctionnelles cérébrales en limitant la contribution des vaisseaux sanguins.

#### 10.1.3.1 Corrélations

Sur la Fig. 10.4, les cartographies des coefficients de corrélation de Pearson calculées entre les profils de variations de concentration et la réponse hémodynamique théorique sont représentées. Pour chaque chromophore et pour les deux caméras, les plus fortes valeurs du coefficient de corrélation se situent au niveau de la zone motrice (point A) et au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B. Le vaisseau sanguin passant par le point B établit une limite entre les zones fortement corrélées (en dessous du vaisseau) à celles moins fortement corrélées (au-dessus du vaisseau). On retrouve également de fortes valeurs au niveau du gros vaisseau sanguin situé à gauche de l'image et au-dessus du point C. Ces cartographies nous donnent une indication de la localisation de la zone fonctionnelle associée à la motricité de la main (zones fortement corrélées). Cependant, ces cartographies ne peuvent pas facilement être interprétées par le neurochirurgien car aucune identification binaire (zone activée ou zone non activée) n'est donnée. Une identification binaire peut être réalisée mais nécessite la détermination d'un seuil de corrélation pour lequel un pixel peut être associé à un tissu activé. Afin de définir de tels seuils, des comparaisons statistiques doivent être utilisées, voir paragraphes 8.1.2.2 et 8.1.2.3.

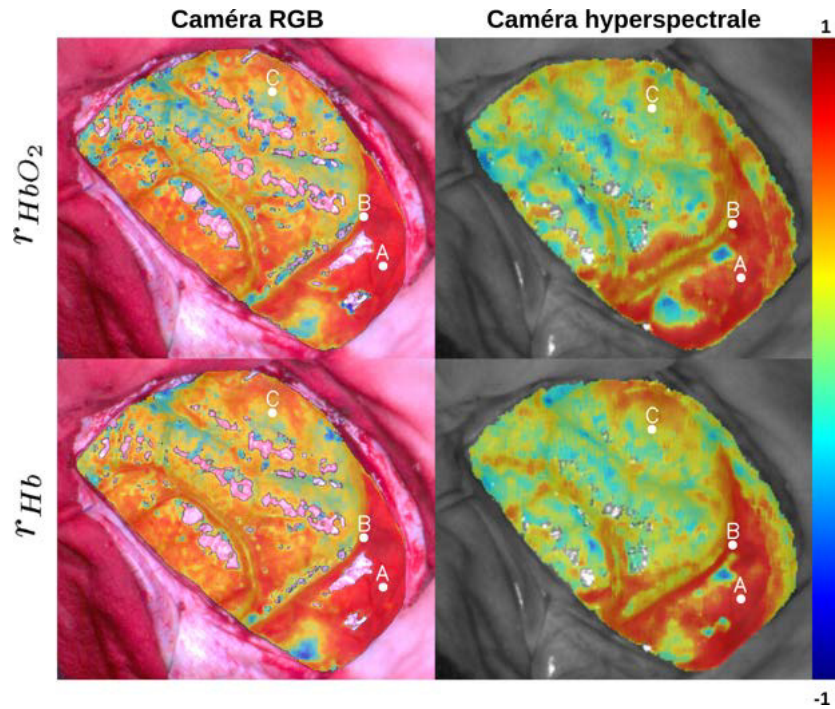


FIGURE 10.4 – Cartographies des coefficients de corrélation de Pearson ( $r$ ) calculées entre les profils de variations de concentration (mesurés par la caméra RGB et la caméra hyperspectrale) et la réponse hémodynamique théorique. La plage de couleur indique la plage de variation de  $r_{HbO_2}$  et  $r_{Hb}$ .

### 10.1.3.2 Modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence

Sur la Fig. 10.5, les cartographies obtenues après application du modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.1) sont représentées. Ces cartographies permettent l'identification binaire des zones corticales activées (en rouge) et non activées (en vert). La zone de référence utilisée pour le calcul des cartes d'activation est représentée en bleu. Cette zone correspond à une zone cérébrale non fonctionnelle identifiée par stimulation électrique. Les colonnes **HbO<sub>2</sub>**, **Hb** et **HbO<sub>2</sub> et Hb** désignent les hypothèses statistiques utilisées. La colonne **HbO<sub>2</sub>** indique que seules les variations de concentration en  $HbO_2$  sont considérées, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.11) est utilisée. La colonne **Hb** indique que seules les variations de concentration en  $Hb$  sont considérées, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.11) est utilisée. La colonne **HbO<sub>2</sub> et Hb** indique que les variations de concentration en  $HbO_2$  et  $Hb$  sont considérées, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.10) est utilisée. Pour les deux caméras, des zones statistiques définies par des carrés de 11 pixels de côtés ont été utilisées. Pour les trois hypothèses statistiques considérées, chaque zone statistique est comparée à la zone de référence (indiquée par le carré bleu C) à l'aide de T-tests et de la correction de Bonferroni, voir paragraphe 8.1.2.2.1.

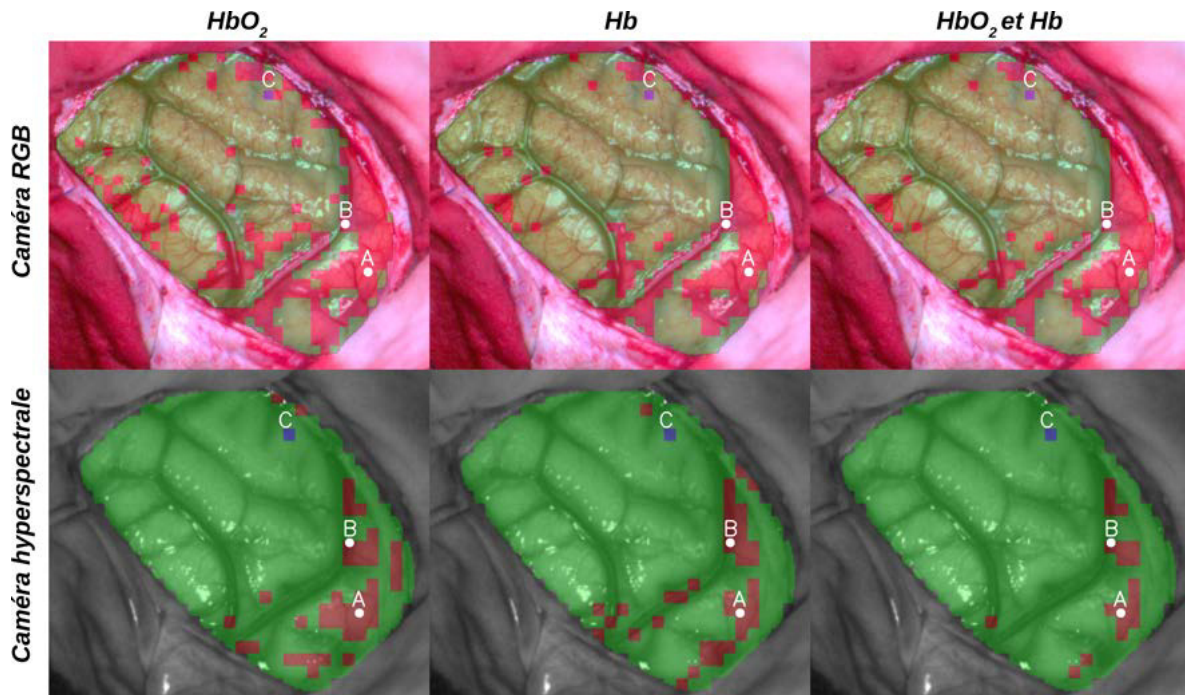


FIGURE 10.5 – Cartographies d’activation obtenues avec la caméra RGB et la caméra hyperspectrale pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence, voir paragraphe 8.1.2.2.1. Les carrés rouges désignent les zones corticales activées, les carrés verts les zones corticales non activées et le carré bleu, la zone de référence.

Pour la caméra RGB, lorsque seule l’hémoglobine oxygénée ( $HbO_2$ ) est considérée, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A et du gros vaisseau sanguin passant par le point B sont définies activées. D’autres zones situées à gauche de l’image, autour du point C et au-dessus du gros vaisseau sanguin passant par le point B sont également définies activées. Lorsque seule l’hémoglobine désoxygénée ( $Hb$ ) est considérée, les zones statistiques définies activées sont quasiment similaires à celles obtenues lorsque seule l’hémoglobine oxygénée est considérée. On remarque tout de même que les zones statistiques définies comme activées sont moins étendues. Lorsque l’hémoglobine oxygénée et désoxygénée est considérée ( $HbO_2$  et  $Hb$ ), la cartographie d’activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses  $HbO_2$  et  $Hb$ . L’hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques  $HbO_2$  ou  $Hb$  sont considérées.

Pour la caméra hyperspectrale, lorsque seule l’hémoglobine oxygénée ( $HbO_2$ ) est considérée, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, au niveau du point B, quelques zones de part et d’autre du gros vaisseau sanguin passant par le point B et quelques zones au-dessus du point C sont définies activées. Lorsque seule l’hémoglobine désoxygénée ( $Hb$ ) est considérée, les zones statistiques définies activées sont quasiment similaires à celles obtenues lorsque seule l’hémoglobine oxygénée est considérée. Les zones statistiques définies activées au niveau de la zone motrice sont moins étendues et quelques zones sont définies activées au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B. Lorsque l’hémoglobine oxygénée et désoxygénée sont considérées ( $HbO_2$  et  $Hb$ ), la cartographie d’activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses  $HbO_2$  et  $Hb$ . L’hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques  $HbO_2$  ou  $Hb$  sont considérées. Pour cette cartographie, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, du point B et quelques zones placées au niveau de gros vaisseaux sanguins sont définies activées.



Pour les deux caméras et pour chaque test d'hypothèse statistique (**HbO<sub>2</sub>** ou **Hb** ou **HbO<sub>2</sub> et Hb**), les zones statistiques proches de la zone motrice A et du gros vaisseau sanguin passant par B sont définies activées. On remarque cependant que les zones statistiques identifiées par la caméra hyperspectrale sont beaucoup moins étendues que celles identifiées par la caméra RGB. Il est difficile de statuer si ces différences vont en faveur de la caméra RGB ou de la caméra hyperspectrale. D'un côté, cela pourrait signifier que l'identification des zones fonctionnelles avec la caméra hyperspectrale est plus robuste (zones peu étendues) ou alors cette différence peut être expliquée par le niveau de bruit plus important dans la chaîne d'acquisition de la caméra hyperspectrale que dans celle de la caméra RGB. En effet, on a pu voir dans le paragraphe 10.1.1 et 10.1.2 que les écarts types des valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  (avec  $n : HbO_2$  et  $Hb$ ) calculés sur la surface des points d'intérêt A, B et C sont plus importants pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB. Comme chaque zone statistique est comparée à la zone de référence (en bleu), un niveau de bruit important des valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  mesurées au niveau de la zone de référence limitera la sensibilité de détection (écart non significatif entre les moyennes des zones statistiques).

Ce modèle fonctionnel a plusieurs limitations. La limite la plus contraignante est que ce modèle ne peut pas être utilisé sans opération de stimulation électrique. En effet, ce modèle nécessite l'utilisation d'une zone de référence qui est définie grâce à la stimulation électrique par l'identification d'une zone cérébrale non fonctionnelle. Les résultats obtenus avec ce modèle statistique peuvent varier en fonction du choix de la zone de référence et sont fortement dépendant au niveau de bruit de la chaîne d'acquisition (comparaison statistique avec le T-test de Welch). De plus, l'identification des zones fonctionnelles est obtenue par zone et non par pixel. Afin de palier à ces problèmes, le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence et le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel ont été développés.

### 10.1.3.3 Modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence

Sur la Fig. 10.6, les cartographies obtenues après application du modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.2) sont représentées. Ces cartographies permettent l'identification binaire des zones corticales activées (en rouge) et non activées (en vert). Les colonnes **HbO<sub>2</sub>**, **Hb** et **HbO<sub>2</sub> et Hb** désignent les hypothèses statistiques utilisées. La colonne **HbO<sub>2</sub>** indique que seules les variations de concentration en  $HbO_2$  sont considérées, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.17) est utilisée. La colonne **Hb** indique que seules les variations de concentration en  $Hb$  sont considérées, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.17) est utilisée. La colonne **HbO<sub>2</sub> et Hb** indique que les variations de concentration en  $HbO_2$  et  $Hb$  sont considérées, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.16) est utilisée. Pour les deux caméras, des zones statistiques définies par des carrés de 11 pixels de côtés ont été utilisées. Pour les trois hypothèses statistiques considérées, chaque zone statistique est comparée à des valeurs de référence à l'aide de T-tests et de la correction de Bonferroni, voir paragraphe 8.1.2.2.2.

Pour la caméra RGB, lorsque seule l'hémoglobine oxygénée (**HbO<sub>2</sub>**) est considérée, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A sont définies activées. La zone activée s'étend du vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point A jusqu'au point B. D'autres zones situées à gauche de l'image, au-dessus du point C et sur le gros vaisseau sanguin passant par le point B sont également définies activées. Lorsque seule l'hémoglobine désoxygénée (**Hb**) est considérée, les zones statistiques définies activées sont quasiment similaires à celles obtenues lorsque seule l'hémoglobine oxygénée est considérée. On remarque tout de même que les zones statistiques définies comme activées sont moins étendues. Lorsque l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée sont considérées (**HbO<sub>2</sub> et Hb**), la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses **HbO<sub>2</sub>** et **Hb**. L'hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques  $HbO_2$  ou  $Hb$  sont considérées.

Pour la caméra hyperspectrale, lorsque seule l'hémoglobine oxygénée (**HbO<sub>2</sub>**) est considérée, les

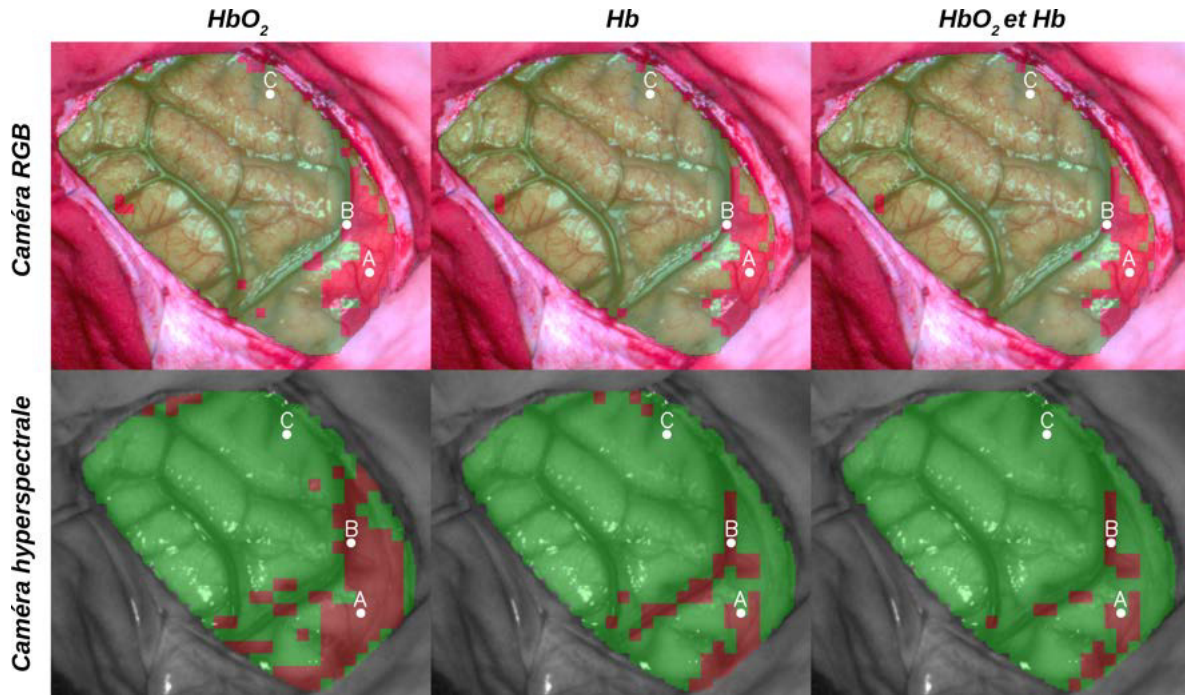


FIGURE 10.6 – Cartographies d’activation obtenues avec les caméras RGB et hyperspectrale pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence, voir paragraphe 8.1.2.2.2. Les carrés rouges désignent les zones corticales activées et les carrés verts les zones corticales non activées.

zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, au niveau du point B, quelques zones de part et d’autre du gros vaisseau sanguin passant par le point B et quelques zones en haut de l’image sont définies activées. Lorsque seule l’hémoglobine désoxygénée (**Hb**) est considérée, les zones statistiques situées au niveau et en dessous du point A, le long du vaisseau sanguin passant par le point B et au-dessus du point C sont définies activées. Les zones statistiques définies activées au niveau de la zone motrice sont cependant moins étendues que celles définies avec le test des hypothèses statistiques **HbO<sub>2</sub>**. Lorsque l’hémoglobine oxygénée et désoxygénée sont considérées (**HbO<sub>2</sub> et Hb**), la cartographie d’activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses **HbO<sub>2</sub>** et **Hb**. L’hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques **HbO<sub>2</sub>** ou **Hb** sont considérées. Pour cette cartographie, les zones statistiques au niveau de la zone motrice A et au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B sont définies activées.

Pour les deux caméras et pour chaque test d’hypothèse statistique (**HbO<sub>2</sub>** ou **Hb** ou **HbO<sub>2</sub> et Hb**), les zones statistiques proches de la zone motrice A et du gros vaisseau sanguin passant par B sont définies activées. On remarque cependant que les zones statistiques identifiées par la caméra hyperspectrale sont beaucoup moins étendues que celles identifiées par la caméra RGB. Cette différence peut être expliquée par le niveau de bruit plus important dans la chaîne d’acquisition de la caméra hyperspectrale que dans celle de la caméra RGB. En effet, on a pu voir dans les paragraphes 10.1.1 et 10.1.2 que les écarts types des valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  (avec  $n$  : **HbO<sub>2</sub>** et **Hb**) calculés sur la surface des points d’intérêt A, B et C sont plus importants pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB. Comme chaque zone statistique est comparée à des valeurs de référence, un niveau de bruit important des valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  limitera la sensibilité de détection (écart non significatif entre la moyenne de la zone statistique et la valeur de référence). Pour les deux caméras, les zones activées sont plus étendues lorsque seule l’hémoglobine oxygénée (**HbO<sub>2</sub>**) est considérée. Ce résultat est dû à une valeur de référence plus importante (en valeur absolue) pour le test de l’hypothèse **HbO<sub>2</sub>**



que celle utilisée pour le test de l'hypothèse **Hb**, voir Eq. (8.12). On remarque également que les zones statistiques situées au niveau du gros vaisseau sanguin passant par B sont définies activées avec la caméra hyperspectrale alors qu'elles ne le sont pas avec la caméra RGB. Ce phénomène est sûrement dû à la capacité de la lumière dans le proche infrarouge (captée par la caméra hyperspectrale) à se propager plus en profondeur que la lumière du spectre visible (voir paragraphe 7.2). Ainsi les photons détectés au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B seront également affectés par la matière grise activées située en dessous de ce vaisseau sanguin.

Contrairement au modèle par groupement de pixels avec zone de référence (voir paragraphe 10.1.3.2), ce modèle fonctionnel peut être utilisé sans opérations de stimulation électrique. En effet, ce modèle repose sur des comparaisons statistiques multiples par rapport à des valeurs de référence. La limitation principale de ce modèle repose sur l'utilisation de comparaisons statistiques par zones et non à l'échelle du pixel.

#### 10.1.3.4 Modèle fonctionnel à l'échelle du pixel

Sur la Fig. 10.7, les cartographies obtenues après application du modèle fonctionnel à l'échelle du pixel (voir paragraphe 8.1.2.3) sont représentées. Ces cartographies permettent l'identification binaire des zones corticales activées (en rouge) et non activées (en vert) pour chaque pixel de la caméra.  $Mask_n$  et  $SPM_n$  désignent les hypothèses statistiques utilisées pour le chromophore  $n$ . Lorsque l'hypothèse  $Mask_n$  est considérée, cela signifie qu'une comparaison statistique entre les variations de concentration du chromophore  $n$  moyennées pendant les périodes de stimulation et une valeur de référence est réalisée. Lorsque l'hypothèse  $SPM_n$  est considérée, cela signifie que le modèle linéaire général est utilisé pour tester la force d'associativité linéaire entre chaque profil temporel de variations de concentration du chromophore  $n$  au profil théorique.

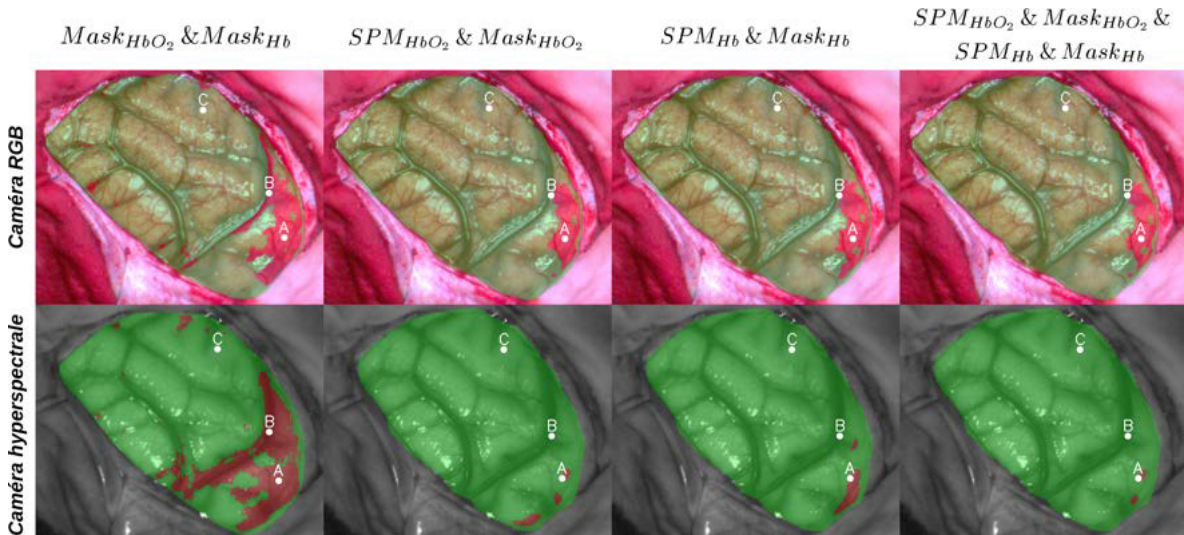


FIGURE 10.7 – Cartographies d'activation obtenues avec la caméra RGB et la caméra hyperspectrale pour le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel, voir paragraphe 8.1.2.3. Les pixels rouges désignent les zones corticales activées et les pixels verts les zones corticales non activées.

Pour la caméra RGB, les pixels définis activés avec le test de l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} & Mask_{Hb}$  s'étendent du vaisseau sanguin en dessous du point A jusqu'au point B. On remarque que le vaisseau sanguin passant par le point B est activé. On remarque que d'autres vaisseaux sanguins sont également définis activés à gauche de l'image. Les cartographies d'activation obtenues avec les tests des hypothèses statistiques  $Mask_{HbO_2} & SPM_{HbO_2}$  et  $Mask_{Hb} & SPM_{Hb}$  sont quasiment identiques. Les pixels qui s'étendent des petits vaisseaux sanguins entourant la zone motrice

A jusqu'au point B sont définis activés. On remarque tout de même que la zone définie activée avec le test de l'hypothèse  $Mask_{Hb} \& SPM_{Hb}$  est légèrement plus étendue que celle obtenue avec le test de l'hypothèse  $Mask_{HbO_2} \& SPM_{HbO_2}$ .

Pour la caméra hyperspectrale, lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} \& Mask_{Hb}$  est considérée, les pixels qui s'étendent du bas de l'image jusqu'au point B en passant par le point A sont définis activés. On remarque que le vaisseau sanguin passant par le point B est défini activé ainsi que quelques pixels au-dessus du point C. Lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} \& SPM_{HbO_2}$  est considérée, quelques pixels situés au niveau de la zone motrice A et de part et d'autre du gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point A sont définis activés. Lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{Hb} \& SPM_{Hb}$  est considérée, un groupement de pixels s'étendant de la zone motrice A jusqu'au gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point A et quelques pixels situés à droite du point B sont définis activés. Lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} \& SPM_{HbO_2} \& Mask_{Hb} \& SPM_{Hb}$  est considérée, la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses  $Mask_{HbO_2} \& SPM_{HbO_2}$  et  $Mask_{Hb} \& SPM_{Hb}$ . L'hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques  $Mask_{HbO_2} \& SPM_{HbO_2}$  ou  $Mask_{Hb} \& SPM_{Hb}$  sont considérées. Pour cette cartographie, quelques pixels situés au niveau de la zone motrice A et en dessous du gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point sont définis activés.

Pour les deux caméras et pour chaque test d'hypothèse statistique, les pixels proches de la zone motrice A sont définis activés. Lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} \& Mask_{Hb}$  est considérée, la zone définie activée avec la caméra hyperspectrale est plus étendue que celle obtenue avec la caméra RGB. Cette différence de détection peut être expliquée par des mesures de variation de concentration (en valeurs absolues) plus importante pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB, voir tableau 10.1. On retrouve également cette observation sur les données simulées dans le paragraphe 9.4.1. On remarque que lorsque le modèle linéaire général est utilisé avec la caméra hyperspectrale pour tester la force d'associativité linéaire entre les profils temporels de variations de concentration aux profils théoriques, l'étendue des zones activées est fortement réduite comparée à la zone obtenue avec la caméra RGB. Cette différence peut être expliquée par le niveau de bruit plus important dans la chaîne d'acquisition de la caméra hyperspectrale que dans celle de la caméra RGB. En effet, on a pu voir dans les paragraphes 10.1.1 et 10.1.2 que les écarts types des valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  (avec  $n : HbO_2$  et  $Hb$ ) calculés sur la surface des points d'intérêt A, B et C sont plus importants pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB. Cette différence peut également être expliquée par des valeurs du coefficient de corrélation de Pearson moins importantes pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB, voir tableau 10.1. Cette observation se retrouve également sur les données simulées dans le paragraphe 9.4.1. Comme le modèle linéaire général teste la force d'associativité linéaire entre chaque profil temporel mesuré à un profil théorique (voir paragraphe 8.1.2.3), le coefficient de corrélation de Pearson nous offre une indication de la sensibilité du modèle fonctionnel à identifier les zones fonctionnelles. Comme les valeurs du coefficient de corrélation de Pearson mesurées par la caméra hyperspectrale sont moins importantes que celles mesurées par la caméra RGB, il est donc logique que les zones définies activées par le modèle fonctionnel soient moins étendues pour la caméra hyperspectrale que pour la caméra RGB.

## 10.2 Système à trois chromophores

Dans ce paragraphe, la caméra hyperspectrale a été utilisée pour la déconvolution de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  à l'aide d'un système à trois chromophores. La caméra RGB n'a pas été utilisée du fait d'importants crosstalks, voir Fig. 9.11.

### 10.2.1 Variations de concentration moyennées pendant la période de stimulation

Sur la Fig. 10.8, les cartographies de variations de concentration en  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  mesurées par la hyperspectrale (voir Eq. (8.4)) sont représentées. Les variations de concentration sont moyennées pendant les périodes de stimulation. La barre de couleur indique la plage de variation des valeurs de  $\overline{\Delta C_n^i}$ , voir Eq. (8.4), avec  $n$  le chromophore considéré ( $HbO_2$ ,  $Hb$  ou  $oxCCO$ ) et  $i$  l'indice de la période de stimulation.

Pour chaque période de stimulation  $i$ , les plus fortes valeurs de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}^i}$  et  $\overline{\Delta C_{Hb}^i}$  (en valeurs absolues) se situent au niveau de la zone motrice A et du gros vaisseau sanguin passant par le point B. On remarque également de fortes valeurs au niveau des plus petits vaisseaux sanguins entourant la zone motrice A et au niveau des gros vaisseaux sanguins en haut et à gauche de l'image. Les plus faibles valeurs se situent au niveau de la matière grise non activée (matière grise en dehors de la zone identifiée par le neurochirurgien : point A). Pour chaque période de stimulation  $i$ , les plus fortes valeurs de  $\overline{\Delta C_{oxCCO}^i}$  se situent au niveau de la zone motrice A, à côté du gros vaisseau sanguin passant par le point B et sur le gros vaisseau enfoui en dessous du point A. Comme les vaisseaux sanguins ne contiennent que du sang, il est donc normal d'y mesurer de faibles valeurs de  $\overline{\Delta C_{oxCCO}^i}$ . Cette valeur n'est cependant pas nulle du fait de la faible absorption de la lumière infrarouge par l'hémoglobine. La lumière captée par la caméra hyperspectrale sera ainsi impactée par la matière grise entourant le vaisseau sanguin. Ainsi au niveau des vaisseaux sanguins, les valeurs de  $\overline{\Delta C_{oxCCO}^i}$  seront fortement erronées. Ce phénomène a également été observé sur les simulations réalisées dans le paragraphe 7.5.2. Pour chaque chromophore  $n$ , les valeurs mesurées sont plus importantes pour la première période de stimulation que pour la deuxième. Ceci est peut-être dû à la répétition d'une période de stimulation qui entraîne un import moins important en oxygène à la zone fonctionnelle.

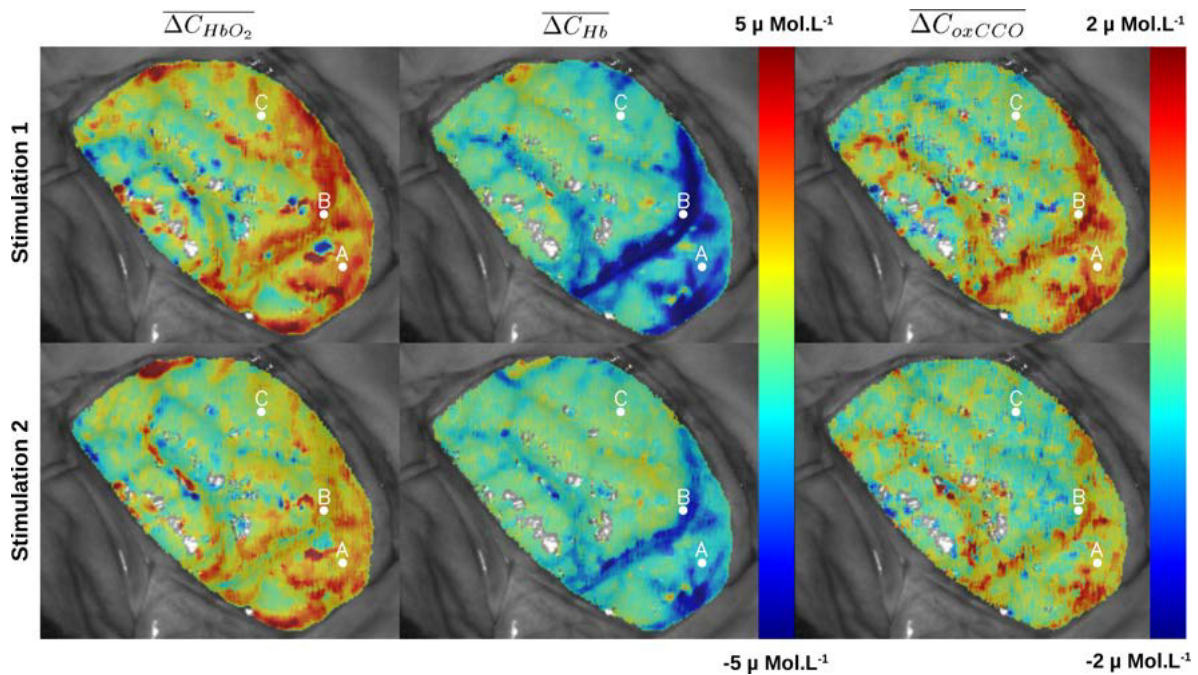


FIGURE 10.8 – Cartographies des variations de concentration en  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $oxCCO$  mesurées par la caméra hyperspectrale (voir Eq. (8.4)). Les variations de concentration sont moyennées pendant les périodes de stimulation. La barre de couleur représente la plage de variation des valeurs en  $\mu Mol.L^{-1}$ . Trois points d'intérêt sont indiqués en blanc.

Pour chaque période de stimulation  $i$ , les valeurs de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  moyennées sur la surface des trois points d'intérêt (voir tableau 10.2) sont plus faibles que celles mesurées avec le système à deux chromophores (voir tableau 10.1). Les valeurs de  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  moyennées sur la surface des trois points d'intérêt (voir tableau 10.2) sont plus fortes (en valeurs absolues) que celles mesurées avec le système à deux chromophores (voir tableau 10.1). Cette observation est en accord avec les résultats obtenus au paragraphe 9.4.2. En effet, pour le système à deux chromophores, les valeurs simulées de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  sont sur-estimées de 13.1% alors que pour le système à trois chromophores, les valeurs simulées de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  sont sous-estimées de 1.9%. Pour le système à deux chromophores, les valeurs simulées de  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  sont sous-estimées de 17.3% alors que pour le système à trois chromophores, les valeurs simulées de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  sont sur-estimées de 4.8%. Les valeurs de  $\mu(\overline{\Delta C_{oxCCO}})$  sont en moyenne 3.45 fois plus faibles que les valeurs de  $\mu(\overline{\Delta C_{HbO_2}})$  et 2.93 fois plus faibles que les valeurs de  $\mu(\overline{\Delta C_{Hb}})$  (en valeurs absolues). Les valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  quantifiées avec le système à trois chromophores sont du même ordre de grandeur que celles retrouvées dans la littérature scientifique [166].

Dans le tableau 10.2, les écarts types des valeurs de  $\overline{\Delta C_n^i}$  mesurées sur la surface des points d'intérêt sont très importants. Certaines valeurs d'écart type sont d'ailleurs supérieures à la valeur absolue des moyennes. Ce bruit très présent dans les mesures de variations de concentration est également observable sur les valeurs simulées au paragraphe 9.4.2. Pour chaque point et chaque période de stimulation  $i$ , les écarts type mesurés sont plus importants pour  $HbO_2$  que pour  $Hb$  et  $oxCCO$ . Pour les trois chromophores, les écarts types sont plus importants pour la deuxième période de stimulation que pour la première période. Pour chaque chromophore, les écarts types les plus importants sont relevés au niveau du point B (vaisseau sanguin). Les écarts types mesurés au niveau des points A et C (matière grise activée et non activée) sont du même ordre de grandeur. Ceci indique la forte contribution du vaisseau sanguin pour l'apport en oxygène au tissu environnant.

## 10.2.2 Suivi temporel

Sur la Fig. 10.9, les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  mesurés par la caméra hyperspectrale au niveau des trois points d'intérêt A, B, C sont affichés. Sur cette figure, les profils de variations de concentration théoriques de  $HbO_2$  et  $Hb$  sont tracés en violet. Le profil théorique de  $\Delta C_{oxCCO}$  n'a pas été tracé sur la Fig. 10.9 et les coefficients de corrélation de Pearson n'ont pas été calculés entre les profils de variations de concentration de  $oxCCO$  mesurés et théoriques (voir tableau 10.2). En effet, nous avons montré dans le paragraphe 9.4.2 que le coefficient de corrélation de Pearson n'est pas une métrique adaptée pour le suivi de la métabolique cérébrale du fait d'un faible rapport signal à bruit de la chaîne d'acquisition hyperspectrale. Cette métrique pourrait être utilisée à condition de limiter le bruit dans nos acquisitions. Les courbes affichées représentent les profils temporels moyennés sur la surface du point d'intérêt. Quatre temps d'intérêt sont indiqués par des lignes verticales en pointillés. Ces quatre temps d'intérêt ont été respectivement relevés pendant la période de repos 1, la période de stimulation 1, la période de repos 2 et la période de stimulation 2. Pour chaque temps d'intérêt  $t$ , des cartographies de variations de concentration  $\Delta C_{HbO_2}(t)$  sont représentées en haut de la figure, celles de  $\Delta C_{Hb}(t)$  sont représentées en bas de la figure et celles de  $\Delta C_{oxCCO}(t)$  sont représentées à droite de la figure. Sur ces cartographies, les barres de couleur indiquent la plage de variation des valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$ .

Le profil temporel de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesuré au niveau du point A est corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.53$ ). Pour la première période de repos, les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  oscillent autour de  $0\mu Mol.L^{-1}$ . Ces valeurs augmentent avec la première période de stimulation pour atteindre  $3.72\mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 48.1s$  puis chutent avec la deuxième période de repos pour atteindre  $0.17\mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 64s$ . La deuxième période de stimulation entraîne une augmentation des valeurs jusqu'à  $2.28\mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 78.2s$  pour ensuite rechuter à  $0\mu Mol.L^{-1}$  à la fin de l'acquisition (période de repos). Le profil temporel de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesuré au niveau du point B n'est pas corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.11$ ). On remarque tout de même une augmentation des valeurs introduite par la première période de stimulation. Le profil temporel de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesuré au niveau du point C n'est pas corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{HbO_2}) = 0.11$ ). Les valeurs oscillent

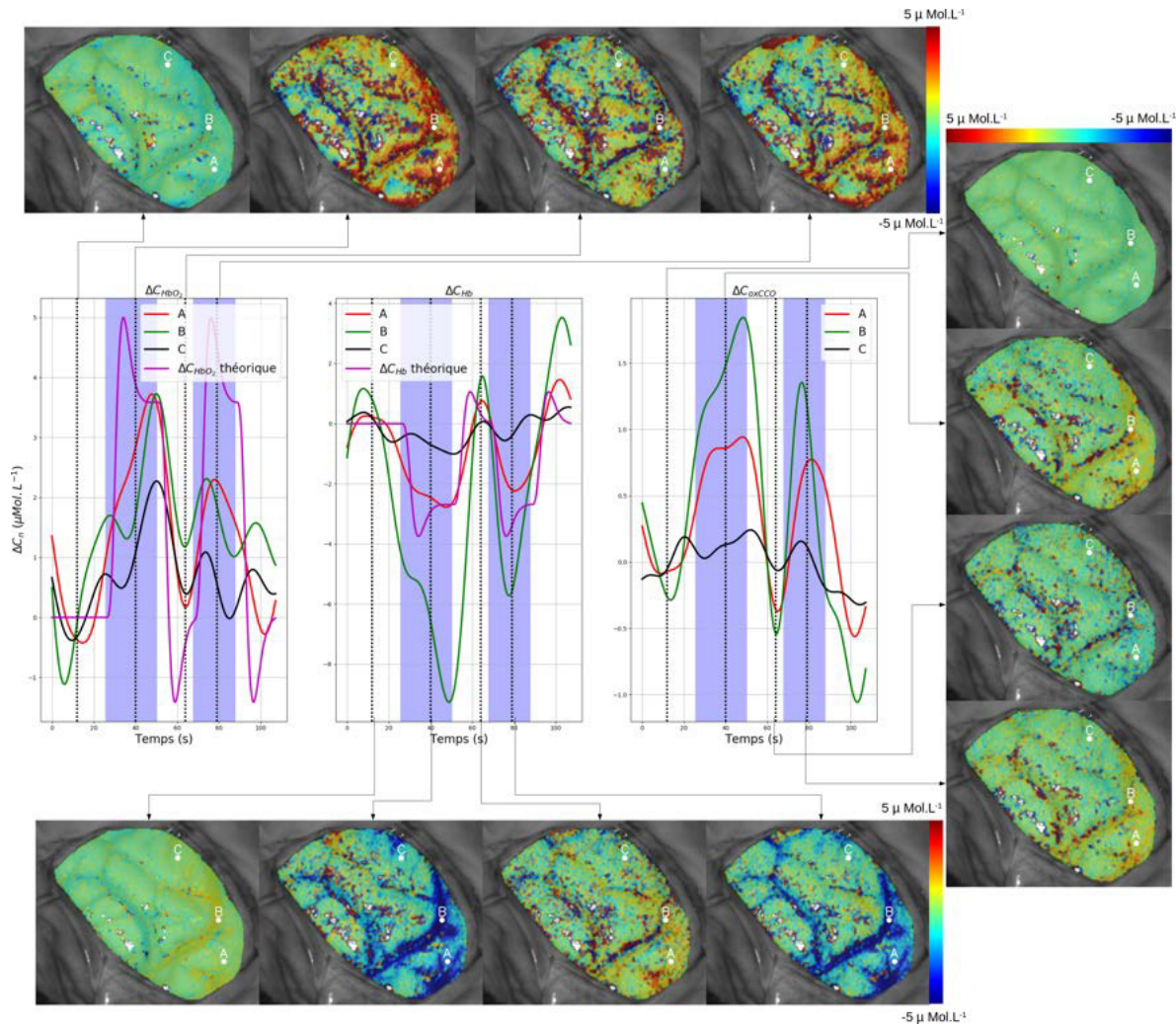


FIGURE 10.9 – Profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  mesurés par la caméra hyperspectrale au niveau des trois points d'intérêt A, B et C représentés en blanc sur les images (les courbes sont moyennées sur la surface de chaque point). Les rectangles bleus indiquent les périodes de stimulation du patient. Les images au-dessus de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes en pointillés. Les images en dessous de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{Hb}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes verticales en pointillés. Les images à droite de la figure représentent les cartographies de  $\Delta C_{oxCCO}$  mesurées aux quatre instants identifiés par les lignes verticales en pointillés.

autour de  $0 \mu Mol.L^{-1}$  pendant l'acquisition. On remarque tout de même une augmentation des valeurs introduite par la première période de stimulation.

Le profil temporel de  $\Delta C_{Hb}$  mesuré au niveau du point A est fortement corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{Hb}) = 0.70$ ). Pour la première période de repos, les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  oscillent autour de  $0 \mu Mol.L^{-1}$ . Ces valeurs diminuent avec la première période de stimulation pour atteindre  $-2.81 \mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 47.2s$  puis augmentent avec la deuxième période de repos pour atteindre  $0.7 \mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 64s$ . La deuxième période de stimulation entraîne une diminution des valeurs jusqu'à  $-2.25 \mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 80s$  pour ensuite rechuter à  $0 \mu Mol.L^{-1}$  à la fin de l'acquisition (période de repos). Le profil temporel de  $\Delta C_{Hb}$  mesuré au niveau du point B est également corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{Hb}) = 0.70$ ). L'allure de ce profil temporel est semblable à celle du point A



avec une amplitude du signal environ trois fois plus importante. Le profil temporel de  $\Delta C_{Hb}$  mesuré au niveau du point C n'est pas corrélé avec le profil temporel théorique ( $\mu(r_{Hb}) = 0.16$ ). Les valeurs oscillent autour de  $0\mu Mol.L^{-1}$  pendant l'acquisition. On remarque tout de même une diminution des valeurs introduite par la première période de stimulation.

Pour la première période de repos, les valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  mesurées au niveau du point A oscillent autour de  $0\mu Mol.L^{-1}$ . Ces valeurs augmentent avec la première période de stimulation pour atteindre  $0.94\mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 47.8s$  puis diminuent avec la deuxième période de repos pour atteindre  $-0.36\mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 64s$ . La deuxième période de stimulation entraîne une augmentation des valeurs jusqu'à  $0.77\mu Mol.L^{-1}$  à  $t = 81s$  pour ensuite rechuter à  $0\mu Mol.L^{-1}$  à la fin de l'acquisition (période de repos). L'allure du profil temporel de  $\Delta C_{oxCCO}$  mesuré au niveau du point B est semblable à celle du point A avec une amplitude du signal environ 1.8 fois plus importante. Les valeurs du profil temporel de  $\Delta C_{oxCCO}$  mesurées au niveau du point C oscillent autour de  $0\mu Mol.L^{-1}$  pendant l'acquisition.

Dans le tableau 10.2, on remarque que les valeurs moyennes des coefficients de corrélation de Pearson mesurées au niveau des trois points d'intérêt sont plus faibles que celles mesurées pour le système à deux chromophores (voir tableau 10.1). Cette différence peut être expliquée par l'introduction du spectre d'absorptivité molaire de  $oxCCO$  dans le système à trois chromophores pour l'explication des variations de l'absorbance mesurées par la caméra hyperspectrale. Bien que la configuration spectrale utilisée (voir Fig 9.4) permet de limiter les crosstalks entre chaque chromophore, nous avons pu voir que l'utilisation d'un système à trois chromophores provoque une diminution des valeurs du coefficient de corrélation de Pearson. Ces résultats apparaissent dans les tableaux 9.2 et 9.4 obtenus à l'aide de simulations Monte Carlo au chapitre 9. On remarque des différences notables sur les écarts types des coefficients de corrélation mesurés sur la surface des points d'intérêt. Pour  $HbO_2$  et  $Hb$ , les écarts types les plus forts et les plus faibles sont mesurés au niveau du point B ( $\sigma(r_{HbO_2}) = 0.38$  et  $\sigma(r_{Hb}) = 0.08$ ). Pour les autres points, les écarts types mesurés sont du même ordre de grandeur que ceux mesurés pour le système à deux chromophores (voir tableau 10.1).

Les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  sont tracées pour les quatre temps d'intérêt indiqués par les lignes verticales en pointillés et sont respectivement positionnées en haut, en bas et à droite de la figure. Pour le premier temps d'intérêt (première période de repos), les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  sont en moyennes nulles pour chaque pixel de la caméra. On remarque cependant de plus fortes valeurs (en valeurs absolues) de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  au niveau des gros vaisseaux sanguins et des petits vaisseaux entourant la zone motrice. Pour le deuxième temps d'intérêt (première période de stimulation), les valeurs les plus élevées de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  (positives pour  $\Delta C_{HbO_2}$  et négatives pour  $\Delta C_{Hb}$ ) se situent au niveau de la zone motrice (point A) et au niveau des petits et gros vaisseaux sanguins entourant cette zone motrice. On retrouve également de fortes valeurs au niveau du gros vaisseau sanguin situé en haut au centre de l'image et à gauche de l'image. Les valeurs les plus élevées de  $\Delta C_{oxCCO}$  se situent au niveau de la zone motrice (point A) et au niveau et à côté des gros vaisseaux sanguins. Pour le troisième temps d'intérêt (deuxième période de repos), les valeurs mesurées au niveau du point A sont quasiment nulles. On peut tout de même remarquer que le signe de ces valeurs est inversé par rapport aux valeurs calculées pendant les périodes d'activation : les valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$  sont négatives et celles de  $\Delta C_{Hb}$  sont positives. De fortes valeurs (en valeurs absolues) peuvent être observées au niveau des gros vaisseaux sanguins. Pour le quatrième temps d'intérêt (deuxième période de stimulation), des cartographies similaires à celles calculées pour la première période de stimulation sont obtenues. On remarque que les cartographies de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  obtenues avec ce système à trois chromophores sont beaucoup plus bruitées que les cartographies calculées avec le système à deux chromophores (voir Fig. 10.3). Cette observation est en accord avec les résultats obtenus au chapitre 9.

TABLE 10.2 – Valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$  et  $r_n$  mesurées au niveau des points d'intérêt A, B et C par la caméra hyperspectrale ( $n$  désigne  $HbO_2$ ,  $Hb$  ou  $oxCCO$ ). Les symboles  $\mu$  et  $\sigma$  font référence à la valeur moyenne et à l'écart type mesurés sur la surface d'un point d'intérêt.

	A	B	C
$r_{HbO_2} (\mu \pm \sigma)$	$0.53 \pm 0.20$	$0.11 \pm 0.38$	$0.11 \pm 0.25$
$r_{Hb} (\mu \pm \sigma)$	$0.70 \pm 0.13$	$0.70 \pm 0.08$	$0.16 \pm 0.27$
$\Delta C_{HbO_2}^1 (\mu \pm \sigma)$	$2.59 \pm 1.11$	$2.09 \pm 2.22$	$1.13 \pm 1.07$
$\Delta C_{HbO_2}^2 (\mu \pm \sigma)$	$1.82 \pm 1.74$	$1.74 \pm 3$	$0.56 \pm 1.43$
$\Delta C_{Hb}^1 (\mu \pm \sigma)$	$-2.32 \pm 0.83$	$-5.55 \pm 1.44$	$-0.63 \pm 1.06$
$\Delta C_{Hb}^2 (\mu \pm \sigma)$	$-1.51 \pm 1.27$	$-3.60 \pm 1.60$	$-0.21 \pm 1.12$
$\Delta C_{oxCCO}^1 (\mu \pm \sigma)$	$0.81 \pm 0.67$	$1.42 \pm 1.14$	$0.11 \pm 0.88$
$\Delta C_{oxCCO}^2 (\mu \pm \sigma)$	$0.49 \pm 1.09$	$0.66 \pm 1.75$	$0.03 \pm 0.93$

### 10.2.3 Identification des zones fonctionnelles

#### 10.2.3.1 Corrélation

Sur la Fig. 10.10, les cartographies des coefficients de corrélation de Pearson calculées entre les profils de variation de concentration de  $HbO_2$  et  $Hb$  et leurs profils théoriques sont représentées. Pour chaque chromophore, les plus fortes valeurs du coefficient de corrélation se situent au niveau de la zone motrice (point A) et au niveau du gros vaisseau sanguin passant par le point B. Le vaisseau sanguin passant par le point B établit une limite entre les zones fortement corrélées (en dessous du vaisseau) à celles moins fortement corrélées (au-dessus du vaisseau). Sur la cartographie  $r_{Hb}$ , on retrouve également de fortes valeurs au niveau du gros vaisseau sanguin situé à gauche de l'image et au-dessus du point C.

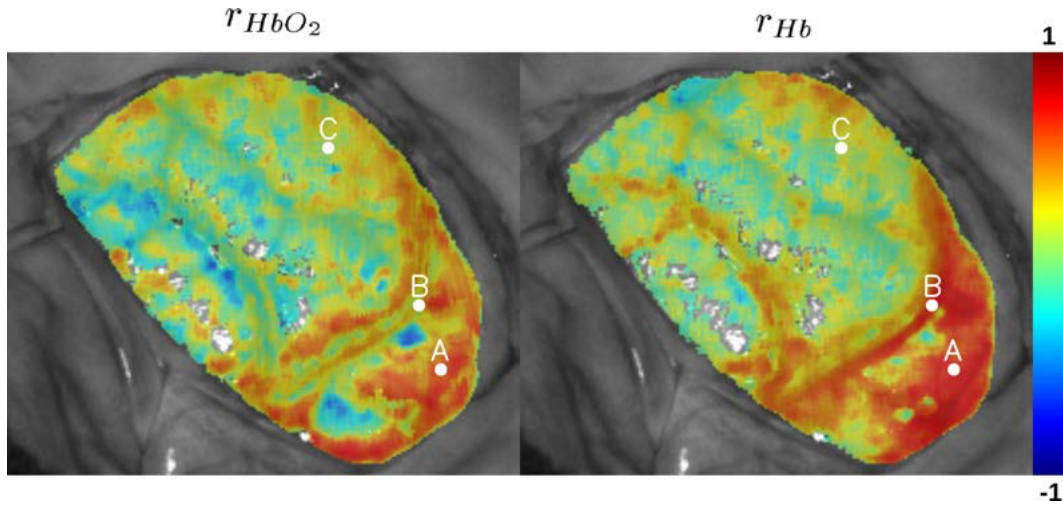


FIGURE 10.10 – Cartographies des coefficients de corrélation de Pearson ( $r$ ) calculées entre les profils de variations de concentration ( $HbO_2$  et  $Hb$ ) et la réponse hémodynamique théorique. La plage de couleur indique la plage de variation de  $r_{HbO_2}$  et  $r_{Hb}$ .

#### 10.2.3.2 Modèles fonctionnels

Sur les Figs. 10.11 et 10.12, les cartographies obtenues après application des modèles fonctionnels par groupement de pixels avec zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.1), sans

zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.2) et le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel (voir paragraphe 8.1.2.3) sont représentées. Ces cartographies permettent l'identification binaire des zones corticales activées (en rouge) et non activées (en vert) par groupement de pixels (pour les modèles fonctionnels avec et sans zones de référence) ou par pixel. Les colonnes **HbO<sub>2</sub>**, **Hb**, **oxCCO**, **HbO<sub>2</sub> et Hb** et **HbO<sub>2</sub>, Hb et oxCCO** désignent les hypothèses statistiques utilisées. La colonne **HbO<sub>2</sub>** (respectivement **Hb**) indique que seules les variations de concentration en *HbO<sub>2</sub>* (respectivement *Hb*) sont considérées. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.11) est utilisée. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.17) est utilisée et pour le modèle à l'échelle du pixel, l'Eq. (8.22) est utilisée. La colonne **oxCCO** indique que seules les variations de concentration en *oxCCO* sont considérées. Dans le paragraphe 9.4.2, nous avons vu que le coefficient de corrélation de Pearson n'est pas une métrique adaptée pour le suivi de la métabolique cérébrale du fait d'un faible rapport signal à bruit de la chaîne d'acquisition hyperspectrale. Ainsi, les hypothèses statistiques rattachées à la colonne **oxCCO** ne reposeront que sur des comparaisons de variations de concentration et non sur des tests d'associativité linéaire entre un profil mesuré et théorique. La colonne **HbO<sub>2</sub> et Hb** indique que les variations de concentration en *HbO<sub>2</sub>* et *Hb* sont considérées. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.10) est utilisée. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.16) est utilisée et pour le modèle à l'échelle du pixel, l'Eq. (8.21) est utilisée. La colonne **HbO<sub>2</sub>, Hb et oxCCO** indique que les variations de concentration en *HbO<sub>2</sub>*, *Hb* et *oxCCO* sont considérées. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.9) est utilisée. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence, l'hypothèse statistique définie par l'Eq. (8.15) est utilisée et pour le modèle à l'échelle du pixel, l'Eq. (8.20) est utilisée.

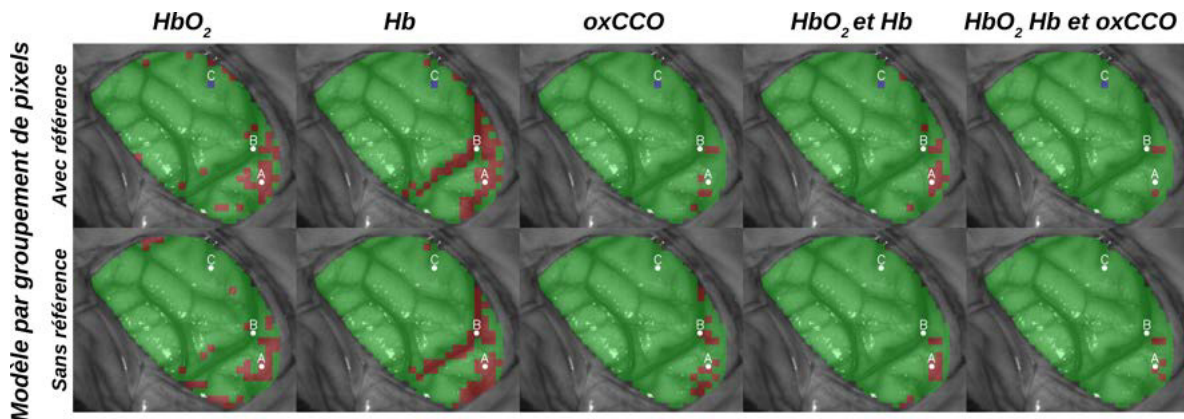


FIGURE 10.11 – Cartographies d'activation obtenues avec la caméra hyperspectrale pour le système à trois chromophores. Les modèles fonctionnels par groupement de pixels avec zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.1) et sans zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.2) sont représentés. Les carrés rouges désignent les zones corticales activées et les carrés verts les zones corticales non activées. Le carré bleu désigne la zone de référence utilisée dans le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence.

Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2.1), lorsque seule l'hémoglobine oxygénée (**HbO<sub>2</sub>**) est considérée, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, à droite du point B, en dessous du gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point A, à gauche du gros vaisseau sanguin passant par B et quelques zones au-dessus du point C sont définies activées. Lorsque seule l'hémoglobine désoxygénée (**Hb**) est considérée, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, le long du gros vaisseau sanguin passant par le point B et quelques zones au-dessus du point C sont définies activées. Lorsque seul le cytochrome-c-oxidase (**oxCCO**) est considéré, quelques zones statistiques situées autour de



la zone motrice A, à droite et au-dessus du point B sont définies activées. Lorsque l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée sont considérées (**HbO<sub>2</sub>** et **Hb**), la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses **HbO<sub>2</sub>** et **Hb**. L'hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques *HbO<sub>2</sub>* ou *Hb* sont considérées. Pour cette cartographie, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A et à droite du point B sont définies activées. Lorsque l'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et le cytochrome-c-oxidase sont considérés (**HbO<sub>2</sub>**, **Hb** et **oxCCO**), la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses **HbO<sub>2</sub>**, **Hb** et **oxCCO**. L'hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques *HbO<sub>2</sub>* ou *Hb* ou *oxCCO* sont considérées. Pour cette cartographie, les zones statistiques situées en dessous de la zone motrice A et à droite du point B sont définies activées.

Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence (voir paragraphe 8.1.2.2), lorsque seule l'hémoglobine oxygénée (**HbO<sub>2</sub>**) est considérée, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, à droite du point B, en dessous du gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point A, à gauche du gros vaisseau sanguin passant par B et quelques zones à gauche du point C sont définies activées. Lorsque seule l'hémoglobine désoxygénée (**Hb**) est considérée, les zones statistiques situées à partir de la zone motrice A jusqu'au gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous de ce point sont définis activés. On retrouve également des zones statistiques activées le long du gros vaisseau sanguin passant par le point B et au-dessus du point C. Lorsque seul le cytochrome-c-oxidase (**oxCCO**) est considéré, quelques zones statistiques situées autour de la zone motrice A et droite et au-dessus du point B sont définies activées. Lorsque l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée sont considérées (**HbO<sub>2</sub>** et **Hb**), la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses **HbO<sub>2</sub>** et **Hb**. L'hypothèse statistique étant plus restrictive, les zones statistiques définies activées sont donc moins étendues que lorsque seules les hypothèses statistiques *HbO<sub>2</sub>* ou *Hb* sont considérées. Pour cette cartographie, les zones statistiques situées au niveau de la zone motrice A, à droite du point B et en dessous du gros vaisseau sanguin enfoui situé en dessous du point A sont définies activées. Lorsque l'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et le cytochrome-c-oxidase sont considérés (**HbO<sub>2</sub>**, **Hb** et **oxCCO**), la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique" entre les cartographies obtenues pour les tests des hypothèses **HbO<sub>2</sub>**, **Hb** et **oxCCO**. Les zones statistiques situées sur et à droite de la zone motrice A et à droite du point B sont définies activées. Il est intéressant de remarquer que les zones statistiques définies activées sont sensiblement les mêmes pour les deux modèles fonctionnels par groupement de pixels.

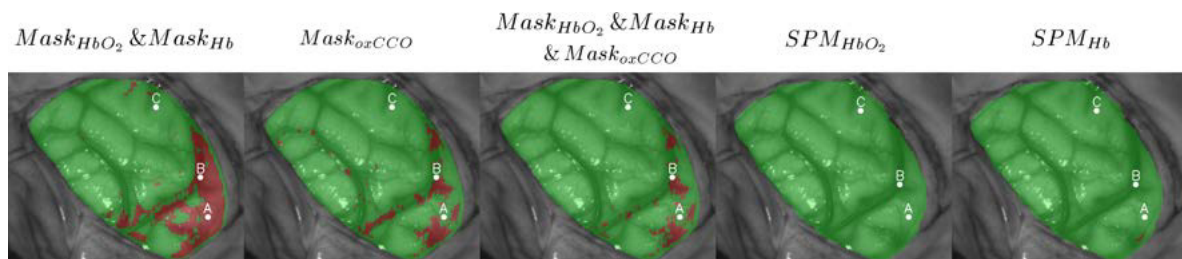


FIGURE 10.12 – Cartographies d'activation obtenues avec la caméra hyperspectrale pour le système à trois chromophores. Le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel (voir paragraphe 8.1.2.3) est représenté. Les pixels rouges désignent les zones corticales activées et les pixels verts les zones corticales non activées.

Pour le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel (voir paragraphe 8.1.2.3 et Fig. 10.12), lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} \& Mask_{Hb}$  est considérée, les pixels qui s'étendent à partir du bas

de l'image jusqu'au point B en passant par le point A sont définis activés. On remarque que le vaisseau sanguin passant par le point B est défini activé ainsi que quelques pixels au-dessus du point C. Lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{oxCCO}$  est considérée, les pixels situés sur le gros vaisseau sanguin enfoui en dessous du point A sont définis activés. On remarque également qu'une zone est définie activée en dessous du point B et sur le gros vaisseau sanguin passant par le point B. Lorsque l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2} \& Mask_{Hb} \& Mask_{oxCCO}$  est considérée, la cartographie d'activation est obtenue par opération de "et logique". L'étendue de la zone activée est quasiment identique à celle obtenue avec l'hypothèse statistique  $Mask_{oxCCO}$ . Lorsque l'hypothèse statistique  $SPM_{HbO_2}$  est considérée, aucun pixel n'est défini activé. Ceci signifie que pour chaque pixel, la force d'associativité linéaire entre les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  mesurés et théoriques n'est pas suffisamment importante, voir Fig. 10.10. Lorsque l'hypothèse statistique  $SPM_{Hb}$  est considérée, quelques pixels situés sur le petit vaisseau sanguin en dessous du point A sont définis activés.

On peut voir qu'une augmentation du bruit dans les mesures (augmentation des valeurs d'écart type des coefficients de corrélation) et d'une baisse du coefficient de corrélation (les valeurs du coefficient de corrélation sont en moyenne plus faibles pour le système à trois chromophores (voir tableau 10.2) que pour le système à deux chromophores (voir tableau 10.1)) ne permettent pas une identification des zones fonctionnelles à l'échelle du pixel basé le modèle linéaire général avec le système à trois chromophores. Pour les modèles fonctionnels par groupement de pixels, la considération de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale dans nos tests statistiques permettent une définition beaucoup plus précise des zones fonctionnelles par rapport à une identification reposant uniquement sur l'hémodynamique cérébrale. En considérant le cytochrome-c-oxidase, on remarque par exemple que les zones statistiques situées en dessous du gros vaisseau enfoui positionné sous le point A ne sont plus définies activées.

Les tests statistiques utilisés pour le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel sont beaucoup plus restrictifs que ceux utilisés pour les modèles fonctionnels par groupement de pixels. En se concentrant sur les hypothèses axées sur la force d'associativité du signal mesuré au signal théorique (les tests sur les valeurs des variations de concentration ne posent pas de problème ici), le modèle à l'échelle du pixel utilise le modèle linéaire général pour la définition d'une cartographie de statistique  $t$  qui est ensuite seuillée à l'aide de la théorie de champs aléatoires Gaussiens. Cette méthode permet ainsi d'isoler les pixels dont les profils temporels de variations de concentration sont les plus corrélés avec la réponse hémodynamique. Comme le système à trois chromophores introduit une baisse du coefficient de corrélation, les pixels corrélés ne sont donc plus détectés. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone de référence, les valeurs du coefficient de corrélation moyennées sur la surface d'une zone statistique (calculées pour  $HbO_2$  et  $Hb$ ) sont comparées à celles moyennées sur la surface de référence (on teste si la moyenne mesurée sur la surface de la zone statistique est supérieure à celle mesurée sur la zone de référence, voir paragraphe 8.1.2.2.1). Comme ces valeurs de référence sont proches de 0, les zones statistiques situées au niveau de la zone fonctionnelle peuvent ainsi être identifiées même si le coefficient de corrélation est en moyenne faible. Pour le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence, les valeurs du coefficient de corrélation moyennées sur la surface d'une zone statistique (calculées pour  $HbO_2$  et  $Hb$ ) sont comparées à une valeur de référence : 0 (on teste si la moyenne mesurée sur la surface de la zone statistique est supérieure à 0, voir paragraphe 8.1.2.2.2).

Bien que le modèle linéaire général apparaît comme un modèle élégant du fait d'une identification à l'échelle du pixel utilisant le standard d'identification de l'IRMF, ce modèle est très restrictif et n'est pas utilisable avec le système à trois chromophores. L'alternative la plus robuste semble être le modèle par groupement de pixels sans zone de référence, qui permet une identification automatique des zones fonctionnelles (sans avoir besoin de la stimulation électrique). Le modèle fonctionnel à l'échelle du pixel peut cependant être utilisé à condition de ne tester que les valeurs des variations de concentration moyennées sur les périodes de stimulation pour chaque chromophore. Une autre solution est d'utiliser une caméra hyperspectrale à faible bruit. Pour cela, la solution optimale serait d'utiliser un dispositif hyper ou multispectral à balayage spectral, voir paragraphe 1.3.2. Ce type de dispositif semble d'ailleurs devenir un standard dans les groupes de recherche en neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle [86, 167, 159]. Un tel dispositif pourrait être facilement implémenté car l'architecture

logicielle a déjà été développée pour l'application préclinique de cette thèse, voir paragraphe 5.2. En revanche, ce type de dispositif est plus compliqué à mettre en place au bloc opératoire que le système utilisé actuellement (voir paragraphe 5.1). De plus, la méthode d'acquisition par balayage spectral limite le nombre de bandes spectrales utilisées pour une acquisition à une cadence vidéo. La méthode présentée au chapitre 9 pourrait cependant être utilisée pour la définition des bandes spectrales d'illumination idéales pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale. Pour finir, une acquisition par balayage spectral permettrait également la détection de tumeurs avec l'acquisition de signal de fluorescence [159]. Outre le dispositif d'acquisition, les modèles fonctionnels peuvent également être améliorés sur plusieurs points. Premièrement, les réponses hémodynamiques et métaboliques cérébrales à un stimulus impulsionnel doivent être mesurées avec notre dispositif, et ceci pour les différentes régions du cerveau (vaisseaux sanguins superficiels et enfouis et matière grise). L'estimation du chemin optique à l'échelle du pixel peut également être améliorée notamment avec l'utilisation du logiciel *MMC* [164] permettant une simulation de la propagation de la lumière dans un volume défini à partir de l'image du cerveau du patient.

### 10.3 Synthèse

Dans ce chapitre, les résultats des modèles fonctionnels ont été obtenus à la suite de l'acquisition d'images couleurs et hyperspectrales du cortex du patient 3 (voir tableau 3.2). Les modèles fonctionnels ont également été appliqués sur quatre autres vidéos acquises pour deux autres patients, voir 3.2. Les cartographies d'activation obtenues avec la caméra RGB et la caméra hyperspectrale pour les vidéos de 1 à 4 sont données dans l'annexe B. Les résultats de la détection des zones fonctionnelles des trois patients de cette étude avec la caméra RGB sont résumés dans le tableau 10.3.

TABLE 10.3 – Synthèse de détection des zones fonctionnelles avec la caméra RGB. Les lettres *M* et *S* désignent respectivement les zones motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique.

Patient	Vidéo	Zone	Modèles par groupement de pixels		Modèle à l'échelle du pixel		
			avec référence	sans référence	$Mask_{HbO_2}$ & $Mask_{Hb}$	$SPM_{HbO_2}$ & $SPM_{Hb}$	
1	1	<i>M</i>	✓	✓	✓	✗	
		<i>S</i>	✓	✓	✓	✗	
2	2	<i>M</i>	✓	✓	✓	✗	
		<i>S</i> <sub>1</sub>	✓	✓	✓	✗	
		<i>S</i> <sub>2</sub>	✓	✓	✓	✗	
		<i>S</i> <sub>3</sub>	✓	✓	✓	✗	
	3	3	<i>M</i>	✓	✓	✓	✗
			<i>S</i> <sub>1</sub>	✓	✓	✓	✗
			<i>S</i> <sub>2</sub>	✗	✗	✗	✗
4	4	<i>S</i> <sub>3</sub>	✓	✓	✓	✗	
		<i>M</i>	✗	✗	✗	✗	
		<i>S</i> <sub>1</sub>	✓	✓	✓	✗	
		<i>S</i> <sub>2</sub>	✗	✗	✗	✗	
3	5	<i>S</i> <sub>3</sub>	✗	✗	✗	✗	
		<i>M</i>	✓	✓	✓	✓	

Les résultats de la détection des zones fonctionnelles des trois patients de cette étude avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à deux chromophores sont résumés dans le tableau 10.4.

TABLE 10.4 – Synthèse de détection des zones fonctionnelles avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à deux chromophores. Les lettres  $M$  et  $S$  désignent respectivement les zones motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique.

Patient	Vidéo	Zone	Modèles par groupement de pixels		Modèle à l'échelle du pixel	
			avec référence	sans référence	$Mask_{HbO_2}$ & $Mask_{Hb}$	$SPM_{HbO_2}$ & $SPM_{Hb}$
1	1	$M$	✓	✓	✓	✗
		$S$	✓	✓	✓	✗
2	2	$M$	✓	✓	✓	✗
		$S_1$	✓	✓	✓	✗
		$S_2$	✓	✗	✓	✗
		$S_3$	✓	✓	✓	✗
	3	$M$	✓	✓	✓	✗
		$S_1$	✓	✓	✓	✗
		$S_2$	✗	✗	✗	✗
		$S_3$	✓	✓	✓	✗
	4	$M$	✗	✗	✗	✗
		$S_1$	✓	✓	✓	✗
		$S_2$	✗	✗	✗	✗
		$S_3$	✗	✗	✗	✗
3	5	$M$	✓	✓	✓	✓

Les résultats de la détection des zones fonctionnelles des trois patients de cette étude avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à trois chromophores sont résumés dans le tableau 10.5.

TABLE 10.5 – Synthèse de détection des zones fonctionnelles avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à trois chromophores. Les lettres  $M$  et  $S$  désignent respectivement les zones motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique.

Patient	Vidéo	Zone	Modèles par groupement de pixels		Modèle à l'échelle du pixel		
			avec référence	sans référence	$Mask_{HbO_2}$ & $Mask_{Hb}$	$Mask_{oxCCO}$	$SPM_{HbO_2}$ & $SPM_{Hb}$
1	1	$M$	✗	✗	✓	✗	✗
		$S$	✗	✗	✓	✗	✗
2	2	$M$	✗	✓	✓	✓	✗
		$S_1$	✓	✓	✓	✓	✗
		$S_2$	✗	✗	✓	✗	✗
		$S_3$	✗	✗	✓	✗	✗
	3	$M$	✓	✓	✓	✓	✗
		$S_1$	✓	✓	✓	✓	✗
		$S_2$	✗	✗	✓	✓	✗
		$S_3$	✗	✗	✓	✓	✗
	4	$M$	✗	✗	✗	✗	✗
		$S_1$	✓	✓	✓	✓	✗
		$S_2$	✗	✗	✗	✗	✗
		$S_3$	✗	✗	✓	✗	✗
3	5	$M$	✗	✓	✓	✗	✗

Pour rappel, les paradigmes expérimentaux utilisés pour l'acquisition des vidéos de 1 à 4 sont différents de celui utilisé pour l'acquisition de la vidéo 5, voir tableau 3.2. Pour les quatre premières vidéos, une seule période de stimulation a été enregistrée, alors que deux périodes de stimulation ont été exécutées par le patient pour la vidéo 5. Comme on peut l'observer dans les tableaux 10.3 et 10.4, les zones fonctionnelles contrôlées sur les vidéos de 1 à 4 ne sont pas définies activées lorsque l'hypothèse statistique  $SPM_{HbO_2}$  &  $SPM_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel est considérée. En effet, la

force d'associativité linéaire entre les profils temporels mesurés et théoriques n'est pas suffisamment importante pour que l'hypothèse nulle (pas d'activation) associée au modèle linéaire général soit rejetée. On peut également observer cette différence entre les quatre premières vidéos et la vidéo 5 grâce au coefficient de corrélation. Les coefficients de corrélation moyennés sur la surface des zones fonctionnelles activées des vidéos de 1 à 4 sont compris entre 0.4 et 0.6 (voir référence [88]) alors que ceux moyennés sur la surface de la zone fonctionnelle de la vidéo 5 ont des valeurs comprises entre 0.7 et 0.8, voir tableau 10.1. Il est donc légitime de penser que le nombre de périodes de stimulation peut fortement influencer la performance de détection des zones fonctionnelles en se basant sur la mesure de la force d'associativité entre les profils temporels mesurés et théoriques. *Maus et al.* [168] ont proposé une méthode pour la définition d'un paradigme expérimental optimal à utiliser en IRMF, comprenant le nombre de périodes de stimulation et leurs durées. Ces travaux ouvrent une perspective d'amélioration pour la définition de notre paradigme expérimental. En complément, les réponses hémodynamiques et métaboliques du cortex à un stimulus impulsionnel pourraient être mesurées avec nos caméras dans le but d'améliorer la sensibilité de nos modèles basés sur la comparaison statistique de la force d'associativité linéaire entre les profils de variations de concentration mesurés et théoriques.

Pour la vidéo 1, le cortex moteur associé à la main droite du patient 1 a été stimulé pendant une période 30s (ouverture et fermeture de la main droite répétée par le patient, voir tableau 3.2). À la suite de cette procédure, une zone motrice et une zone sensorielle (identifiées par stimulation électrique) ont été identifiées à l'aide des différents modèles fonctionnels. Pour un système de déconvolution à deux chromophores, ces deux zones ont été définies activées avec les modèles par groupement de pixels et l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel avec la caméra RGB (voir tableau 10.3) et la caméra hyperspectrale (voir tableau 10.4). En revanche pour le système de déconvolution à trois chromophores (voir tableau 10.5), seule l'hypothèse statistique  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  permet l'identification de ces zones fonctionnelles. On remarque que l'hypothèse  $Mask_{oxCCO}$  n'est pas acceptée pour ces deux zones (les valeurs de  $\Delta C_{oxCCO}$  moyennées pendant la période de stimulation ne sont pas supérieures à la valeur de référence de façon significative, voir Eq. (8.18)). Ceci explique donc l'échec des modèles A et B pour l'identification de ces deux zones fonctionnelles. En effet pour un système à trois chromophores, les hypothèses statistiques utilisées sont respectivement décrites par les Eqs. (8.9) et (8.15) (considération de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale).

Pour la vidéo 2, le cortex moteur associé à la main gauche du patient 2 a été stimulé pendant une période 30s (ouverture et fermeture de la main droite répétée par le patient, voir tableau 3.2). À la suite de cette procédure, une zone motrice et trois zones sensorielles (identifiées par stimulation électrique) ont été identifiées à l'aide des différents modèles fonctionnels. Pour un système de déconvolution à deux chromophores, ces deux zones ont été définies activées avec les modèles par groupement de pixels et l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel avec la caméra RGB (voir tableau 10.3) et la caméra hyperspectrale (voir tableau 10.4). Cependant la zone sensorielle  $S_2$  n'est pas définie activée par le modèle par groupement de pixels sans zone de référence avec la caméra hyperspectrale. Ceci peut être expliqué par une valeur de  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  (voir Eq. (8.4)) moyennée sur la surface de la zone  $S_2$  (égale à  $-0.46 \mu Mol.L^{-1}$ ) qui est trop faible. En effet, le modèle fonctionnel par groupement de pixels sans zone de référence utilise le T-Test de Welch pour tester si la valeur de  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  moyennée sur la surface de  $S_2$  est plus faible de façon significative ( $pvalue < 0.05/N$ , avec  $N$  le nombre de zones statistiques) que la valeur de référence (ici calculée à  $-0.63 \mu Mol.L^{-1}$ , voir Eq. (8.12)). Comme la valeur mesurée est plus importante que la valeur de référence, la zone n'est pas définie activée. Pour le système de déconvolution à trois chromophores (voir tableau 10.5), seule la zone  $S_1$  est identifiée par le modèle par groupement de pixels avec zone de référence. Les zones  $M$  et  $S_1$  sont identifiées par le modèle par groupement de pixels sans zone de référence. Toutes les zones sont identifiées avec l'utilisation de l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel et les zones  $M$  et  $S_1$  sont identifiées avec l'utilisation de l'hypothèse  $Mask_{oxCCO}$ . Pour un système à trois chromophores, les modèles par groupement de pixels utilisent des hypothèses statistiques prenant en compte l'hémodynamique et la métabolique cérébrale. Comme l'hypothèse  $Mask_{oxCCO}$  est rejetée pour les zones  $S_2$  et  $S_3$ , il est donc logique de ne pas détecter ces zones avec les modèles A et B. La zone  $M$  n'est pas détectée par le modèle fonctionnel par groupement de pixels avec zone

de référence car la valeur de  $\overline{\Delta C_{oxCCO}}$  (voir Eq. (8.4)) moyennée à la surface de la zone  $M$  n'est pas différente de façon significative de la valeur mesurée au niveau de la zone de référence. Cette assertion peut être vérifiée en observant les cartographies d'activation calculées avec le modèle par groupement de pixels avec zone de référence pour la vidéo 2, voir Fig. B.3. Sur cette image, on voit que la zone  $M$  est activée si l'hémodynamique est considérée dans les comparaisons statistiques (cartographie A) et n'est pas activée si l'hémodynamique et la métabolique cérébrale sont considérées (cartographie B).

Pour la vidéo 3, le cortex moteur associé à la main gauche du patient 2 a été stimulé pendant une période 30s (ouverture et fermeture de la main droite répétée par une personne extérieure, voir tableau 3.2). Pour un système de déconvolution à deux chromophores, la zone motrice  $M$  et les zones sensorielles  $S_1$  et  $S_3$  ont été définies activées avec les modèles par groupement de pixels et l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel avec la caméra RGB (voir tableau 10.3) et la caméra hyperspectrale (voir tableau 10.4). Pour le système de déconvolution à trois chromophores (voir tableau 10.5), les zones  $M$  et  $S_1$  sont définies activées avec les modèles par groupement de pixels. Toutes les zones sont définies activées avec les hypothèses statistiques  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  et  $Mask_{oxCCO}$  du modèle à l'échelle du pixel. La zone  $S_3$  n'est pas définie activée avec les modèles par groupement de pixels du fait d'une valeur de  $\Delta C_{oxCCO}$  (voir Eq. (8.4)) moyennée sur la surface de  $S_3$  non significative. Cette assertion peut être vérifiée en observant les cartographies d'activation calculées avec les modèles par groupement de pixels pour la vidéo 3, voir Fig. B.3. Sur cette image, on voit que la zone  $S_3$  est activée si l'hémodynamique est considérée dans les comparaisons statistiques (cartographies A pour le modèle par groupement de pixels avec zone de référence et C pour le modèle par groupement de pixels sans zone de référence) et n'est pas activée si l'hémodynamique et la métabolique cérébrale sont considérées (cartographies B pour le modèle par groupement de pixels avec zone de référence et D pour le modèle par groupement de pixels sans zone de référence).

Pour la vidéo 4, le cortex sensoriel associé à la main gauche du patient 2 a été stimulé pendant une période 30s (caresse de la paume de la main droite répétée par une personne extérieure, voir tableau 3.2). Pour un système de déconvolution à deux chromophores, la zone sensorielle  $S_2$  a été définie activée avec les modèles par groupement de pixels et l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel avec la caméra RGB (voir tableau 10.3) et la caméra hyperspectrale (voir tableau 10.4). Pour le système de déconvolution à trois chromophores (voir tableau 10.5), la zone  $S_1$  est définie activée avec les modèles par groupement de pixels et les hypothèses  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  et  $Mask_{oxCCO}$  du modèle à l'échelle du pixel. La zone  $S_3$  est définie activée avec l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$ .

Pour la vidéo 5, le cortex moteur associé à la main gauche du patient 3 a été stimulé pendant deux périodes successives de 20s (ouverture et fermeture de la main droite répétée par le patient, voir tableau 3.2). Pour un système de déconvolution à deux chromophores, la zone motrice est définie activée avec les modèles par groupement de pixels et les hypothèses  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$  et  $SPM_{HbO_2}$  &  $SPM_{Hb}$  du modèle à l'échelle du pixel avec la caméra RGB (voir tableau 10.3) et la caméra hyperspectrale (voir tableau 10.4). Pour le système de déconvolution à trois chromophores (voir tableau 10.5), la zone motrice est définie activée avec le modèle par groupement de pixels sans zone de référence et l'hypothèse  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$ .

Pour les systèmes de déconvolution à deux chromophores, les résultats de détection des tableaux 10.3 et 10.4 indiquent que les zones fonctionnelles motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique correspondent aux zones identifiées avec nos modèles de détection, ce qui démontre la capacité de nos modèles fonctionnels basés sur l'étude de l'hémodynamique pour identifier de façon robuste les zones fonctionnelles cérébrales pendant une opération de neurochirurgie. Pour le modèle de détection à trois chromophores, l'identification des zones fonctionnelles à l'aide des modèles fonctionnels est plus restrictive du fait de la considération de la métabolique cérébrale. Comme il est mentionné dans le paragraphe 10.2, l'utilisation d'un système de déconvolution à trois chromophores introduit plus de bruit dans les mesures de variations de concentration et du coefficient de corrélation, ce qui réduit la sensibilité de détection des modèles fonctionnels. Afin d'évaluer la sensibilité de

quantification du cytochrome-c-oxidase, la caractérisation de notre dispositif hyperspectral sur fantômes optiques représente une perspective future d'intérêt. De plus, afin d'améliorer la sensibilité de détection des modèles fonctionnels utilisant un système de déconvolution à trois chromophores, une caméra hyperspectrale à faible bruit pourrait être utilisée. La méthode présentée au chapitre 9 pourrait également être utilisée pour sélectionner les bandes spectrales optimales pour la déconvolution de  $\Delta C_{HbO_2}$ ,  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{oxCCO}$ .

Dans la suite de cette discussion, le modèle de déconvolution à deux chromophores sera considéré. Dans les vidéos 3 et 4, les zones fonctionnelles associées au cortex moteur et sensoriel ont été explorées d'une manière plus subtile que pour les autres vidéos. Dans la vidéo 3, le mouvement de main du patient a été réalisé par une personne externe. La zone motrice et les zones sensorielles  $S_1$  et  $S_3$  sont définies activées (voir tableaux 10.3 et 10.4). Dans la vidéo 4, la stimulation du cortex a été effectuée par des caresses répétées de la paume du patient. Seule la zone sensorielle  $S_1$  est définie activée. Ces résultats semblent indiquer que la zone sensorielle  $S_1$  est liée à des fonctions somato-sensorielles (sensibilité sur la surface de la main) alors que les zones  $S_2$  et  $S_3$  semblent liées à des fonctions sensori-motrices (fonctions qui relèvent à la fois des fonctions sensorielles et de la motricité de la main). Ces résultats indiquent que les modèles fonctionnels semblent être sensibles aux différents stimuli physiologiques de la main.

# Chapitre 11

## Résultats en exploration endoscopique

Dans ce chapitre, les résultats des modèles utilisés en exploration endoscopique (voir paragraphe 8.2) pour l'estimation de la concentration en hémoglobine totale et de la saturation en oxygène des tissus biologiques seront présentés. Tout d'abord, la sensibilité de notre prototype d'endoscope multispectral sera évaluée en comparant les rapports d'intensité mesurés (voir Eqs. (8.23), (8.24) et (8.25)) à des valeurs de référence obtenues avec le spectromètre *USB 2000*. Par la suite, les performances pour l'estimation de la concentration en hémoglobine totale et en saturation en oxygène (voir paragraphe 8.2.1) seront évaluées en simulant un volume de tissu présentant une lésion tissulaire hypoxique ou une artère (portion hyperoxique). Pour finir, les représentations présentées au paragraphe 8.2.2 seront utilisées sur un tissu biologique in vivo (tissu buccal).

### 11.1 Sensibilité du dispositif

La sensibilité de notre prototype d'endoscope multispectral est évaluée par la comparaison des rapports d'intensité mesurés par notre dispositif (voir Eqs. (8.23), (8.24) et (8.25)) à des valeurs de référence obtenues avec le spectromètre *USB 2000*. La procédure de comparaison se décompose en plusieurs parties. Premièrement, les spectres de la lumière réfléchiée à la surface d'une cible de couleur Munsell (voir Fig. 11.1) sont collectés pour les 24 carrés de couleur de la cible.



FIGURE 11.1 – Cible de couleur Munsell. Les 24 couleurs utilisées sont indiquées par des numéros.

Pour chaque carré de couleur de la cible, une source de lumière (*Zeiss KL2500 LCD*,  $T = 3100K$ )



illumine de façon homogène la surface du carré et la fibre du spectromètre est positionnée de façon à récolter la lumière réfléchie. Pour ce montage, la source de lumière et la fibre du spectromètre sont fixes. La cible de couleur est déplacée de façon à ne collecter que la lumière réfléchie d'un seul carré de couleur à la fois. Les spectres collectés sont ensuite normalisés (division terme à terme) par rapport au spectre collecté sur le carré blanc de la cible de couleur (carré numéro 19, voir Fig. 11.1). Ces spectres normalisés sont représentés sur la Fig. 11.2. Afin de limiter l'effet du bruit, les spectres sont convolués à un filtre moyenneur (fenêtre de 131 éléments).

Spectres de la cible de couleur mesurés avec l'USB 2000

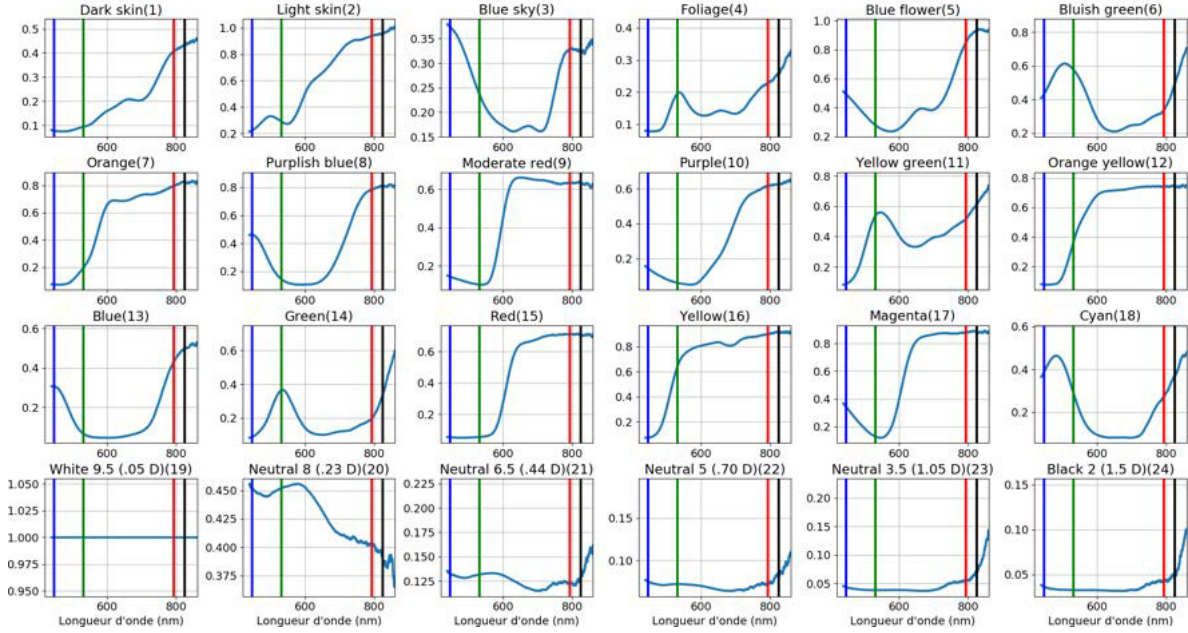


FIGURE 11.2 – Spectres normalisés des 24 couleurs de la cible de couleur Munsell (voir Fig. 11.1). Les spectres sont normalisés (division terme à terme) par rapport au spectre collecté sur le carré blanc de la cible de couleur (carré numéro 19, voir Fig. 11.1). Chaque couleur est indiquée par son nom et son indice sur la cible de couleur. Les bandes spectrales d'illumination sont indiquées par des barres verticales de couleur (bleu pour une illumination à  $447nm$ , vert pour  $532nm$ , rouge pour  $793nm$  et noir pour  $825nm$ ).

La deuxième étape consiste à estimer les intensités théoriques que notre dispositif est sensé mesurer à partir des spectres normalisés :

$$I_{i,j}^{theo} = \int R_j(\lambda) \cdot S_i(\lambda) \cdot D(\lambda) \cdot d\lambda, \quad (11.1)$$

avec  $I_{i,j}^{theo}$  l'intensité théorique mesurée par l'endoscope pour le carré de couleur  $j$  après illumination du laser  $i$ .  $R_j$  désigne le spectre normalisé mesuré pour le carré de couleur  $j$  (voir Fig. 11.2),  $S_i$  le spectre d'illumination de la source laser  $i$  et  $D$  la sensibilité spectrale de la caméra Thorlabs (voir Fig. 5.17). Les rapports d'intensité théoriques sont ensuite calculés pour chaque carré de couleur  $j$  tels que :

$$x_{theo}(j) = \frac{I_{447nm,j}^{theo}}{I_{532nm,j}^{theo}}. \quad (11.2)$$

$$y_{theo}(j) = \frac{I_{825nm,j}^{theo}}{I_{793nm,j}^{theo}} \quad (11.3)$$

$$z_{theo}(j) = \frac{I_{532nm,j}^{theo}}{I_{793nm,j}^{theo}} \quad (11.4)$$

Par la suite, les rapports d'intensité mesurés par notre endoscope sont calculés pour chaque carré de couleur, voir Eqs. (8.23), (8.24) et (8.25). Dans ces trois équations, l'image  $Ref_i$  (avec  $i$  la source Laser utilisée) correspond à l'image acquise pour le carré blanc de la cible de couleur (carré numéro 19, voir Fig. 11.1). Les rapports d'intensité sont ensuite moyennés sur la surface effective des images acquises (voir paragraphe 6.2). Les mesures  $x_{mes}$ ,  $y_{mes}$  et  $z_{mes}$  obtenues avec l'endoscope sont ensuite comparées aux rapports théoriques estimés à partir des spectres collectés par le spectromètre, voir Fig. 11.3.

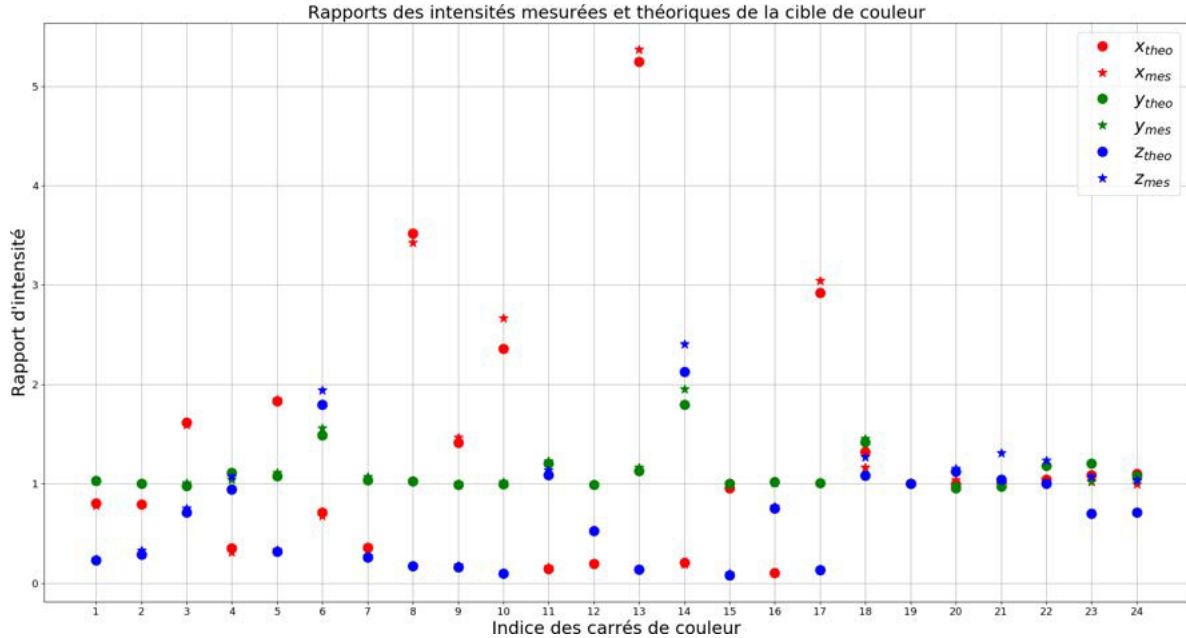


FIGURE 11.3 – Rapports d'intensité théoriques et mesurés par l'endoscope pour les 24 carrés de la cible de couleur, voir Fig. 11.1.

Sur la Fig. 11.3, les rapports d'intensité théoriques (estimés à partir des spectres mesurés avec le spectromètre *USB 2000*) sont représentés par des points pour chaque carré de la cible de couleurs (rouges pour  $x_{theo}$ , verts pour  $y_{theo}$  et bleus pour  $z_{theo}$ ). Les rapports d'intensité mesurés avec l'endoscope sont représentés par des étoiles (rouges pour  $x_{mes}$ , vertes pour  $y_{mes}$  et bleues pour  $z_{mes}$ ). On remarque que les rapports mesurés et théoriques semblent correspondre pour chaque carré de couleur. Pour chaque couleur et chaque rapport d'intensité, l'écart relatif entre les valeurs mesurées et théoriques est représenté sur la Fig. 11.4.

Sur la Fig. 11.4, on remarque que pour les 24 couleurs considérées, les rapports  $x_{mes}$  et  $y_{mes}$  correspondent respectivement aux rapports  $x_{theo}$  et  $y_{theo}$  avec de faibles erreurs. Pour le rapport  $x$ , l'erreur moyenne est de  $4.93\% \pm 3.94\%$  (moyenne et écart type des écarts relatifs en valeurs absolues). Pour le rapport  $y$ , l'erreur moyenne est de  $3.51\% \pm 3.93\%$ . Par contre, le rapport  $z_{mes}$  semble plus sensible aux erreurs, et ceci notamment pour les couleurs 15 (rouge), 21 (neutre 6.5), 22 (neutre 5), 23 (neutre 3.5) et 24 (noir), avec une erreur moyenne de  $12.40\% \pm 13.45\%$ . Pour ces cinq couleurs, les erreurs doivent cependant être considérées avec précaution. En effet, lorsque l'on regarde l'allure des spectres mesurés, on remarque que pour ces cinq couleurs, peu de photons sont acquis par le spectromètre à  $532nm$  et  $793nm$ . Les mesures étant très bruitées, ces importantes erreurs ne sont pas forcément représentatives d'un manque de sensibilité de notre endoscope mais d'un faible rapport

signal à bruit du spectromètre.

Les résultats représentés sur la Fig. 11.4 donnent une indication sur la capacité de notre prototype d'endoscope multispectral à restituer des différences spectrales. Pour chaque couleur, les rapports  $x$  et  $y$  sont exprimés avec des erreurs moyennes respectives de 4.93% et 3.51%. Le rapport  $z$  est exprimé avec une erreur moyenne de 6.63% (les cinq couleurs énoncées précédemment sont retirées du calcul).

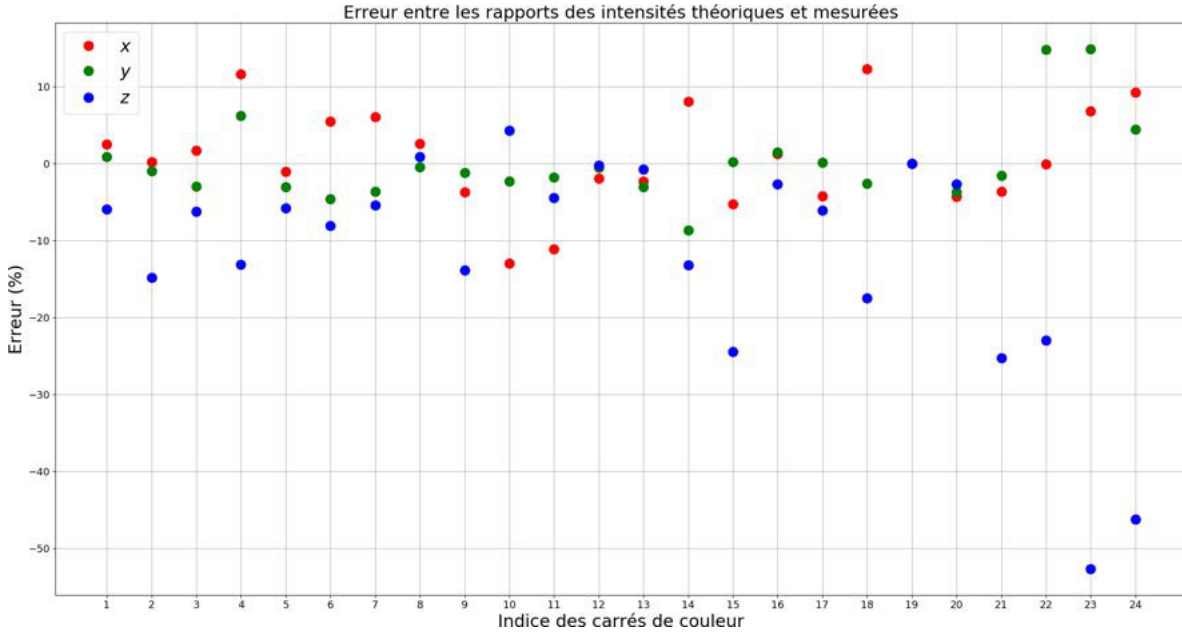


FIGURE 11.4 – Erreurs relatives calculées entre les rapports d'intensité théoriques et mesurés par l'endoscope pour les 24 carrés de la cible de couleur, voir Fig. 11.1.

## 11.2 Résultats du modèle de détection

Dans le paragraphe 8.2.1, un modèle a été défini pour estimer la concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) des tissus. Ce modèle repose sur la comparaison entre des rapports d'intensité mesurés :  $x_{mes}$ ,  $y_{mes}$  et  $z_{mes}$  (voir Eqs. (8.23), (8.24) et (8.25)) et simulés :  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  (voir Eqs. (7.3), (7.4) et (7.5)). Dans ce paragraphe, la robustesse des indicateurs  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  pour l'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  sera tout d'abord évaluée. Ensuite, nous évaluerons les performances du modèle à l'aide de fantômes numériques hétérogènes.

### 11.2.1 Robustesse des indicateurs

Afin d'évaluer la robustesse des indicateurs  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  pour l'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ , nous étudierons l'influence de la variabilité des rapports d'intensité sur l'estimation des paramètres pour un tissu homogène. La procédure suivante est utilisée :

1. Pour des valeurs de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  représentatives de tissus biologiques (voir tableau 11.1), des cartographies des variations des rapports d'intensité (en %) sont calculées en fonction des variations de  $C_{HbT}$  (en  $\mu Mol.L^{-1}$ ) et  $SatO_2$  (en %). Ces cartographies mettent en évidence l'impact de la variation de  $C_{HbT}$  et/ou  $SatO_2$  sur la variation des rapports d'intensité.
2. Les incertitudes d'estimation de  $C_{HbT}$  sont relevées à partir de la variabilité de mesure du rapport  $z$ .

3. Les incertitudes d'estimation de  $SatO_2$  sont relevées à partir de la variabilité de mesure du rapport  $x$  ou  $y$ .

TABLE 11.1 – Concentration molaire en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) de tissus sains et hypoxiques et de sang oxygéné.

	$C_{HbT}$ (en $\mu Mol.L^{-1}$ )	$SatO_2$ (en %)
Tissu sain	87.1	74.6
Tissu hypoxique	87.1	8
Sang oxygéné	2500	95

Afin de simplifier la représentation, la dépendance des rapports d'intensité au paramètre  $\beta$  a été supprimée en moyennant les rapports d'intensité selon cet axe. Pour chaque couple de valeurs ( $C_{HbT}, SatO_2$ ) indiqué dans le tableau 11.1, les variations relatives des rapports d'intensité ont été représentées en pourcentage par rapport aux variations de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ . Pour une quantité  $u$  donnée ( $x_{simu}, y_{simu}$  ou  $z_{simu}$ ), les cartographies de la Fig. 11.5 sont calculées telles que :

$$\Delta u(\Delta SatO_2, \Delta C_{HbT}) = \left| \frac{u(SatO_2^{ref} + \Delta SatO_2, C_{HbT}^{ref} + \Delta C_{HbT}) - u(SatO_2^{ref}, C_{HbT}^{ref})}{u(SatO_2^{ref}, C_{HbT}^{ref})} \right|, \quad (11.5)$$

avec  $SatO_2^{ref}$  et  $C_{HbT}^{ref}$  les valeurs définies dans le tableau 11.1. Prenons l'exemple où les rapports d'intensité  $x$ ,  $y$  et  $z$  sont soumis à des variabilités de mesures de 10%.

Pour le tissu sain, on peut voir sur la Fig. 11.5 qu'une incertitude de mesure de  $\Delta z$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  de  $21\mu Mol.L^{-1}$  (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 24%) ou une sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  de  $17\mu Mol.L^{-1}$  (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 19%). Lorsque que l'on reporte la sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta x$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta x$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $SatO_2$  de 11.3% (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 15%). Lorsque que l'on reporte la sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta x$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta x$  de 10% peut entraîner une sous-estimation maximale de  $SatO_2$  de 14% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 18%). Lorsque que l'on reporte la sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta y$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta y$  de 10% peut entraîner une sous-estimation maximale de  $SatO_2$  de 5% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 6%). Lorsque que l'on reporte la sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta y$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta y$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $SatO_2$  de 8% (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 10%). Les valeurs énoncées dans ce paragraphe ont été rassemblées dans les tableaux 11.2 et 11.3.

Pour le tissu hypoxique, on peut voir sur la Fig. 11.5 qu'une incertitude de mesure de  $\Delta z$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  de  $20\mu Mol.L^{-1}$  (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 23%) ou une sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  de  $21\mu Mol.L^{-1}$  (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 24%). Lorsque que l'on reporte la sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta x$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta x$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $SatO_2$  de 30% (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 375%). Lorsque que l'on reporte la sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta x$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta x$  de 10% peut entraîner une sous-estimation maximale de  $SatO_2$  de 6% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 75%). Lorsque que l'on reporte la sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta y$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta y$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $SatO_2$  de 7% (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 87%). Lorsque que l'on reporte la sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta y$ , on remarque qu'une incertitude

de  $\Delta y$  de 10% peut entraîner une sous-estimation maximale de  $SatO_2$  de 8% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 100%). Les valeurs énoncées dans ce paragraphe ont été rassemblées dans les tableaux 11.2 et 11.3.

Pour le sang oxygéné, on peut voir sur la Fig. 11.5 qu'une incertitude de mesure de  $\Delta z$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  de  $468\mu Mol.L^{-1}$  (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 18%) ou une sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  de  $335\mu Mol.L^{-1}$  (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 13%). Lorsque que l'on reporte la sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta x$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta x$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $SatO_2$  de 5% (sur-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 5%). Lorsque que l'on reporte la sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta x$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta x$  de 10% peut entraîner une sous-estimation maximale de  $SatO_2$  de 24% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 25%). Lorsque que l'on reporte la sur-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta y$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta y$  de 10% peut entraîner une sous-estimation maximale de  $SatO_2$  de 8% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 8%). Lorsque que l'on reporte la sous-estimation maximale de  $C_{HbT}$  sur la cartographie  $\Delta y$ , on remarque qu'une incertitude de  $\Delta y$  de 10% peut entraîner une sur-estimation maximale de  $SatO_2$  de 5% (sous-estimation relative par rapport à la valeur de référence de 5%). Les valeurs énoncées dans ce paragraphe ont été rassemblées dans les tableaux 11.2 et 11.3.

TABLE 11.2 – Sous-estimations et sur-estimations maximales de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  simulées pour différents tissus homogènes (voir tableau 11.1) avec des incertitudes de mesure des rapports d'intensité de 10%. Les incertitudes d'estimation de  $SatO_2$  sont induites des incertitudes de  $C_{HbT}$ .

	$\Delta C_{HbT}$ ( $\mu Mol.L^{-1}$ )	$SatO_2$ à partir de $x$ (%)	$SatO_2$ à partir de $y$ (%)
Tissu sain	-17, +21	-14, +11	+8, -5
Tissu hypoxique	-21, +20	-6, +30	-8, +7
Sang oxygéné	-335, +468	-24, +5	-5, -8

TABLE 11.3 – Sous-estimations et sur-estimations maximales relatives (par rapport aux valeurs de référence, voir tableau 11.1) de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  simulées pour différents tissus homogènes (voir tableau 11.1) avec des incertitudes de mesure des rapports d'intensité de 10%. Les incertitudes d'estimation de  $SatO_2$  sont induites des incertitudes de  $C_{HbT}$ .

	$\Delta C_{HbT}$ (%)	$SatO_2$ à partir de $x$ (%)	$SatO_2$ à partir de $y$ (%)
Tissu sain	-19, +24	-18, +15	+10, -6
Tissu hypoxique	-24, +23	-75, +375	-100, +87
Sang oxygéné	-13, +18	-25, +5	-5, -8

On peut remarquer qu'une incertitude de 10% dans les mesures des rapports d'intensité impacte fortement l'estimation des paramètres  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  et ceci notamment pour les lésions tissulaires hypoxiques. Les incertitudes sur l'estimation de  $C_{HbT}$  ne semblent pas être relativement impactées par la proportion du volume sanguin dans les tissus ( $\pm 24\%$ ), voir tableau 11.3. En revanche, les incertitudes sur l'estimation de  $SatO_2$  (à partir de l'indicateur  $x$  ou  $y$ ) sont plus marquées pour les lésions tissulaires hypoxiques que pour un tissu sain ou du sang oxygéné. Ainsi, ce modèle d'estimation de paramètres n'est pas robuste à la présence de bruit dans les mesures des rapports d'intensité et la variabilité des résultats est fortement dépendante du tissu. Comme l'estimation des paramètres n'est pas exacte, le modèle ne permet pas de réaliser une caractérisation tissulaire. En revanche, le modèle semble offrir une tendance de détection qui pourrait amener à discriminer un tissu sain d'une lésion tissulaire hypoxique ou d'un vaisseau sanguin. Ceci doit cependant être vérifié avec la caractérisation du modèle sur fantômes optiques. Les incertitudes d'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  présentées dans ce paragraphe ont été simulées pour des tissus homogènes. Il est important de relever que ces incertitudes

risquent de varier si un tissu hétérogène est étudié. En effet, les indicateurs  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  ont été définis avec des simulations sur tissus homogènes. Un biais risque donc d'apparaître lorsqu'un tissu hétérogène sera considéré.

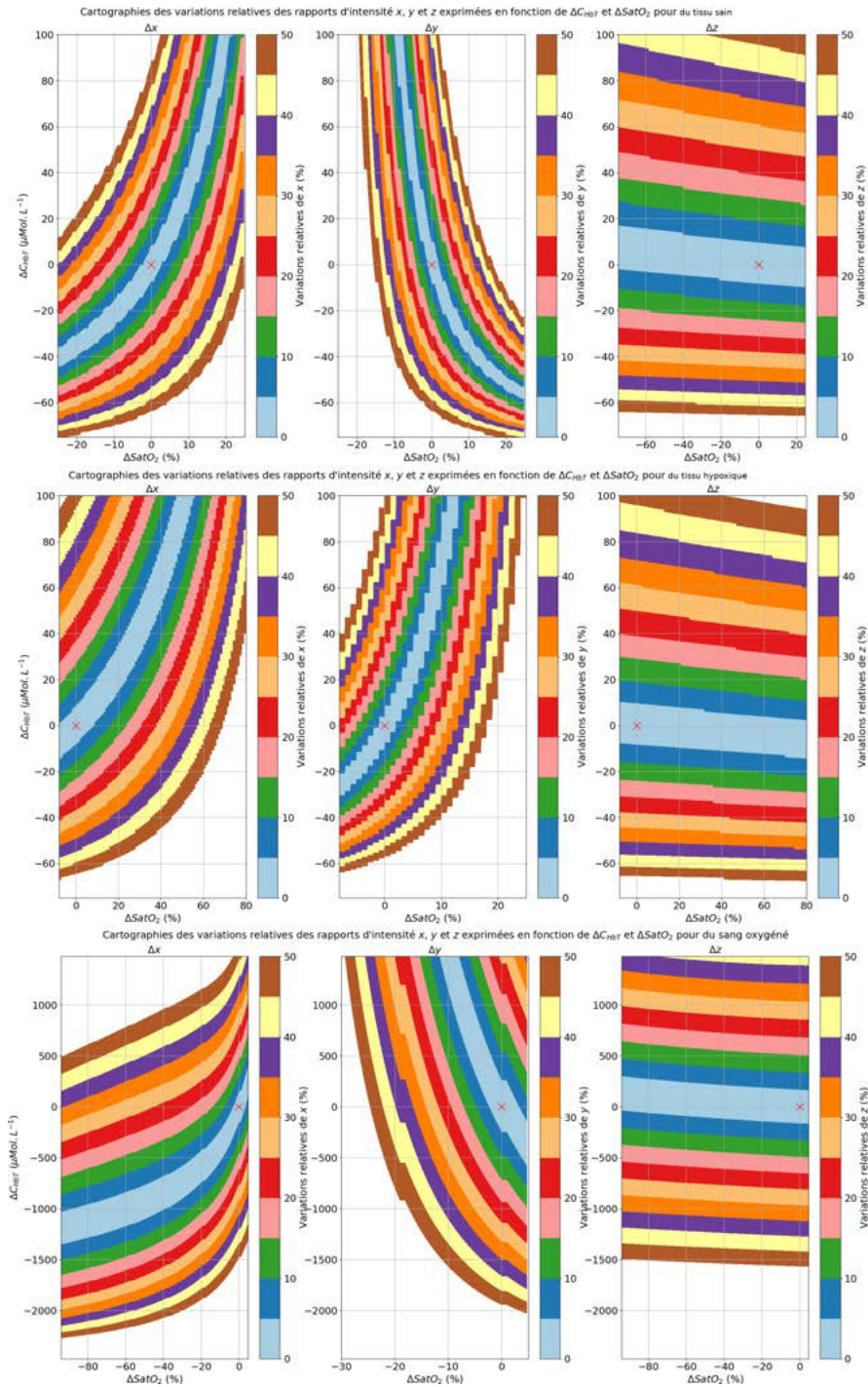


FIGURE 11.5 – Robustesse des indicateurs  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  pour l'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$ . Le point  $(\Delta SatO_2, \Delta C_{HbT}) = (0\%, 0\mu\text{Mol.L}^{-1})$  est représenté par une croix rouge.

## 11.2.2 Simulations

Dans ce paragraphe, l'objectif est de quantifier les performances d'estimation de notre modèle avec l'utilisation de fantômes numériques. Cette étape est bien entendu intermédiaire, le modèle devra dans le futur être évalué à l'aide d'un fantôme optique contenant par exemple de l'intralipide et du sang à une concentration molaire connue. L'objectif serait par exemple de faire varier la saturation en oxygène du sang en injectant de l' $O_2$  dans le fantôme et de suivre l'évolution de la saturation en oxygène à l'aide de notre dispositif et d'une sonde oxymétrique de référence.

Les fantômes numériques ont été définis à l'aide de simulations Monte Carlo [39] permettant de simuler l'acquisition de spectre de réflectance de la lumière rétro-diffusée à la surface de volumes. Deux types de volume ont été considérés : (A) un tissu présentant une lésion tissulaire hypoxique et (B) un tissu présentant une artère (portion hyperoxique), voir Fig. 11.6.

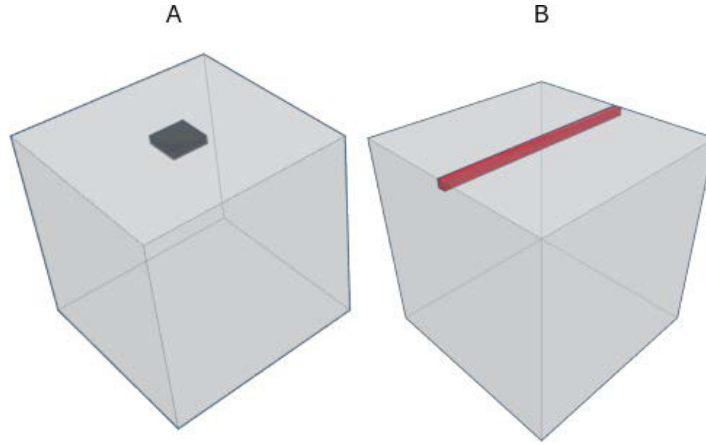


FIGURE 11.6 – Volumes de tissu présentant une lésion tissulaire hypoxique (A) et une artère (portion hyperoxique) (B). Les voxels gris désignent un tissu normal, les voxels noirs la lésion tissulaire hypoxique et les voxels rouges l'artère.

Les coefficients optiques des volumes A et B sont identiques à ceux utilisés pour les modèles de cerveau définis au paragraphe 7.1. Les coefficients de diffusion réduit, d'anisotropie et l'indice de réfraction sont donc différents de ceux utilisés pour le calcul des rapports d'intensité  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  (voir paragraphe 7.3). Les tissus A et B se différencient sur leur coefficient d'absorption, qui est directement lié à la concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et à la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ), voir tableau 11.4.

TABLE 11.4 – Concentration molaire en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) utilisées pour les volumes A et B.

	$C_{HbT}$ (en $\mu Mol.L^{-1}$ )	$SatO_2$ (en %)
Tissu normal (voxel gris)	87.1	74.6
Lésion tissulaire hypoxique (voxels noirs)	87.1	8
Artère (voxels rouges)	2500	95

Sur la Fig. 11.6, la lésion tissulaire hypoxique et l'artère ont été représentées à la surface des volumes. Afin d'étudier les performances de détection du modèle défini au paragraphe 8.2.1, la lésion tissulaire hypoxique et l'artère ont été placées en surface des volumes puis à une profondeur de  $2mm$ . Par la suite,  $A_{0mm}$  désigne le volume contenant une lésion tissulaire hypoxique en surface,  $A_{2mm}$  le volume contenant une lésion tissulaire hypoxique enfouie à  $2mm$ ,  $B_{0mm}$  le volume présentant une artère en surface et  $B_{2mm}$  le volume présentant une artère enfouie à  $2mm$ .

### 11.2.2.1 Rapports d'intensité

Les cartographies des rapports d'intensité  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.23)),  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.24)) et  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.25)) calculées à partir des spectres de réflectance simulés pour les volumes  $A_{0mm}$ ,  $A_{2mm}$ ,  $B_{0mm}$  et  $B_{2mm}$  (voir Fig. 11.6) sont représentées sur la Fig. 11.7. Il est important de souligner que les rapports d'intensité représentés semblent être soumis à des effets de bord (distribution d'intensité non homogène aux quatre coins des cartographies). Ce phénomène ne représente pas un problème lorsqu'un modèle homogène est considéré et que le spectre de réflectance simulé est récolté au centre de la surface supérieure de ce volume (voir paragraphe 7.3). En revanche, dans le cas présent, l'inhomogénéité de la distribution d'intensité peut conduire à des erreurs d'estimation et devra être résolue dans le futur.

Pour le modèle  $A_{0mm}$  (lésion tissulaire hypoxique surfacique), la cartographie  $x_{mes}$  représente le rapport de la contribution des photons dans le spectre visible ( $I_{447nm}/I_{532nm}$ ). On remarque que la lésion tissulaire hypoxique est fortement contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. Les valeurs de  $x_{mes}$  mesurées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique (moyenne de  $-2.37$ ) sont plus faibles que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-1.37$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière plus importante par l'hémoglobine désoxygénée à  $447nm$  qu'à  $532nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $Hb$  dans le tableau 11.5). Sur la cartographie  $y_{mes}$ , le rapport de la contribution des photons dans le proche infrarouge ( $I_{825nm}/I_{793nm}$ ) est représenté. On remarque que la lésion tissulaire hypoxique est contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. Le contraste est toutefois moins marqué que pour la cartographie  $x_{mes}$ . On remarque également un effet de flou au niveau des bords de la lésion tissulaire hypoxique dû à une pénétration importante dans le tissu de la lumière dans le proche infrarouge. En effet, les photons récoltés au niveau de la lésion tissulaire hypoxique peuvent provenir d'un point d'illumination éloigné de cette zone, ce qui réduit le contraste de transition entre le tissu et la lésion tissulaire hypoxique et introduit du flou dans l'image (voir cartes de sensibilité du paragraphe 7.2). Les valeurs de  $y_{mes}$  mesurées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique (moyenne de  $-0.017$ ) sont plus fortes que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-0.029$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière plus importante par l'hémoglobine désoxygénée à  $793nm$  qu'à  $825nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $Hb$  dans le tableau 11.5). Sur la cartographie  $z_{mes}$ , le rapport de la contribution des photons émis aux deux points isobestiques ( $I_{532nm}/I_{793nm}$ ) est représenté. On remarque que la lésion tissulaire hypoxique n'est quasiment pas différenciable du tissu qui l'entoure. Les valeurs de  $z_{mes}$  mesurées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique (moyenne de  $-1.64$ ) sont légèrement plus fortes que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-1.71$ ). Tout le volume est constitué d'une même concentration en hémoglobine totale, la lésion tissulaire hypoxique se différencie du reste du volume par sa faible saturation en oxygène, voir tableau 11.4. On a pu voir sur la Fig. 7.7 que le paramètre  $z$  est faiblement impacté par des variations de saturation en oxygène, ce qui est également observable sur cette cartographie.

Pour le modèle  $A_{2mm}$  (lésion tissulaire hypoxique enfouie), on remarque que la lésion tissulaire hypoxique enfouie sous  $2mm$  de tissu n'est pas visible sur la cartographie  $x_{mes}$ . En effet, les photons émis à  $447nm$  et  $532nm$  ne pénètrent pas suffisamment en profondeur dans le tissu pour interagir et donc indiquer un contraste au niveau de la lésion tissulaire hypoxique, voir les cartes de sensibilité du paragraphe 7.2. Sur la cartographie  $y_{mes}$ , on remarque que la lésion tissulaire hypoxique est contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. On remarque un effet de flou au niveau des bords de la lésion tissulaire hypoxique dû à une pénétration importante dans le tissu de la lumière dans le proche infrarouge. En effet, les photons récoltés au niveau de la lésion tissulaire hypoxique peuvent provenir d'un point d'illumination éloigné de cette zone, ce qui réduit le contraste entre le tissu et la lésion tissulaire hypoxique et introduit du flou dans l'image (voir cartes de sensibilité du paragraphe 7.2). Les valeurs de  $y_{mes}$  mesurées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique (moyenne de  $-0.024$ ) sont plus fortes que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-0.029$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière plus importante par l'hémoglobine désoxygénée à  $793nm$  qu'à  $825nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $Hb$  dans le tableau 11.5). À noter que la valeur de  $y_{mes}$  mesurée au niveau de la lésion tissulaire hypoxique enfouie est plus faible que celle mesurée au niveau de la lésion tissulaire hypoxique surfacique ( $y_{mes} = -0.017$ ), ce qui témoigne d'un impact



moins important sur l'absorption des photons par la lésion tissulaire hypoxique lorsqu'elle est enfouie que lorsqu'elle est située en surface du tissu. Sur la cartographie  $z_{mes}$ , on remarque que la lésion tissulaire hypoxique enfouie sous  $2mm$  de tissu n'est pas visible sur cette cartographie.

Pour le modèle  $B_{0mm}$  (artère surfacique), on remarque sur la cartographie  $x_{mes}$  que l'artère est contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. Les valeurs de  $x_{mes}$  mesurées au niveau de l'artère (moyenne de  $-1.61$ ) sont plus faibles que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-1.29$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière plus importante par l'hémoglobine oxygénée à  $447nm$  qu'à  $532nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $HbO_2$  dans le tableau 11.5). Sur la cartographie  $y_{mes}$ , on remarque que l'artère est contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. Le contraste est toutefois moins marqué que pour la cartographie  $x_{mes}$ . Les valeurs de  $y_{mes}$  mesurées au niveau de l'artère (moyenne de  $-0.09$ ) sont plus faibles que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-0.03$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière plus importante par l'hémoglobine oxygénée à  $825nm$  qu'à  $793nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $HbO_2$  dans le tableau 11.5). Sur la cartographie  $z_{mes}$ , on remarque que l'artère est bien contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. Les valeurs de  $z_{mes}$  mesurées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique (moyenne de  $-3.7$ ) sont plus faibles que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-1.68$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière plus importante par l'hémoglobine oxygénée à  $532nm$  qu'à  $793nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $HbO_2$  dans le tableau 11.5). On a pu voir sur la Fig. 7.7 que le paramètre  $z$  est faiblement impacté par des variations de saturation en oxygène mais évolue quasiment linéairement en fonction la concentration en hémoglobine totale. Contrairement au volume  $A$  étudié précédemment, des variations spatiales de  $C_{HbT}$  ont été modélisées pour le volume  $B$ . Comme l'artère se différencie du tissu environnant à la fois par sa concentration en hémoglobine et par sa saturation en oxygène, les variations spatiales dans la cartographies  $z_{mes}$  peuvent être expliquée par les variations spatiales de  $C_{HbT}$ .

Pour le modèle  $B_{2mm}$  (artère enfouie), on remarque sur la cartographie  $x_{mes}$  que l'artère enfouie sous  $2mm$  de tissu n'est pas visible. En effet, les photons émis à  $447nm$  et  $532nm$  ne pénètrent pas suffisamment en profondeur dans le tissu pour être impactés par l'artère, voir les cartes de sensibilité du paragraphe 7.2. Sur la cartographie  $y_{mes}$ , on remarque que la zone hyperoxique est contrastée par rapport au tissu qui l'entoure. On remarque un effet de flou au niveau des bords de l'artère dû à une pénétration importante dans le tissu de la lumière dans le proche infrarouge. En effet, les photons récoltés au niveau de l'artère peuvent provenir d'un point d'illumination éloigné de cette zone, ce qui réduit le contraste entre le tissu et l'artère et introduit du flou dans l'image (voir cartes de sensibilité du paragraphe 7.2). Les valeurs de  $y_{mes}$  mesurées au niveau de l'artère (moyenne de  $-0.022$ ) sont plus fortes que celles mesurées au niveau du tissu (moyenne de  $-0.026$ ). Cette différence est liée à l'absorption de la lumière moins importante par l'hémoglobine oxygénée à  $793nm$  qu'à  $825nm$  (voir les rapports des coefficients d'absorptivité molaire de  $HbO_2$  dans le tableau 11.5). A noter que la valeur de  $y_{mes}$  mesurée au niveau de l'artère enfouie est plus faible que celle mesurée au niveau de l'artère surfacique ( $y_{mes} = -0.09$ ), ce qui témoigne d'un impact moins important sur l'absorption des photons par l'artère lorsqu'elle est enfouie que lorsqu'elle est située en surface du tissu. Sur la cartographie  $z_{mes}$ , on remarque que l'artère enfouie sous  $2mm$  de tissu n'est quasiment pas visible sur cette cartographie. En effet, les photons émis à  $532nm$  ne pénètrent pas assez profondément dans le tissu pour atteindre l'artère.

TABLE 11.5 – Rapports de l'absorptivité de l'hémoglobine pour les différentes sources d'illumination.

$\lambda_1(nm)/\lambda_2(nm)$	447/532	447/793	447/825	825/793	532/793
$\epsilon_{HbO_2}(\lambda_1)/\epsilon_{HbO_2}(\lambda_2)$	1.6	93.5	75.4	1.23	57.1
$\epsilon_{Hb}(\lambda_1)/\epsilon_{Hb}(\lambda_2)$	5.1	247.3	301.1	0.8	48

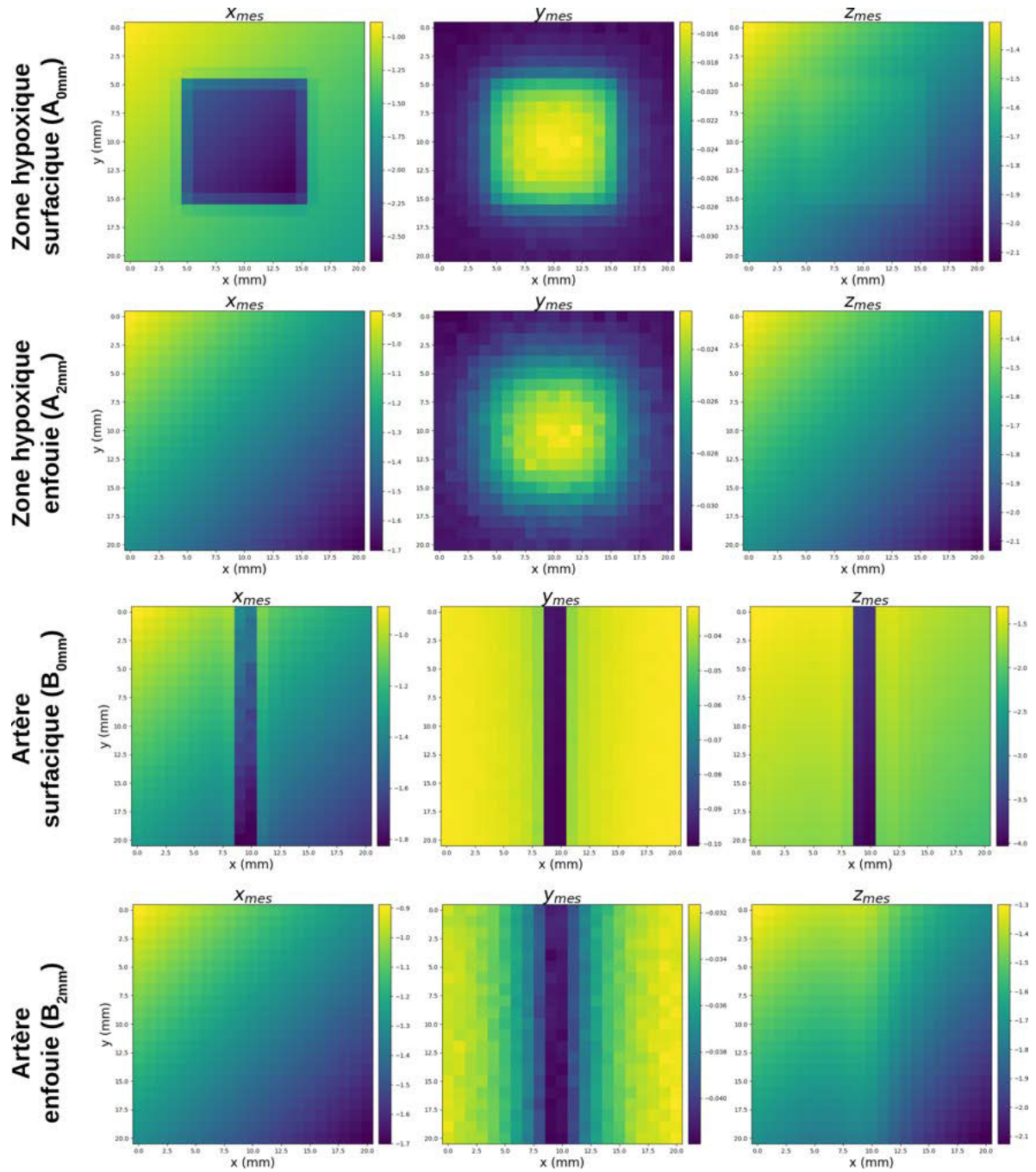


FIGURE 11.7 – Cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.23)),  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.24)) et  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.25)) calculées à partir des spectres de réflectance simulés pour le volume  $A_{0mm}$ ,  $A_{2mm}$ ,  $B_{0mm}$  et  $B_{2mm}$  voir Fig. 11.6.

### 11.2.2.2 Estimation des paramètres

Dans ce paragraphe, les valeurs des cartographies  $x_{mes}$ ,  $y_{mes}$  et  $z_{mes}$  (voir Fig. 11.7) ont été comparées aux valeurs simulées  $x_{simu}$ ,  $y_{simu}$  et  $z_{simu}$  afin d'estimer la concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) des fantômes numériques  $A_{0mm}$ ,  $A_{2mm}$ ,  $B_{0mm}$  et  $B_{2mm}$ .

**11.2.2.2.1 Lésions tissulaires hypoxiques** Sur la Fig. 11.8, les résultats de l'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  pour les modèles  $A_{0mm}$  et  $A_{2mm}$  sont représentés.

Pour la lésion tissulaire hypoxique surfacique ( $A_{0mm}$ ), les valeurs de concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) sont estimées à partir de la cartographie  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.26)). On remarque que l'estimation est précise pour les pixels situés au centre de l'image (erreur de quantification de 0.1%) et les erreurs de quantification augmentent sur les bords de l'image. Ce phénomène est directement lié aux effets de bord de nos simulations Monte Carlo. Les valeurs de saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) sont estimées à partir des cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.27)) et  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.28)). Lorsque la cartographie  $x_{mes}$  est utilisée, l'estimation de  $SatO_2$  est moins précise au niveau de la lésion tissulaire hypoxique (en moyenne  $SatO_2 = 1.7\%$  au lieu de  $SatO_2 = 8\%$ , soit une erreur de quantification de 98%) qu'au niveau du tissu qui l'entoure (en moyenne  $SatO_2 = 60.8\%$  au lieu de  $SatO_2 = 74.6\%$ , soit une erreur de quantification de 16.8%). Cependant, la sous-estimation de la saturation en oxygène au niveau de la lésion tissulaire hypoxique n'impacte pas la capacité de détection. C'est-à-dire que la lésion tissulaire hypoxique peut être détectée mais ne peut être caractérisée finement avec ce modèle. Lorsque la cartographie  $y_{mes}$  est utilisée, l'estimation de  $SatO_2$  est soumise à de fortes erreurs. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique sont de 74.9% au lieu de  $SatO_2 = 8\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 836%. Face à ces résultats, on peut supposer que les tissus de sous-bassement contribuent fortement à la mesure de l'indicateur  $y_{mes}$  et que les éléments surfaciques sont "pratiquement rendu transparent". Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau du tissu entourant la lésion tissulaire hypoxique sont de 91.7% au lieu de  $SatO_2 = 74.6\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 76.1%. Ce résultat nous indique que le rapport d'intensité  $y_{mes}$  ne peut pas être utilisé pour l'estimation de  $SatO_2$  à la surface des tissus dans le cas où le tissu étudié présente d'importantes inhomogénéités des propriétés optiques.

Pour la lésion tissulaire hypoxique enfouie ( $A_{2mm}$ ), les valeurs de concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) sont estimées à partir de la cartographie  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.26)). On remarque que l'estimation est précise pour les pixels situés au centre de l'image (erreur de quantification de 1.1%) et les erreurs de quantification augmentent sur les bords de l'image. Ce phénomène est directement lié aux effets de bord de nos simulations Monte Carlo. Les valeurs de saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) sont estimées à partir des cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.27)) et  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.28)). Lorsque la cartographie  $x_{mes}$  est utilisée, aucune variation spatiale de  $SatO_2$  n'est mesurée. En effet, les photons restent majoritairement en surface (voir cartographie  $x_{mes}$  de la Fig. 11.7), ce qui explique les importantes erreurs de quantification. En revanche, si l'on compare les valeurs estimées à partir de  $x_{mes}$  aux valeurs de référence mesurées à la surface du volume (plan  $z = 0mm$ ), l'erreur de quantification est de 12.9%. Lorsque la cartographie  $y_{mes}$  est utilisée, l'estimation de  $SatO_2$  est soumise à de fortes erreurs. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau de la lésion tissulaire hypoxique sont de 85.1% au lieu de  $SatO_2 = 8\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 964%. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau du tissu entourant la lésion tissulaire hypoxique sont de 92.7% au lieu de  $SatO_2 = 74.6\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 83.1%. Ce résultat nous indique que le rapport d'intensité  $y_{mes}$  ne peut pas être utilisé pour l'estimation de  $SatO_2$  dans le cas où le tissu étudié présente d'importantes inhomogénéités des propriétés optiques.

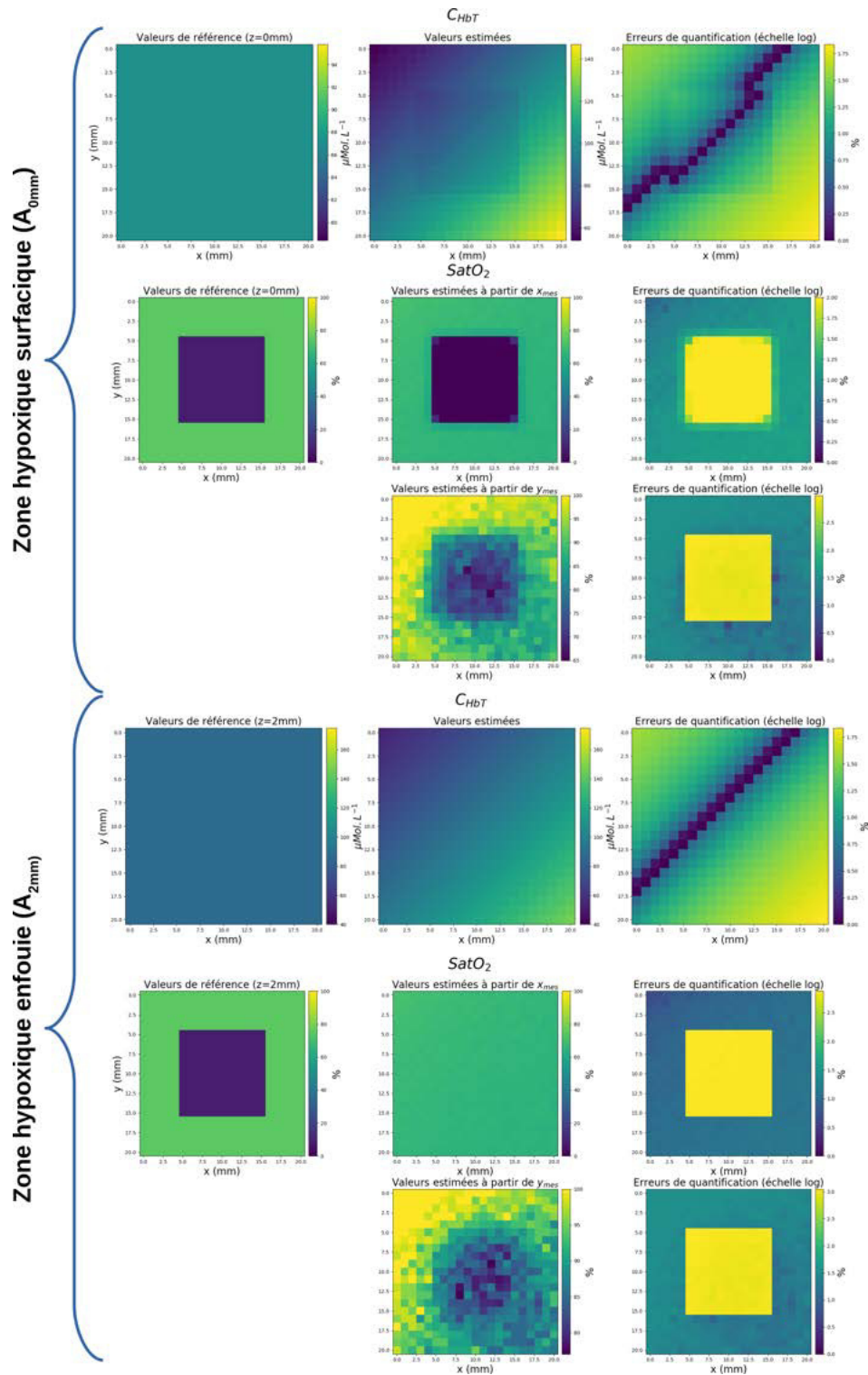


FIGURE 11.8 – Estimation de la concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et de la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) des volumes  $A_{0mm}$  et  $A_{2mm}$ . Les valeurs de référence sont représentées à gauche de la figure. Au centre les valeurs estimées sont tracées et à droite, les erreurs de quantification par rapport aux valeurs de référence sont données.

**11.2.2.2.2 Artères** Sur la Fig. 11.9, les résultats de l'estimation de  $C_{HbT}$  et  $SatO_2$  pour les modèles  $B_{0mm}$  et  $B_{2mm}$  sont représentés.

Pour l'artère surfacique ( $B_{0mm}$ ), les valeurs de concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) sont estimées à partir de la cartographie  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.26)). On remarque que l'estimation n'est pas précise pour les pixels situés au niveau de l'artère, en moyenne  $C_{HbT} = 422.5\mu Mol.L^{-1}$  au lieu de  $2.5mMol.L^{-1}$ , ce qui représente une erreur de quantification de 83%. L'estimation est cependant plus précise au niveau du tissu entourant l'artère. En moyenne,  $C_{HbT} = 92.6\mu Mol.L^{-1}$  au lieu de  $87.1\mu Mol.L^{-1}$ , ce qui représente une erreur de quantification de 19.8%. On remarque que la sous-estimation de la concentration en hémoglobine totale n'impacte pas la détection de variations spatiales de concentration en hémoglobine totale. C'est-à-dire que ce modèle peut être utilisé dans le but de détecter des variations spatiales en hémoglobine mais ne peut pas être utilisé pour une caractérisation tissulaire. De plus, comme le modèle est basé sur la comparaison d'intensité récoltée dans le spectre visible et le spectre infrarouge, on remarque le modèle est fortement sensible aux inhomogénéités du coefficient d'absorption dans le tissu. En effet, pour les deux longueurs d'onde utilisées pour le calcul du rapport  $z$ , les profondeurs de pénétration de la lumière sont très différentes, ce qui introduit de fortes erreurs de quantification. Les valeurs de saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) sont estimées à partir des cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.27)) et  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.28)). Lorsque la cartographie  $x_{mes}$  est utilisée, l'estimation de  $SatO_2$  est plus précise au niveau de l'artère (en moyenne  $SatO_2 = 98.7\%$  au lieu de  $SatO_2 = 95\%$ , soit une erreur de quantification de 3.9%) qu'au niveau du tissu qui l'entoure (en moyenne  $SatO_2 = 64.9\%$  au lieu de  $SatO_2 = 74.6\%$ , soit une erreur de quantification de 13.8%). Lorsque la cartographie  $y_{mes}$  est utilisée, l'estimation de  $SatO_2$  est soumise à de plus fortes erreurs. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau de l'artère sont de 100% au lieu de  $SatO_2 = 95\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 5.2%. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau du tissu entourant la lésion tissulaire hypoxique sont de 97.5% au lieu de  $SatO_2 = 74.6\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 30.7%. Ce résultat nous indique que le rapport d'intensité  $y_{mes}$  ne peut pas être utilisé pour l'estimation de  $SatO_2$  dans le cas où le tissu étudié présente d'importantes inhomogénéités des propriétés optiques.

Pour l'artère enfouie ( $B_{2mm}$ ), les valeurs de concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) sont estimées à partir de la cartographie  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.26)). On remarque que l'estimation n'est pas précise pour les pixels situés au niveau de l'artère, en moyenne  $C_{HbT} = 80.5\mu Mol.L^{-1}$  au lieu de  $2.5mMol.L^{-1}$ , ce qui représente une erreur de quantification de 96.7%. L'estimation est cependant plus précise au niveau du tissu entourant l'artère. En moyenne,  $C_{HbT} = 92.4\mu Mol.L^{-1}$  au lieu de  $87.1\mu Mol.L^{-1}$ , ce qui représente une erreur de quantification de 19.5%. Du fait de l'émission de photons à  $532nm$  pour le calcul du rapport  $z_{mes}$ , l'artère n'est pas visible, ce qui introduit de fortes erreurs de quantification. En revanche, si l'on compare les valeurs estimées aux valeurs de référence mesurées à la surface du volume (plan  $z = 0mm$ ) l'erreur de quantification est de 18.9%. Les valeurs de saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) sont estimées à partir des cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.27)) et  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.28)). Lorsque la cartographie  $x_{mes}$  est utilisée, de très faibles variations spatiales de  $SatO_2$  sont mesurées. En effet, les photons restent majoritairement en surface (voir cartographie  $x_{mes}$  de la Fig. 11.7), ce qui explique les importantes erreurs de quantification. En revanche, si l'on compare les valeurs estimées à partir de  $x_{mes}$  aux valeurs de référence mesurées à la surface du volume (plan  $z = 0mm$ ), l'erreur de quantification est de 14.1%. Lorsque la cartographie  $y_{mes}$  est utilisée, l'estimation de  $SatO_2$  est soumise à de fortes erreurs. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau de l'artère sont de 100% au lieu de  $SatO_2 = 95\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 5.2%. Les valeurs de  $SatO_2$  moyennées au niveau du tissu entourant l'artère sont de 97.7% au lieu de  $SatO_2 = 74.6\%$ , ce qui représente une erreur de quantification de 30.9%. Ce résultat nous indique que le rapport d'intensité  $y_{mes}$  ne peut pas être utilisé pour l'estimation de  $SatO_2$  dans le cas où le tissu étudié présente d'importantes inhomogénéités des propriétés optiques.

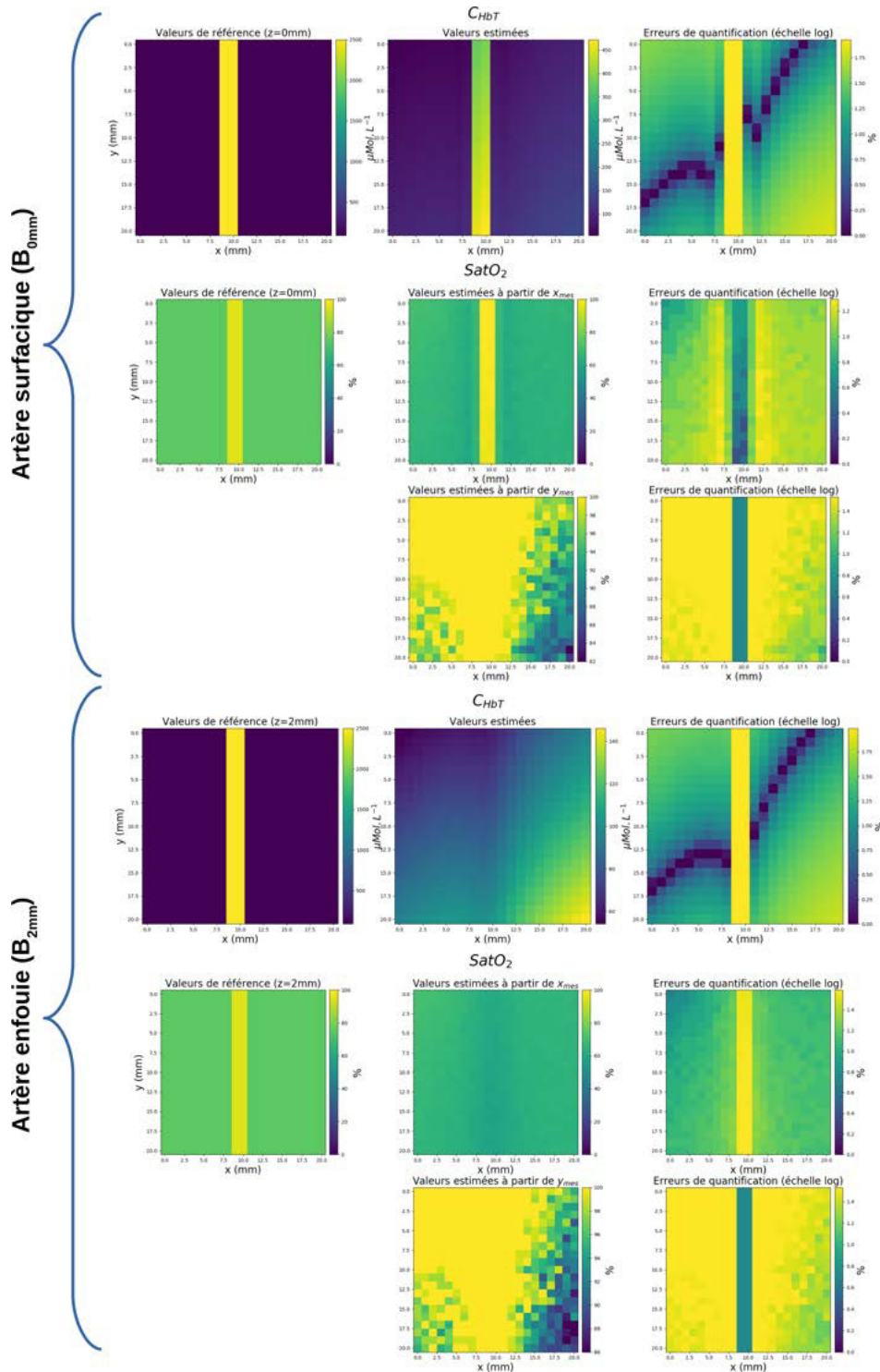


FIGURE 11.9 – Estimation de la concentration en hémoglobine totale ( $C_{HbT}$ ) et de la saturation en oxygène ( $SatO_2$ ) des volumes  $B_{0mm}$  et  $B_{2mm}$ . Les valeurs de référence sont représentées à gauche de la figure. Au centre les valeurs estimées sont tracées et à droite, les erreurs de quantification par rapport aux valeurs de référence sont données.



### 11.3 Acquisitions sur tissu buccal

Des acquisitions ont également été réalisées *in vivo* sur un tissu buccal, voir Fig. 11.10. Ce tissu a été choisi car il représente le début du tube digestif, est composé d'un réseau de vaisseaux sanguins de plusieurs tailles à la fois enfoui et en surface du tissu. On retrouve par exemple l'utilisation du tissu buccal dans l'étude de *Bedard et al.* [169]. Dans cette étude, un dispositif multispectral plein champ est utilisé pour étudier le réseau vasculaire de la lèvre.



FIGURE 11.10 – Tissu buccal normal d'un volontaire. L'image a été acquise avec une caméra RGB avec une illumination en lumière blanche. Le rectangle jaune indique la fenêtre de vision typique utilisée par notre dispositif multispectral plein champ et de notre endoscope multispectral.

Comme explicité dans la légende de la Fig. 11.10, des images multispectrales ont été acquises avec deux dispositifs d'imagerie :

- un dispositif plein champ composé de la caméra Thorlabs (voir Fig. 5.19-C) et de l'objectif télécentrique (voir Fig. 5.19-D)
- l'endoscope multispectral développé dans le cadre de cette thèse, voir paragraphe 5.2 (comprenant également la caméra Thorlabs et l'objectif télécentrique)

Pour les deux dispositifs d'imagerie, une lame de microscope est utilisée de façon à aplatir le tissu buccal afin de simplifier la prise d'images. Pour le dispositif plein champ, la lame de verre est placée perpendiculairement à l'axe de la caméra à la distance de travail de l'objectif télécentrique ( $110\text{mm}$ ). Pour l'endoscope, la lame de verre est placée à  $10\text{mm}$  de l'extrémité distale de l'endoscope avec une inclinaison de  $30^\circ$  par rapport à l'axe de la caméra. Cet angle permet de limiter les réflexions spéculaires liées à l'intercalage de la lame de microscope.

Pour les deux dispositifs d'imagerie, l'illumination est réalisée à l'aide du dispositif d'illumination multispectral détaillé au paragraphe 5.2.4. Pour le dispositif plein champ, la lumière éclaire directement le tissu par l'extrémité distale du faisceau de fibres optiques (extrémité qui est couplée à l'endoscope, voir Fig. 5.20). Le faisceau de fibres est placé à  $2\text{cm}$  de la lame de verre avec une inclinaison d'environ  $45^\circ$  par rapport à l'axe de la caméra. Pour le dispositif endoscopique, l'illumination est réalisée à travers l'endoscope.

Les temps d'intégration utilisés pour l'illumination et les acquisitions sont donnés dans le tableau 11.6. Le délai entre chaque acquisition est fixé à  $10\text{ms}$ , voir Eq. (5.9).

Du fait des fortes pertes de lumière liées au couplage optique entre le faisceau de fibres et l'endoscope et également liées à la collection de la lumière réfléchie à la surface du tissu provenant d'un cône réduit, les temps d'intégration utilisés pour l'endoscope sont beaucoup plus importants que ceux utilisés pour le dispositif plein champ. Ainsi la fréquence d'acquisition du dispositif plein champ est de  $8.3\text{Hz}$  et celle de l'endoscope de  $0.31\text{Hz}$ . Pour le dispositif plein champ, comme la

TABLE 11.6 – Temps d’intégration utilisés pour les acquisitions sur tissu buccal.

	447 nm	532 nm	793 nm	825 nm
Temps d’intégration du dispositif plein champ (ms)	10	50	10	10
Temps d’intégration de l’endoscope (ms)	1000	1500	300	300

fréquence d’acquisition est relativement élevée, un film du tissu buccal avec déplacement de la lame de verre a été acquis. Le déplacement étant lent par rapport à la fréquence d’acquisition, les quatre images spectrales ne sont pas recalées les unes par rapport aux autres. Pour l’endoscope, la fréquence d’acquisition ne permet pas une visualisation confortable de l’exploration tissulaire (une image acquise toutes les 3s), ainsi des images statiques ont été réalisées.

Pour chaque dispositif et chaque source d’illumination, une image de référence a été acquise (image d’une cible blanche plaquée contre la lame de verre).

### 11.3.1 Acquisitions plein champ

Sur la Fig. 11.11, les images obtenues avec le dispositif d’imagerie plein champ sont représentées. Sur les images (A), (B) et (C), les images sont obtenues après illumination de chaque source laser et sont normalisées par leurs images de référence. Pour chaque image, un étalement d’histogramme est réalisé de façon à étaler la dynamique de l’image sur la dynamique totale d’affichage. Sur l’image (A) (illumination à 447 nm), le réseau vasculaire est fortement contrasté par rapport au reste du tissu. Les vaisseaux sanguins sont très sombres du fait de la forte absorption de la lumière par l’hémoglobine à 447nm et le tissu environnant apparaît plus clair (concentration d’hémoglobine totale moins importante au niveau du tissu qu’au niveau des vaisseaux sanguins). Sur l’image (B) (illumination à 532 nm), les gros vaisseaux sanguins situés à droite de l’image sont toujours présents à l’image (le contraste est plus faible que sur l’image (A)). On remarque cependant que les plus petits vaisseaux sanguins situés à gauche de l’image sont moins contrastés. Ceci est lié à une absorption de la lumière par l’hémoglobine moins importante à 532 nm qu’à 447 nm, voir tableau 11.5. Sur les images (C) et (D) (illumination à 793 nm et 825 nm), le réseau vasculaire visible sur les images (A) et (B) ne l’est plus. En effet, lorsque l’on regarde les valeurs des rapports de l’absorptivité molaire de l’hémoglobine entre 447 nm et 793 nm d’une part et entre 447 nm et 825 nm d’autre part, on remarque que la lumière est beaucoup plus absorbée par l’hémoglobine à 447 nm que pour ces deux longueurs d’onde du proche infrarouge (d’un facteur de 75 à 93 pour l’hémoglobine oxygénée et d’un facteur de 247 à 301 pour l’hémoglobine désoxygénée, voir tableau 11.5). La lumière du proche infrarouge, va donc pénétrer plus en profondeur dans le tissu et pour être rétro-diffusée sans être fortement impactée par les vaisseaux sanguins. Ainsi les images (C) et (D) apparaissent beaucoup lissées que les images (A) et (B). On retrouve également ce résultat dans nos simulations, voir paragraphe 7.2, où on a pu voir que la lumière du proche infrarouge pénètre plus en profondeur dans le tissu que la lumière visible et est moins impactée par la forte absorptivité des vaisseaux sanguins. À noter que l’on observe tout de même un motif sur les images (C) et (D) (tracé partant d’en bas à gauche de l’image jusqu’en haut à droite). De plus, ce motif est plus contrasté sur l’image (D) que sur l’image (C). Ceci est dû à une absorption de la lumière par l’hémoglobine oxygénée un peu plus importante à 825 nm qu’à 793 nm, voir tableau 11.5. On retrouve également une partie de ce motif sur les images (A) et (B), en haut à droite des images. À noter que ces observations sont cohérentes avec l’interprétation des simulations, voir paragraphe 11.2.2.

Les cartographies  $x_{mes}$  (image (E), voir Eq. (8.23)),  $y_{mes}$  (image (F), voir Eq. (8.24)) et  $z_{mes}$  (image (G), voir Eq. (8.25)) sont obtenues à partir des images (A), (B) et (C). Pour chaque cartographie, un étalement d’histogramme est réalisé de façon à étaler la dynamique de la cartographie sur la dynamique totale d’affichage. L’image (E) désigne la cartographie  $x_{mes}$ , représentant le rapport de la contribution des photons dans le spectre visible. On remarque que le réseau vasculaire visible sur l’image (A) se retrouve sur cette cartographie. Le motif clair en haut à droite de la cartographie (E) se trouve également sous forme de motif foncé sur les images (A) et (B). L’image (F) désigne la cartographie  $y_{mes}$ , représentant le rapport de la contribution des photons dans le proche infrarouge.



On retrouve un bruit poivre et sel important sur cette image et il est difficile de repérer un motif lié au réseau vasculaire du tissu. Ceci signifie que les photons émis à  $793\text{ nm}$  et  $825\text{ nm}$  ont été récoltés par la caméra dans une proportion quasiment identique. L'image (G) désigne la cartographie  $z_{mes}$ , représentant le rapport de la contribution des photons acquis au deux points isobestiques ( $532\text{ nm}$  et  $793\text{ nm}$ ) mesurés dans le visible par rapport au proche infrarouge. Sur cette image on retrouve le motif du réseau vasculaire visible sur l'image (B).

Les représentations visuelles (voir paragraphe 8.2.2) "surfactive" (image I) et "en profondeur" (image J) du tissu buccal sont mises en correspondance avec une image acquise par le même dispositif mais avec une illumination en lumière blanche (image H). À noter que l'image (H) ne correspond pas à la même portion du tissu que ce qui est représenté sur les images (I) et (J) pour des questions pratiques liées à des difficultés expérimentales, mais est affichée à titre de comparaison. On remarque que le réseau vasculaire de l'image (H) est beaucoup moins contrasté que celui de l'image (I). Sur l'image (J), on remarque la présence d'un motif fortement contrasté qui est également observable sur les images C et D. Ce motif semble indiquer la présence d'un vaisseau sanguin enfoui. Cependant, sans caractériser notre dispositif sur un fantôme optique démontrant la capacité du dispositif à identifier des perturbations spatiales du coefficient d'absorption situées en profondeur dans le fantôme, une telle hypothèse ne peut pas être validée.

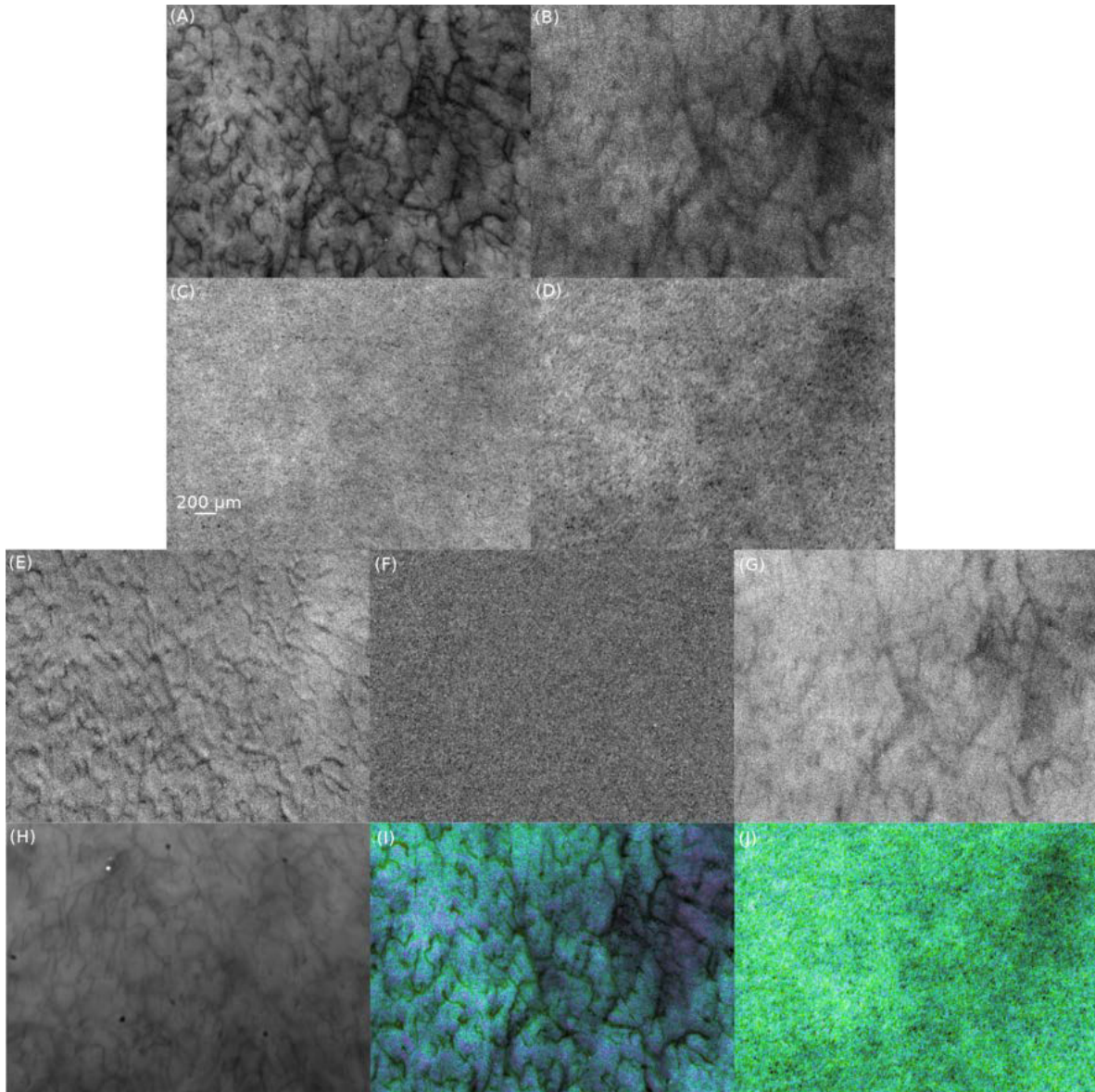


FIGURE 11.11 – Images du tissu buccal acquises par le dispositif d'imagerie plein champ. (A) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $447\text{ nm}$ . (B) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $532\text{ nm}$ . (C) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $793\text{ nm}$ . (D) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $835\text{ nm}$ . (E) Cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.23)). (F) Cartographies  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.24)). (G) Cartographies  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.25)). (H) Image du tissu buccal acquise par le dispositif plein champ suite à une illumination en lumière blanche. (I) Représentation visuelle paramétrique "en profondeur". (J) Représentation visuelle paramétrique "surfacique".

### 11.3.2 Acquisition per-endoscopique

Sur la Fig. 11.12, les images obtenues avec l'endoscope multispectral sont représentées. Sur les images (A), (B) et (C), les images sont obtenues après illumination de chaque source laser et sont normalisées par leurs images de référence. Pour chaque image, un étalement d'histogramme est réalisé de façon à étaler la dynamique de l'image sur la dynamique totale d'affichage. Sur la droite des quatre images, un artefact de mesure est présent. Cet artefact est lié à la réflexion spéculaire de la lumière sur la lame de verre (reflet de l'extrémité distale de l'endoscope). Sur l'image (A) (illumination à  $447\text{ nm}$ ), le réseau vasculaire est contrasté par rapport au reste du tissu. Les vaisseaux sanguins sont très sombres du fait de la forte absorption de la lumière par l'hémoglobine à  $447\text{ nm}$  et le tissu environnant apparaît plus clair (concentration d'hémoglobine totale moins importante au niveau du tissu qu'au niveau des vaisseaux sanguins). Sur l'image (B) (illumination à  $532\text{ nm}$ ), les gros vaisseaux sanguins situés à droite et à gauche de l'image sont toujours présents à l'image. On remarque cependant que le réseau vasculaire est moins détaillé que sur l'image (A). Ceci est lié à une absorption de la lumière par l'hémoglobine moins importante à  $532\text{ nm}$  qu'à  $447\text{ nm}$ , voir tableau 11.5. On remarque également des artefacts de mesure (motifs en ondelettes) en bas de l'image qui ont déjà été observés dans le paragraphe 5.2. Sur les images (C) et (D) (illumination à  $793\text{ nm}$  et  $825\text{ nm}$ ), le réseau vasculaire visible sur les images (A) et (B) ne l'est plus. En effet, lorsque l'on regarde les valeurs des rapports de l'absorptivité molaire de l'hémoglobine entre  $447\text{ nm}$  et  $793\text{ nm}$  d'une part et entre  $447\text{ nm}$  et  $825\text{ nm}$  d'autre part, on remarque que la lumière est beaucoup plus absorbée par l'hémoglobine à  $447\text{ nm}$  que pour ces deux longueurs d'onde du proche infrarouge (d'un facteur de 75 à 93 pour l'hémoglobine oxygénée et d'un facteur de 247 à 301 pour l'hémoglobine désoxygénée, voir tableau 11.5). La lumière du proche infrarouge va donc pénétrer plus en profondeur dans le tissu et pour être rétro-diffusée sans être fortement impactée par les vaisseaux sanguins. Ainsi les images (C) et (D) apparaissent beaucoup lissées que les images (A) et (B). On retrouve également ce résultat dans nos simulations, voir paragraphe 7.2, où on a pu illustrer que la lumière du proche infrarouge pénètre plus en profondeur dans le tissu que la lumière visible et est moins impactée par la forte absorptivité des vaisseaux sanguins. À noter que l'on observe tout de même un motif sur les images (C) et (D) (tracé partant d'en bas à gauche de l'image jusqu'en haut à gauche). De plus, ce motif est plus contrasté sur l'image (D) que sur l'image (C). Ceci est dû à une absorption de la lumière par l'hémoglobine oxygénée un peu plus importante à  $825\text{ nm}$  qu'à  $793\text{ nm}$ , voir tableau 11.5. On retrouve également une partie de ce motif sur les images (A) et (B). À noter que ces observations se retrouvent également dans les simulations détaillées dans le paragraphe 11.2.2.

Les cartographies  $x_{mes}$  (image (E), voir Eq. (8.23)),  $y_{mes}$  (image (F), voir Eq. (8.24)) et  $z_{mes}$  (image (G), voir Eq. (8.25)) sont obtenues à partir des images (A), (B) et (C). Pour chaque cartographie, un étalement d'histogramme est réalisé de façon à étaler la dynamique de la cartographie sur la dynamique totale d'affichage. L'image (E) désigne la cartographie  $x_{mes}$ , représentant le rapport de la contribution des photons dans le spectre visible. On remarque que le réseau vasculaire visible sur les images (A) et (B) se retrouve sur cette cartographie. Le réseau vasculaire est cependant moins contrasté que sur les images normalisées et l'artefact de mesure (motifs en ondelettes) se retrouve également sur cette image. L'image (F) désigne la cartographie  $y_{mes}$ , représentant le rapport de la contribution des photons dans le proche infrarouge. On retrouve un bruit poivre et sel important sur cette image. On retrouve difficilement le motif observable sur les images (C) et (D). Ceci signifie que les photons émis à  $793\text{ nm}$  et  $825\text{ nm}$  ont été récoltés par la caméra dans une proportion quasiment identique. L'image (G) désigne la cartographie  $z_{mes}$ , représentant le rapport de la contribution des photons acquis au deux points isobestiques ( $532\text{ nm}$  et  $793\text{ nm}$ ) mesurés dans le visible par rapport au proche infrarouge. Sur cette image on retrouve le motif du réseau vasculaire visible sur l'image (B) et également l'artefact de mesure.

Sur les représentations visuelles paramétriques (voir paragraphe 8.2.2) "surfactive" (image (H)) et "en profondeur" (image (I)), on retrouve le motif du réseau vasculaire observable sur les images (A) et (B). De même, le motif observable sur les images (C) et (D) est visible sur l'image (I).

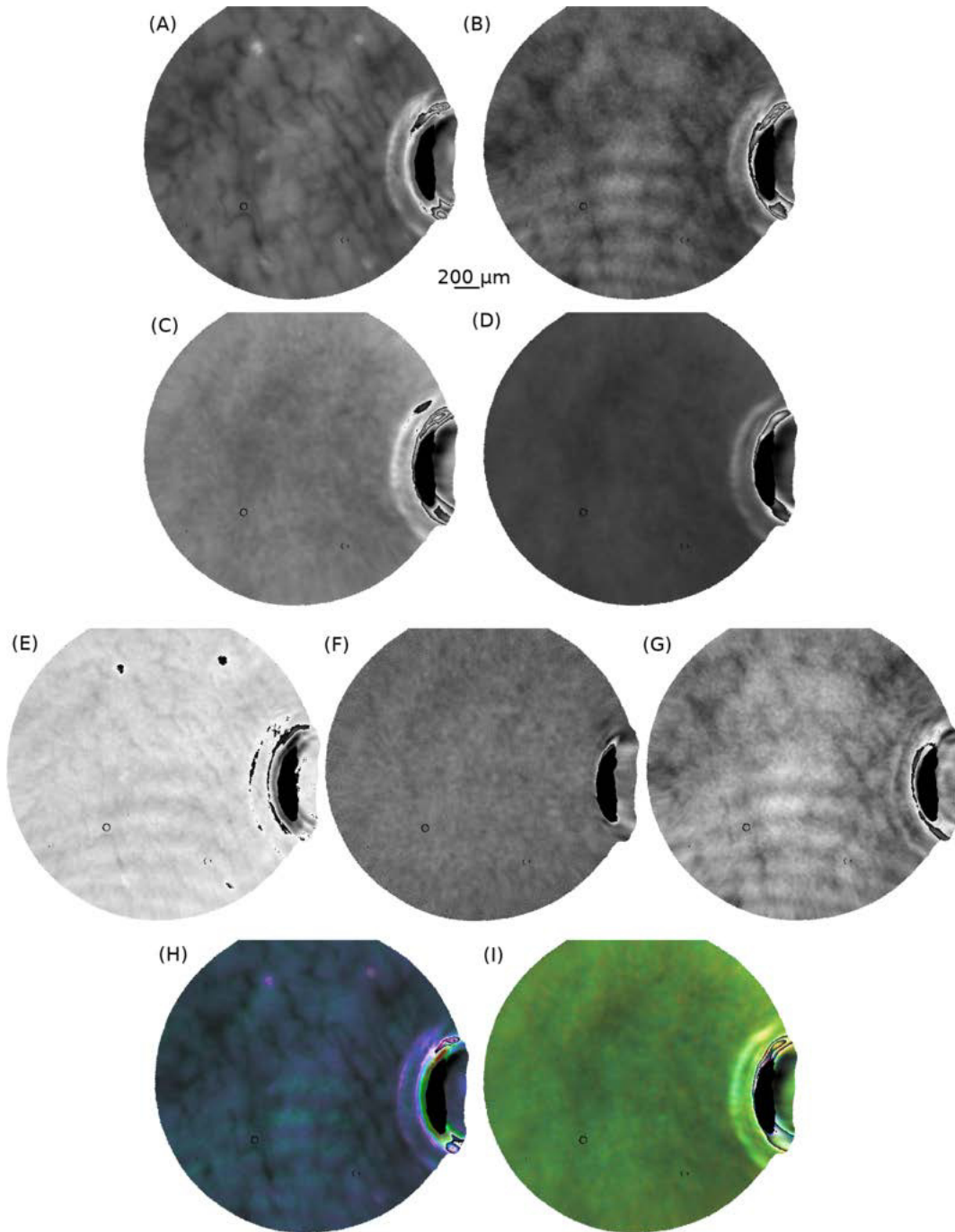


FIGURE 11.12 – Images du tissu buccal acquises par l'endoscope multispectral. (A) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $447\text{ nm}$ . (B) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $532\text{ nm}$ . (C) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $793\text{ nm}$ . (D) Image normalisée par l'image de référence pour une illumination à  $835\text{ nm}$ . (E) Cartographies  $x_{mes}$  (voir Eq. (8.23)). (F) Cartographies  $y_{mes}$  (voir Eq. (8.24)). (G) Cartographies  $z_{mes}$  (voir Eq. (8.25)). (H) Représentation visuelle paramétrique "surfactive". (I) Représentation visuelle paramétrique "en profondeur".

## 11.4 Discussions et conclusion

Nous avons pu voir que le modèle d'estimation de concentration en hémoglobine totale et de saturation en oxygène présenté au paragraphe 8.2 est soumis à fortes erreurs de quantification. Les raisons de ces erreurs sont principalement liées aux effets de bord des simulations Monte Carlo et aux inhomogénéités du coefficient d'absorption dans les volumes modélisés. En effet, le modèle est basé sur la comparaison de rapports d'intensité mesurés à des rapports simulés pour des milieux homogènes. Comme les fantômes numériques présentent des inclusions tissulaires (lésions tissulaires hypoxiques ou artères), l'estimation des paramètres de concentration en hémoglobine totale et de saturation en oxygène est donc soumise à de forts biais. De plus, les fantômes numériques introduits dans ce chapitre présentent des "facteurs de forme" différents : zones carrées pour les lésions tissulaires hypoxiques et zones rectangulaires pour les artères. L'estimation des paramètres quantitatifs est sûrement impactée par ce facteur. À cela se rajoute une propagation des erreurs de quantification du modèle. En effet, l'estimation de la saturation en oxygène est dépendante de l'estimation de la concentration en hémoglobine totale. Les erreurs d'estimation de  $C_{HbT}$  sont en partie dues à l'écart des longueurs d'onde utilisées pour le calcul du rapport  $z_{mes}$  ( $532nm$  et  $793nm$ ), en effet, comme on peut le voir dans le paragraphe 7.2, la propagation de la lumière est très différente pour ces deux longueurs d'onde.

Pour les volumes de tissu présentant une lésion tissulaire hypoxique, l'estimation de la concentration en hémoglobine totale est précise lorsqu'une valeur unique est utilisée pour la totalité du volume. À noter que l'estimation est précise pour une mesure réalisée au centre des cartographies du fait des effets de bord des simulations Monte Carlo. Par contre, pour les volumes présentant une artère ayant des valeurs de  $C_{HbT}$  différentes au niveau du tissu et de l'artère, l'estimation de  $C_{HbT}$  est soumise à de très fortes erreurs de quantification (83%). Cette forte erreur peut être expliquée du fait des fortes inhomogénéités des propriétés optiques. En effet, l'estimation de  $C_{HbT}$  est effectuée par comparaison des rapports d'intensité  $z_{mes}$  et  $z_{simu}$ . Comme ces rapports sont calculés à l'aide d'une longueur d'onde dans le visible ( $532nm$ ) et d'une longueur d'onde dans le proche infrarouge ( $793nm$ ), la portion de tissu sondée pour une illumination à  $532nm$  diffère fortement de la portion sondée pour une illumination à  $793nm$ , voir les cartes de sensibilités du paragraphe 7.2. Ainsi les photons récoltés par la caméra à la suite d'une illumination à  $532nm$  porteront la contribution de l'absorptivité du tissu en surface alors que ceux récoltés à la suite d'une illumination à  $793nm$  porteront la contribution de l'absorptivité du tissu en surface mais également en profondeur. Ainsi, en utilisant ces deux longueurs d'onde, le modèle génère des erreurs de quantification dans le cas où le tissu présente de grandes inhomogénéités spatiales du coefficient d'absorption. Une alternative serait d'utiliser deux autres points isobestiques du spectre d'absorptivité molaire de l'hémoglobine dans le visible, ce qui limiterait la pénétration de la lumière dans le tissu et ainsi diminuerait les erreurs de quantification. Plusieurs couples de longueurs d'onde pourraient être utilisés : ( $529nm, 545nm$ ) ou ( $545nm, 570nm$ ) ou encore ( $529nm, 584nm$ ) par exemple, voir Fig. 11.13.

L'estimation de la saturation en oxygène est relativement précise lorsque le rapport d'intensité  $x_{mes}$  est utilisé pour la caractérisation d'artères superficielles (erreurs de 3.9%) mais n'est pas précise pour la caractérisation de lésions tissulaires hypoxiques superficielles (erreur de 98%). Cette assertion doit cependant être prise avec précaution, car l'estimation de la saturation en oxygène dépend de la valeur de concentration en hémoglobine totale estimée par comparaison du rapport  $z_{mes}$  au rapport  $z_{simu}$ . Pour les deux types de volumes, les concentrations en hémoglobine totale sont très différentes (voir tableau 11.4). Ces différences peuvent ainsi accroître les erreurs de quantification. À noter que dans le cas de la lésion tissulaire hypoxique superficielle, la saturation en oxygène est sous-estimée de 98% ( $SatO_2 = 1.7\%$  au lieu de  $SatO_2 = 8\%$ ). Cette sous-estimation pose un problème dans le cas où le praticien rechercherait à caractériser la lésion tissulaire et ainsi ne pourrait pas mesurer précisément la saturation en oxygène du tissu. Cependant, malgré la sous-estimation de la saturation en oxygène, on voit que ce rapport  $x_{mes}$  permet de séparer les lésions tissulaires hypoxiques des artères, ce qui permettrait d'identifier séparément les lésions tissulaires (inflammations ou tumeurs) et le réseau vasculaire. Pour des lésions tissulaires hypoxiques ou artères enfouies dans le tissu, le rapport d'intensité  $x_{mes}$  ne peut pas être utilisé du fait d'une faible pénétration de la lumière dans

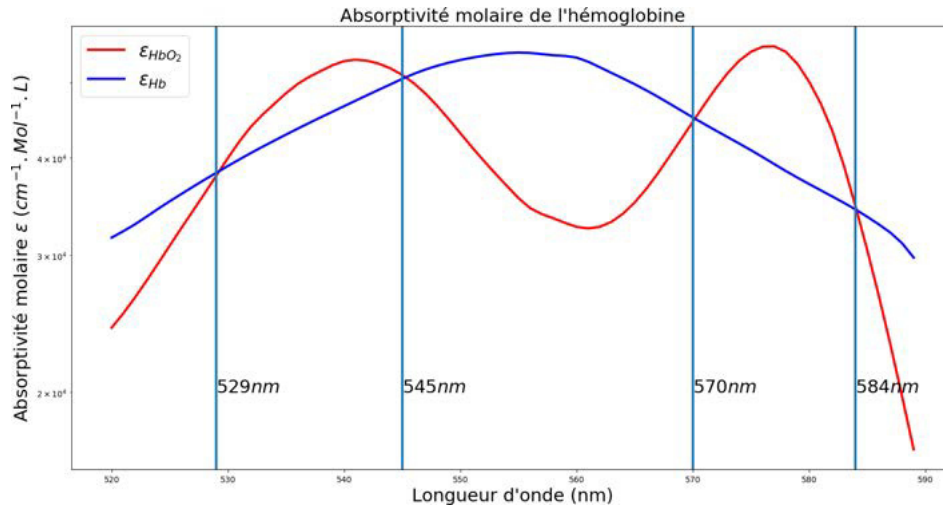


FIGURE 11.13 – Spectre d’absorptivité molaire de l’hémoglobine et longueurs d’onde d’intérêt pour l’estimation de la concentration en hémoglobine totale.

le tissu. Lorsque le rapport d’intensité  $y_{mes}$  est utilisé pour l’estimation de la saturation en oxygène, on peut observer de fortes erreurs de quantification dues à une pénétration de la lumière importante dans le tissu et une mauvaise estimation de la concentration en hémoglobine totale. Cependant, on peut voir sur la Fig. 11.7 que les cartographies du rapport d’intensité  $y_{mes}$  permettent de détecter des variations spatiales du coefficient d’absorption situées en profondeur dans le tissu. Bien que ce rapport ne permet pas d’affirmer que le contraste détecté est associé à la présence d’une lésion tissulaire hypoxique ou d’une artère, il permet tout de même d’indiquer la présence d’une perturbation dans le tissu qui n’est pas détectable avec l’utilisation de longueurs d’onde du spectre visible.

Cette étude théorique de ce modèle d’estimation de paramètres quantitatifs soulève plusieurs perspectives d’amélioration. Tout d’abord, les effets de bord des simulations doivent être annulés, pour cela, un plus grand nombre de paquets de photons doit être utilisé et une surface tissulaire plus importante doit être modélisée. Pour le modèle théorique présenté au paragraphe 7.3, l’influence de la variation du coefficient d’anisotropie et du coefficient de diffusion réduit doit également être étudiée plus en détail. Comme mentionné plus haut, un autre couple de longueurs d’onde pourrait également être utilisé pour l’estimation surfacique plus précise de la concentration en hémoglobine totale, voir Fig. 11.13. Les performances du modèle doivent également être caractérisées avec l’utilisation des fantômes optiques homogènes et hétérogènes. Pour finir, les erreurs de quantification peuvent également être réduites avec l’utilisation d’une méthode de calibration sur un fantôme optique dont le coefficient d’absorption est connu. À cette fin, les travaux réalisés dans la thèse de Veronica Sorgato [170] pourraient être adaptés à notre dispositif.

Cinquième partie

Perspectives d'évolution

## Chapitre 12

# Perspectives en neuroimagerie fonctionnelle

Dans ce chapitre, les différentes pistes d'amélioration et perspectives de recherche pour l'application de neuroimagerie fonctionnelle sont présentées. Tout d'abord, une méthode d'identification des zones fonctionnelles cérébrales en temps réel est présentée. Par la suite, l'étude préliminaire réalisée sur la connectivité cérébrale au repos sera détaillée.

### 12.1 Neuroimagerie fonctionnelle temps réel

Un système temps réel ne désigne pas une exécution rapide d'un traitement mais fait référence à un système qui délivre un résultat en prenant en compte les contraintes temporelles de l'application.

En neuroimagerie fonctionnelle, le cerveau du patient est statique et l'identification des zones fonctionnelles est réalisée en comparant les profils temporels de variations de concentration mesurés et théoriques. La réponse hémodynamique provoquée par un stimulus physiologique est relativement lente (le pic de la réponse survient au minimum  $5s$  après la stimulation neuronale, voir Fig. 3.1). Ainsi, l'identification des zones fonctionnelles ne peut pas être réalisée pour chaque nouvelle image acquise. La contrainte de cette application est de fournir des cartographies fonctionnelles cérébrales au neurochirurgien pendant l'acquisition des données quelques secondes après le début de l'activité du patient.

Ces travaux ont été présentés à la conférence ECBO en juin 2019, ont été publiés sous forme de proceeding [90] et sous forme d'article dans la revue IRBM [171].

#### 12.1.1 Architecture logicielle

L'ensemble de l'architecture logicielle parallèle a été développée en C++ sous le framework Qt permettant une implémentation simple de processus parallèles. La bibliothèque OpenCV (*v3.2.0*) [133] a été utilisée pour la manipulation matricielle, la bibliothèque boost (*v1.71.0*) [172] pour le calcul statistique et le framework openMP pour la parallélisation de fonctions.

Les étapes de pré-traitements (voir paragraphe 6.1) ainsi que le modèle fonctionnel (voir paragraphe 8.1) sont exécutés dans différentes tâches parallèles, voir Fig. 12.1. Pour chaque image acquise (tâche 1 représentée en rouge), le mouvement du cerveau est compensé (tâche 2 représentée en bleue). Pour chaque pixel de la caméra, l'intensité collectée par chaque canal spectral de la caméra est filtrée à l'aide d'un filtre à réponse impulsionnelle infinie (RII) passe-bas de Bessel de fréquence de coupure de  $0.05Hz$  (tâche 3 représentée en vert). Dès que l'activité cérébrale du patient commence ( $t > t_1$ ), les cartographies d'activation  $A_k$  ( $k \in [1; K]$ ) sont séquentiellement calculées jusqu'à la fin de l'acquisition



(tâche 4 représentée en noire). Dans cette dernière étape de traitement, la pente des données collectées est tout d'abord corrigée (voir paragraphe 6.1.3) puis le modèle fonctionnel est appliqué pour l'affichage des cartes d'activation (voir paragraphe 8.1.2).

Une représentation quantitative (voir paragraphe 8.1.1) ou une identification fonctionnelle binaire par zone ou à l'échelle du pixel peut être utilisée, voir paragraphe 8.1.2. Considérons qu'une image  $I_j$  (avec  $j \in ]t_1; t_3]$ ) sorte des étapes de pré-traitement (fin de l'étape 3). Pour chaque pixel et pour chaque chromophore  $n$ , les valeurs  $\overline{\Delta C_n}$  (voir Eq. (8.4)) sont calculées avec les images comprises entre  $I_{t_1}$  et  $I_j$  si  $j < t_2$ . Pour évaluer la force d'association entre les profils de  $\Delta C_n$  mesurés et théoriques par un modèle linéaire général ou par le coefficient de corrélation de Pearson, les calculs sont exécutés entre les images  $I_1$  et  $I_j$ . Des buffers sont placés entre chaque briques de traitement parallèles permettant le stockage temporaire des données. Ces buffers sont nécessaires dans cette architecture de traitement en parallèle car les temps de calcul sont différents pour chaque étape de traitement.

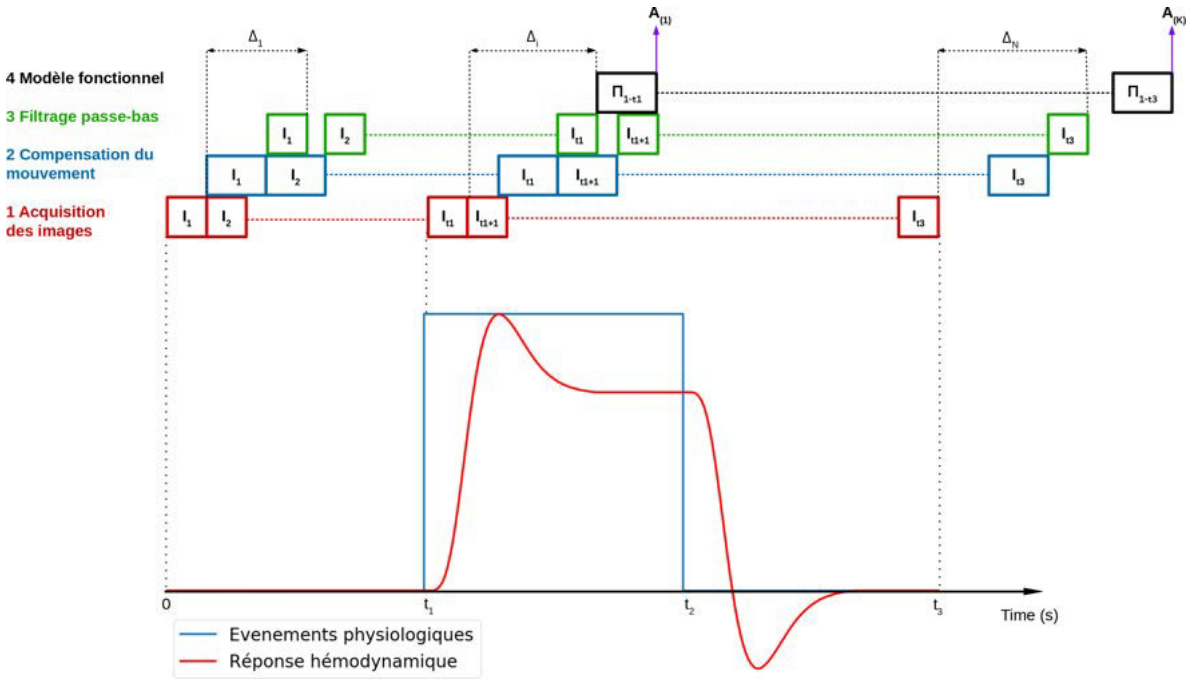


FIGURE 12.1 – Schéma illustrant le traitement temps réel. Quatre tâches algorithmiques sont exécutées en parallèle. Pour chaque image acquise (tâche 1 en rouge), le mouvement du cerveau est compensé (tâche 2 en bleu) puis pour chaque pixel de la caméra, l'intensité collectée par chaque canal spectral de la caméra est filtrée par un filtre passe bas (tâche 3 en vert). Lorsque l'activité cérébrale du patient commence, les cartographies fonctionnelles  $A_k$  ( $k \in [1; K]$ ) sont séquentiellement calculées jusqu'à la fin de l'acquisition (tâche 4 en noire). La longueur des rectangles représente le temps de calcul d'une tâche algorithmique (la représentation n'est pas à l'échelle). La notation  $I_i$  désigne le traitement de l'image  $i$  par l'une des tâches. La notation  $\Pi_{1-i}$  désigne l'exécution du modèle fonctionnel de l'image 1 à l'image  $i$ .  $\Delta_i$  représente le retard de calcul pour le pré-traitement de l'image  $i$ . En bas de la figure, les fonctions représentant les événements physiologiques (en bleu) et la réponse hémodynamique théorique (en rouge) du patient sont représentées.

## 12.1.2 Résultats

Dans ce paragraphe, les résultats issus du traitement temps réel sont présentés pour la vidéo 2 (voir tableau 3.2). Les images sont acquises avec la caméra RGB et le modèle fonctionnel par groupement de pixel A est appliqué (voir paragraphe 8.1.2.2). Comme nous avons pu le voir dans le chapitre 9, la caméra RGB ne peut pas être utilisée avec un système de déconvolution à trois chromophores ( $HbO_2$ ,

*Hb* et *oxCCO*). Ainsi un système de déconvolution à deux chromophores est utilisé. La définition de l'activation d'une zone d'intérêt est exprimée par l'Eq. (8.10).

Sur la Fig. 12.2, la fonction représentant les événements physiologiques du patient est tracée en bleu. Les doubles flèches horizontales indiquent le temps de traitement du modèle fonctionnel. Les flèches verticales indiquent l'instant d'affichage des cartographies quantitatives  $\overline{\Delta C_n}$  pour chaque chromophore  $n$  et des cartographies d'activation  $A$ . Les cartographies quantitatives sont affichées avec un seuillage défini par le coefficient de corrélation  $r_n$ . Chaque pixel de l'image est affiché seulement si  $r_n > 0.3$ . La barre de couleur illustre la plage de variation des valeurs  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  en  $\mu Mol.L^{-1}$ . Sur les cartographies, des indicateurs  $S_i$  et  $M_i$  indiquent la position des zones motrices et sensorielles  $i$  identifiées par le neurochirurgien par stimulation électrique. Pour chaque carte d'activation  $A$ , le carré bleu représente la zone de référence, les carrés verts les zones cérébrales non activées et les carrés rouges, les zones cérébrales activées.

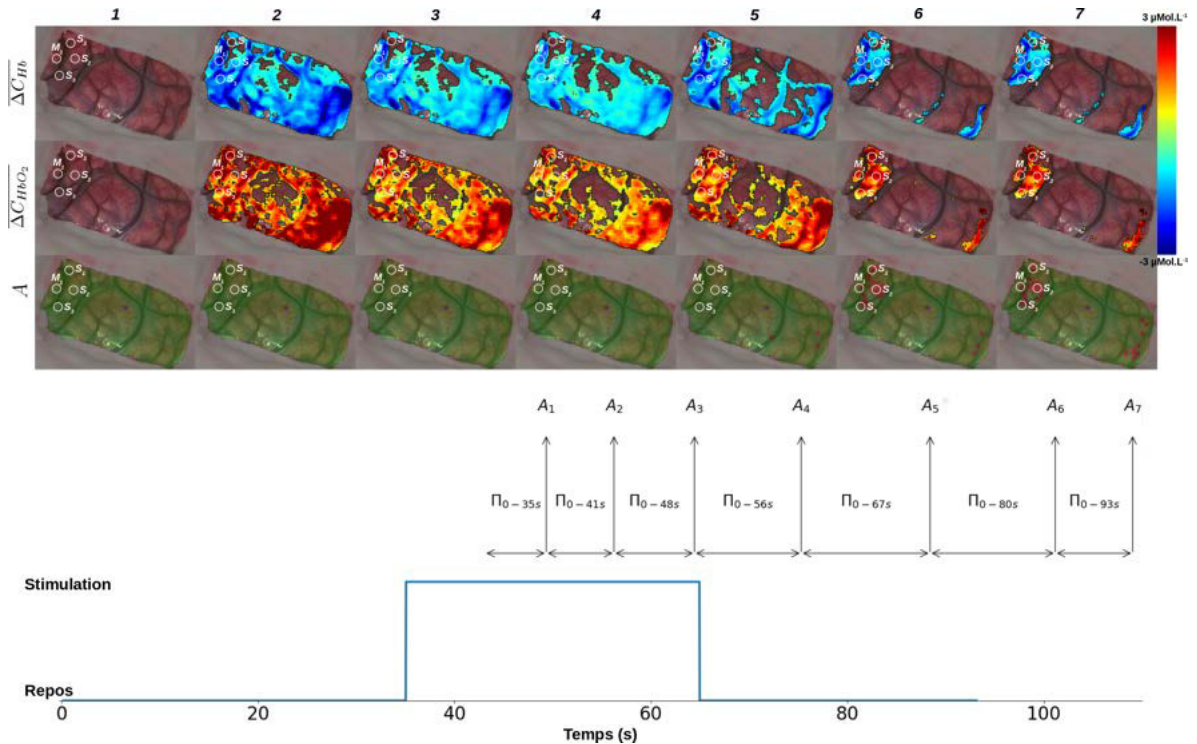


FIGURE 12.2 – Cartographies quantitatives et cartes d'activation calculées pendant l'acquisition des données. Les cartographies quantitatives sont représentées avec un seuillage de corrélation  $r_n = 0.3$ . Les indicateurs  $M_i$  et  $S_i$  désignent les zones motrices et sensorielles identifiées par le neurochirurgien par stimulation électrique. La barre de couleur représente la plage de variation de  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  and  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  en  $\mu Mol.L^{-1}$ . La fonction représentant les événements physiologiques du patient est tracée en bleu. Les flèches verticales indiquent le temps d'affichage des cartographies et les doubles flèches horizontales indiquent le temps de traitement du modèle fonctionnel.

On remarque que le temps de calcul du modèle fonctionnel illustré par les doubles flèches horizontales de la Fig. 12.2 augmente avec l'accumulation des données puis décroît à la fin de l'acquisition. À la fin de l'acquisition, les tâches algorithmiques 1, 2 et 3 ne sont plus exécutées. Ainsi, le processeur n'est plus saturé en instruction ce qui permet de diminuer le temps de traitement du modèle fonctionnel.

Les cartographies fonctionnelles ne sont pas calculées dès que l'activité cognitive du patient commence, mais 8s après. Ce retard correspond au délai introduit par le filtre RII passe-bas de Bessel. Dans les cartes quantitatives et d'activation 1, aucune valeur de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  et  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  n'est affichée et

aucune zone corticale n'est définie comme activée. En effet, la dernière image utilisée pour le calcul de ces cartes fonctionnelles a été acquise au début de l'activité du patient. Pour les cartes fonctionnelles de 1 à 5, les valeurs de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  et  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  sont affichées au niveau du gros vaisseau sanguin qui entoure les zones motrices et sensorielles ainsi qu'au niveau du vaisseau sanguin situé en bas à droite de l'image. Sur les cartes d'activation, toutes les zones corticales sont définies comme étant non activées. Pour les cartes fonctionnelles 6 et 7, les valeurs de  $\overline{\Delta C_{HbO_2}}$  et  $\overline{\Delta C_{Hb}}$  sont affichées au niveau des zones motrices et sensorielles et au niveau du gros vaisseau sanguin situé en bas à droite de l'image. Ces zones sont également définies comme activées dans les cartes d'activation.

Les profils temporels de variations de concentration en  $HbO_2$  et  $Hb$  mesurés au centre de la zone de référence (carré bleu) et de la zone  $S_2$ , voir Fig. 12.2, sont représentés sur la Fig. 12.3. Pour chaque graphe, sept profils temporels sont tracés. En effet, à chaque fois que le modèle fonctionnel est exécuté, les profils de variations de concentration sont recalculés.

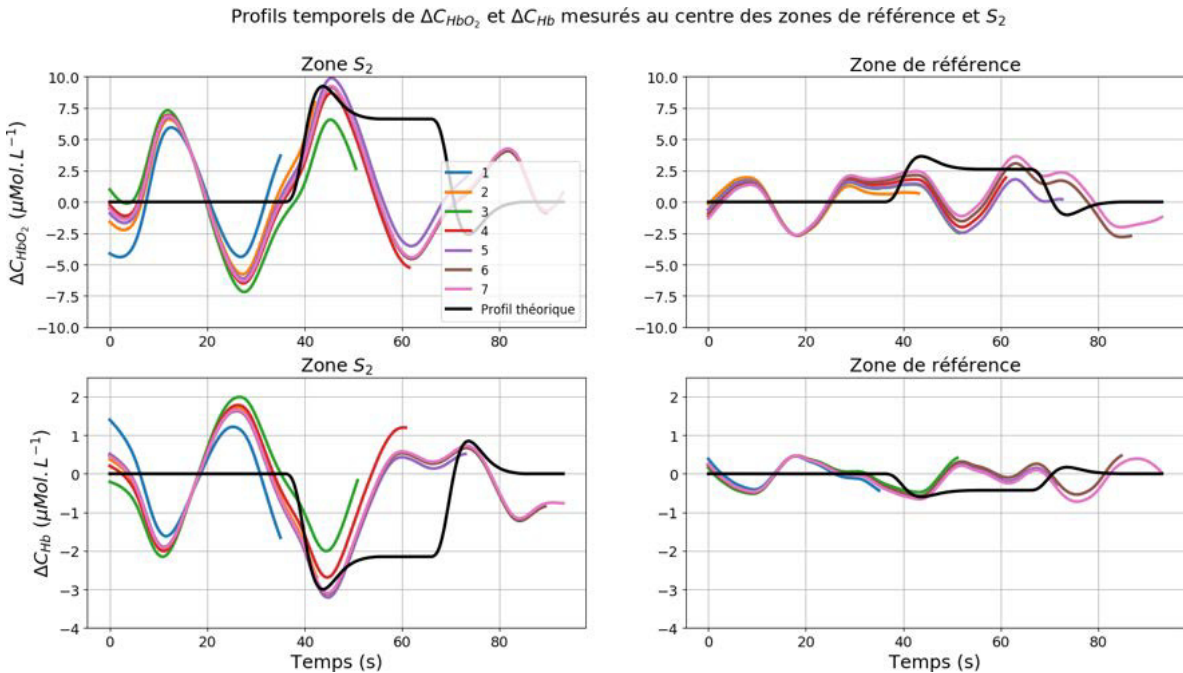


FIGURE 12.3 – Profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurés au centre de la zone de référence et de la zone sensorielle  $S_2$  à chaque exécution du modèle fonctionnel. Les réponses en  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  théoriques sont normalisées et représentées en noir.

Sur la Fig. 12.3, les plages de variation des valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  mesurées au niveau de la zone  $S_2$  sont 4 fois plus importantes que celles mesurées au niveau de la zone de référence. La plage de variation des valeurs de  $\Delta C_{HbO_2}$  est 3.5 fois plus importante que celle des valeurs de  $\Delta C_{Hb}$ . Les profils temporels mesurés au niveau de la zone  $S_2$  semblent être corrélés positivement avec les réponses hémodynamiques théoriques alors que les profils mesurés au niveau de la zone de référence semblent avoir un comportement plus erratique. Les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  et  $\Delta C_{Hb}$  diffèrent pour chaque exécution du modèle fonctionnel du fait de la correction des données, voir paragraphe 6.1.3.

Sur la Fig. 12.4, les valeurs de  $\langle \overline{\Delta C_n} \rangle$  et  $\langle r_n \rangle$  calculées au niveau de la zone de référence et de la zone  $S_2$  sont représentées en trait plein. Les aires colorées correspondent aux plages de dispersion des valeurs mesurées (écart type). La notation \* indique l'acceptation des hypothèses statistiques  $H_0$  (voir Eq.(8.5)) ou  $H_1$  (voir Eq. (8.6)) utilisées dans le modèle fonctionnel, voir paragraphe 8.1.2.2.1. Les différentes variables affichées sur la Fig. 12.4 sont recalculées à chaque fois que le modèle fonctionnel est exécuté (sept fois). L'axe temporel représente l'indice temporel relatif à l'acquisition des images mais ne correspond pas au temps d'affichage représenté sur la Fig. 12.2.

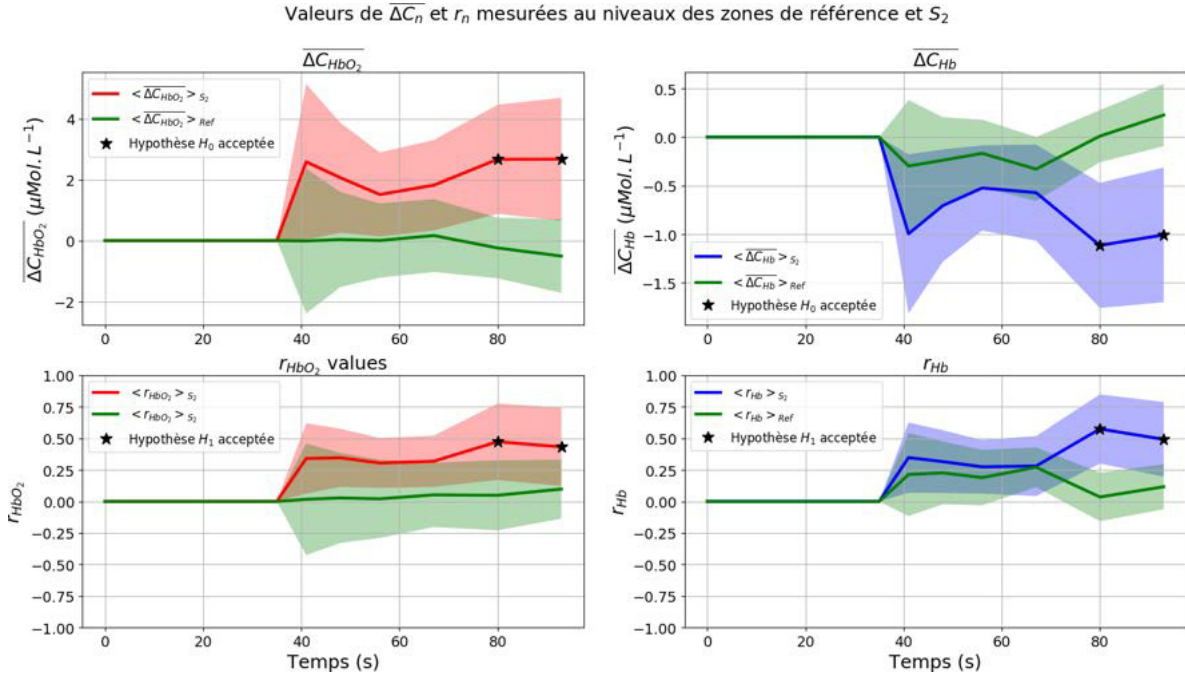


FIGURE 12.4 – Valeurs de  $\overline{\Delta C_n}$ ,  $r_n$  mesurées au niveau de la zone de référence et de la zone  $S_2$ . Les traits pleins désignent les valeurs moyennées sur la zone d'intérêt et les aires colorées la plage de dispersion des valeurs sur la zone d'intérêt. L'acceptation des hypothèses statistiques utilisées dans le modèle fonctionnel est représentée par la notation \*.

Sur la Fig. 12.4, les valeurs de  $\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}} \rangle$  and  $\langle \overline{\Delta C_{Hb}} \rangle$  sont égales à  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$  pour les deux zones d'intérêt entre  $t = 0\text{s}$  et  $t = 35\text{s}$ . Les valeurs de  $\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}} \rangle$  de la zone  $S_2$  augmentent progressivement au cours de l'acquisition pour atteindre  $2.66\mu\text{Mol.L}^{-1}$ . On remarque tout de même une diminution des valeurs entre  $t = 41\text{s}$  et  $t = 56\text{s}$ . Les valeurs mesurées au niveau de la zone de référence fluctuent autour de  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$ . Les valeurs mesurées au niveau de ces deux zones se chevauchent jusqu'à  $t = 80\text{s}$ . De  $t = 0\text{s}$  à  $t = 80\text{s}$ , les valeurs de  $\langle \overline{\Delta C_{HbO_2}} \rangle$  mesurées au niveau des deux zones ne sont pas statistiquement différentes, ce qui se traduit par un rejet de l'hypothèse  $H_0$ , voir Eq. (8.5). Au delà de  $t = 80\text{s}$ , l'hypothèse statistique  $H_0$  est acceptée.

Les valeurs de  $\langle \overline{\Delta C_{Hb}} \rangle$  de la zone  $S_2$  diminuent progressivement au cours de l'acquisition pour atteindre  $-1\mu\text{Mol.L}^{-1}$ . On remarque tout de même une augmentation des valeurs entre  $t = 41\text{s}$  et  $t = 56\text{s}$ . Les valeurs mesurées au niveau de la zone de référence fluctuent autour de  $0\mu\text{Mol.L}^{-1}$ . Les valeurs mesurées au niveau de ces deux zones se chevauchent jusqu'à  $t = 80\text{s}$ . De  $t = 0\text{s}$  à  $t = 80\text{s}$ , les valeurs de  $\langle \overline{\Delta C_{Hb}} \rangle$  mesurées au niveau des deux zones ne sont pas statistiquement différentes, ce qui se traduit par un rejet de l'hypothèse  $H_0$ . Au delà de  $t = 80\text{s}$ , l'hypothèse statistique  $H_0$  est acceptée.

Les valeurs de  $\langle r_{HbO_2} \rangle$  and  $\langle r_{Hb} \rangle$  sont égales à 0 pour les deux zones d'intérêt entre  $t = 0\text{s}$  et  $t = 35\text{s}$ . Les valeurs de  $\langle r_{HbO_2} \rangle$  de la zone  $S_2$  augmentent progressivement au cours de l'acquisition pour atteindre 0.41. Les valeurs mesurées au niveau de la zone de référence fluctuent autour de 0. De  $t = 0\text{s}$  à  $t = 80\text{s}$ , les valeurs de  $\langle r_{HbO_2} \rangle$  mesurées au niveau de  $S_2$  ne sont pas statistiquement supérieures à celles mesurées au niveau de la zone de référence, ce qui se traduit par un rejet de l'hypothèse  $H_1$ , voir Eq. (8.6). Au delà de  $t = 80\text{s}$ , l'hypothèse statistique  $H_1$  est acceptée.

Les valeurs de  $\langle r_{Hb} \rangle$  de la zone  $S_2$  augmentent progressivement au cours de l'acquisition pour atteindre 0.50. Les valeurs mesurées au niveau de la zone de référence fluctuent autour de 0.13. De  $t = 0\text{s}$  à  $t = 80\text{s}$ , les valeurs de  $\langle r_{Hb} \rangle$  mesurées au niveau de  $S_2$  ne sont pas statistiquement supérieures à celles mesurées au niveau de la zone de référence, ce qui se traduit par un rejet de l'hypothèse  $H_1$ , voir Eq. (8.6). Au delà de  $t = 80\text{s}$ , l'hypothèse statistique  $H_1$  est acceptée.

### 12.1.3 Discussions

Sur la Fig. 12.2, les zones cérébrales définies comme étant activées correspondent aux zones motrices et sensorielles identifiées par la stimulation électrique. L'identification de ces zones fonctionnelles n'est cependant obtenue que 36s après la fin de la stimulation du patient (cartographies  $A_6$  et  $A_7$ ). Pour les cartographies fonctionnelles de 1 à 5, on peut observer sur la Fig. 12.4 que les hypothèses statistiques  $H_0$  et  $H_1$  ne sont pas acceptées du fait de différences non-significatives des valeurs (faibles différences entre les valeurs moyennes et plages de dispersion des valeurs se chevauchant). Ce résultat peut être expliqué du fait d'une mauvaise estimation de la pente de l'intensité collectée (voir paragraphe 6.1.3) qui est calculée à chaque appel du modèle fonctionnel. En effet, lorsqu'une image est acquise à un temps  $t_s$  pendant la période de stimulation du patient, la pente estimée pour les intensités des images comprises entre  $t = 0s$  et  $t_s$  peut être erronée. Les variations lumineuses mesurées peuvent être dues à la fois à la dessiccation du tissu, qui est le phénomène que l'on cherche à corriger par l'estimation de la pente, mais également aux variations de concentration associées à l'activité du patient.

Pour palier ce problème, deux pistes peuvent être envisagées. La première est d'établir une période d'apprentissage avant l'acquisition, pour laquelle le patient est au repos, ce qui permettra d'estimer les variations de lumière associée à la dessiccation. Cette solution est cependant problématique car elle allonge le temps d'intervention. La deuxième solution consiste à appliquer le modèle fonctionnel uniquement à la fin de l'acquisition. La compensation du mouvement et le filtrage passe-bas des données peuvent être réalisées parallèlement à l'acquisition des images, ce qui permet de délivrer une identification des zones fonctionnelles environ 11s après la fin de l'acquisition des images. Ce temps de traitement a été calculé pour la vidéo utilisée dans ce chapitre. Sa valeur est bien entendue dépendante de la définition de l'image, de la résolution temporelle et de la durée de l'acquisition.

## 12.2 Connectivité cérébrale au repos

La connectivité cérébrale au repos (ou resting state en anglais) est une technique d'imagerie qui utilise les lentes fluctuations temporelles de l'hémoglobine cérébrale ( $< 0.1Hz$ ) pour étudier l'activité neuronale du patient au repos [173]. Ces fluctuations surviennent en l'absence de tâches cognitives. Cette technique a tout d'abord été introduite en IRMf par *Biswal et al.* [174] dans une étude révélant la corrélation des signaux BOLD entre les cortex somatosensoriels des hémisphères droits et gauches. La connectivité cérébrale au repos a également été appliquée aux données acquises par des dispositifs fNIRS [175, 176] ou encore en imagerie optique plein champ à l'aide de caméras et d'illumination à deux longueurs d'onde [167, 159].

L'objectif de cette étude est d'identifier les zones fonctionnelles cérébrales d'un patient pendant une opération de neurochirurgie sans lui imposer un paradigme expérimental d'activation (voir chapitre 8) mais en le laissant au repos. Cette technique est de plus en plus utilisée en IRMf du fait de la faible implication du patient. En effet, il est parfois compliqué d'imposer à un patient (par exemple les enfants de bas âge) de respecter scrupuleusement le protocole d'activation. La connectivité cérébrale au repos apporte donc une alternative d'intérêt pour la réalisation d'examen cliniques. Au bloc opératoire, cette technique est également très intéressante, car les zones fonctionnelles pourraient potentiellement être identifiées lorsque le patient est sous anesthésie générale.

Dans la littérature, on retrouve principalement deux analyses de connectivité cérébrale au repos : l'analyse de la corrélation des signaux temporels de l'hémodynamique cérébrale avec ceux d'une graine et l'analyse en composantes indépendantes des signaux temporels de l'hémodynamique cérébrale. Les analyses ont été exécutées sur une vidéo pour laquelle le patient est au repos pendant 60s avant d'effectuer deux périodes de stimulations de 20s entrecoupées de 20s de repos (vidéo 5, voir tableau 3.2). Les analyses ont été exécutées sur les 60 premières secondes de cette vidéo.

Cet axe de travail a été démarré en collaboration avec Fabien Schneider, maître de conférences et praticien hospitalier au CHU de Saint-Etienne.

### 12.2.1 Corrélation

La première méthode de connectivité cérébrale au repos que nous avons utilisé est l'analyse de la corrélation entre chaque signal mesuré avec celui relevé pour une graine d'intérêt. Une graine correspond à une zone corticale définie par un disque de 10 pixels de diamètre (3.1mm de diamètre). Les profils temporels de variations de concentration de  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $HbT$  de la graine sont moyennés sur sa surface et sont comparés à tous les autres profils temporels à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson  $r$ . Ainsi, pour chaque graine, une cartographie de corrélation est obtenue pour chaque chromophore. Dans la littérature scientifique, les graines sont utilisées pour étudier la corrélation des variations hémodynamiques cérébrales entre les deux hémisphères du cerveau du patient. Par exemple, *Montgomery et al.* [159] ont étudié la décorrélation des variations de concentration de l'hémoglobine au repos entre les lobes frontaux antérieurs gauches et droits d'une souris pendant l'évolution d'une tumeur. Dans notre application, nous n'avons pas accès aux deux hémisphères du cerveau du patient mais seulement à un volet chirurgical réduit centré autour de la tumeur à réséquer. Nous utiliserons les graines afin d'identifier les zones cérébrales ayant des profils de variations de concentration fortement corrélés avec ceux de la graine.

Deux graines ont été utilisées, la première est placée au niveau de la zone motrice identifiée par le neurochirurgien par stimulation électrique. La deuxième graine est placée au niveau de la zone de référence utilisée par le modèle fonctionnel par groupement de pixels A, voir paragraphe 10.1.3.2. Sur la Fig. 12.5, les cartographies du coefficient de corrélation de Pearson des données acquises avec la caméra RGB sont représentées. Les coefficients de corrélation sont calculés entre les profils temporels de  $\Delta C_{HbO_2}$  (respectivement  $\Delta C_{Hb}$  et  $\Delta C_{HbT}$ ) mesurés sur toute la surface du cortex et celui moyenné sur la surface de la graine.

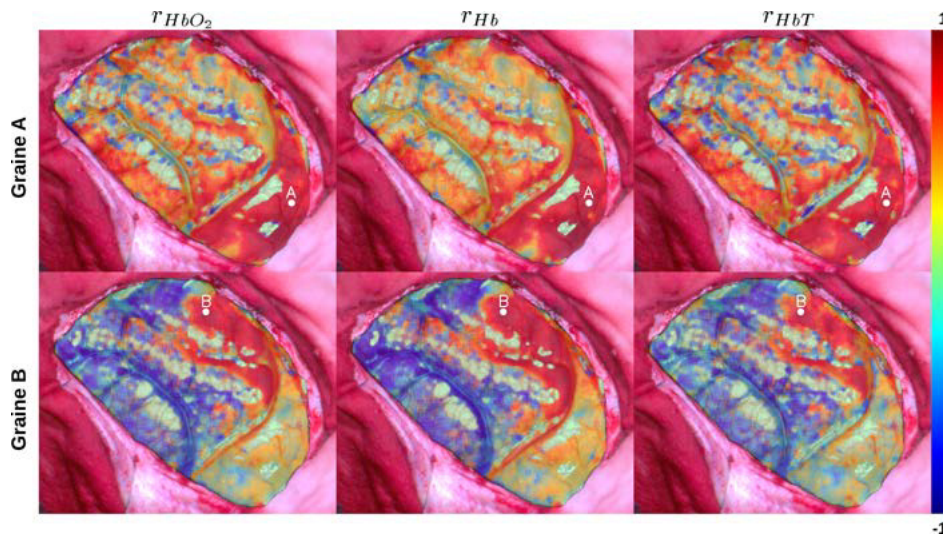


FIGURE 12.5 – Cartographies de la connectivité cérébrale au repos par analyse de la corrélation. Deux graines ont été utilisées et les cartographies de corrélation ont été calculées pour les variations de concentration en  $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $HbT$ . La graine A correspond à la zone fonctionnelle associée à la motricité de la main identifiée par stimulation électrique et la graine B correspond à la zone de référence utilisée dans notre modèle fonctionnel (voir paragraphe 8.1). La barre de couleur désigne les valeurs du coefficient de corrélation de Pearson.

Sur la Fig. 12.5, on peut voir que pour chaque chromophore, les zones cérébrales fortement corrélées à la graine A coïncident avec les zones identifiées par nos modèles fonctionnels basés sur un paradigme d'activation, voir chapitre 10. Les zones fortement corrélées à la graine B s'étendent pour chaque chromophore du point B jusqu'au gros vaisseau sanguin situé à gauche du point A.



## 12.2.2 Analyse en composantes indépendantes

La deuxième méthode de connectivité cérébrale au repos repose sur l'utilisation d'une analyse en composantes indépendantes (ACI) [177]. Cette technique appartient à la famille des méthodes de séparations aveugles de sources qui consiste à déterminer  $S$  sources à partir d'observations. Plus particulièrement, l'AIC permet d'identifier des signaux indépendants depuis des observations, qui sont définies comme une combinaison linéaire des sources qui minimisent leur interdépendance statistique. L'AIC n'a pas seulement été utilisée en IRMf pour identifier les zones cérébrales connectées [173], mais également pour séparer le bruit du signal acquis par un électrocardiogramme (EEG) [178] ou par un électroencéphalogramme [179]. On retrouve également l'utilisation de l'AIC pour la mesure automatique de la pulsation cardiaque à partir de vidéos RGB de visages. [180].

L'algorithme FastICA [181] a été utilisé pour calculer les analyses en composantes indépendantes sur les variations de concentration mesurées pendant la période de repos. Les données d'entrée ont la dimension  $N \times T$ , avec  $N$  le nombre de pixels de l'image et  $T$  le nombre d'images acquises pendant la période de repos. L'analyse est calculée séparément pour chaque chromophore. Avant d'appliquer l'algorithme FastICA, les données sont centrées-réduites, ce qui signifie que chaque profil temporel de variations de concentration est normalisé de façon à ce que sa moyenne soit nulle et que son écart type soit égal à 1. Le nombre de composantes indépendantes dépend du volume ou de la surface du cortex analysée. *White et al.* ont utilisé entre 10 et 20 composantes indépendantes [182] pour analyser les données récoltées par un dispositif de tomographie optique diffuse possédant 16 détecteurs. Dans notre étude, le champ de vue est plus réduit, nous avons utilisé 5 composantes indépendantes. À noter que *Li et al.* [183] ont proposé une méthode pour l'estimation du nombre idéal de composantes indépendantes pour des données d'IRMf.

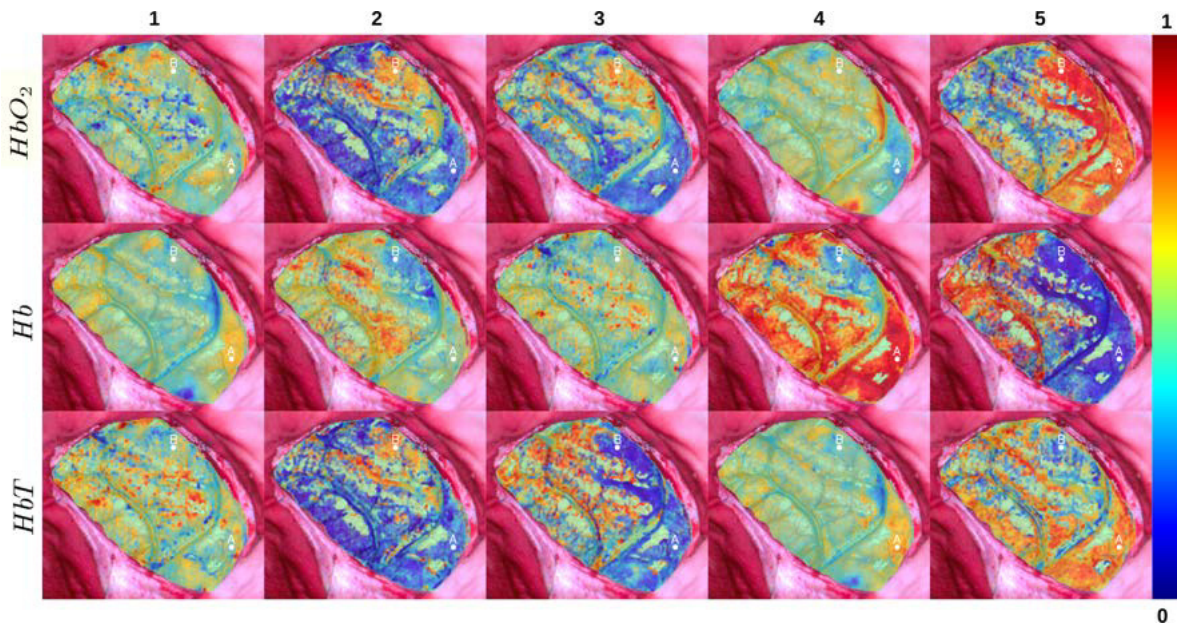


FIGURE 12.6 – Cartographies de la connectivité cérébrale au repos par analyse en composantes indépendantes. Cinq composantes principales ont été utilisées pour chaque chromophore ( $HbO_2$ ,  $Hb$  et  $HbT$ ). Le point A correspond à la zone fonctionnelle associée à la motricité de la main identifiée par stimulation électrique et le point B correspond à la zone de référence utilisée dans notre modèle fonctionnel (voir paragraphe 8.1). La barre de couleur désigne les valeurs normalisées des composantes indépendantes.

Chaque composante indépendante est définie par un vecteur de dimension  $N \times 1$  illustrant la distribution spatiale des fluctuations du chromophore étudié sur la surface du cerveau. Une image

est ensuite reconstruite afin de visualiser les résultats. Chaque image de composante indépendante est normalisée de telle sorte que les valeurs minimales et maximales de l'image soient respectivement égales à 0 et 1. Contrairement aux analyses implémentées en IRMf [184] ou en fNIRS [182], les composantes indépendantes ne peuvent pas être triées en comparant les patterns des cartographies à des atlas de neuroanatomie fonctionnelle.

Pour les composantes indépendantes calculées avec  $\Delta C_{HbO_2}$ , on remarque que pour les cartographies 2, 3 et 5, de fortes valeurs peuvent être identifiées au niveau de la zone B. Pour la cartographie 4, de faibles valeurs sont identifiées au niveau de la zone A (zone motrice) . On retrouve également de fortes valeurs au niveau de la zone A sur la cartographie 5. Pour les composantes indépendantes calculées avec  $\Delta C_{Hb}$ , de fortes valeurs sont identifiées au niveau de la zone A sur les cartographies 1, 2. On retrouve de faibles valeurs au niveau de la zone B sur la cartographie 2. Sur la cartographie 5, de faibles valeurs s'étendent de la zone A jusqu'à la zone B. Pour les composantes indépendantes calculées avec  $\Delta C_{HbT}$ , de fortes valeurs sont identifiées au niveau de la zone A sur les cartographies 4 et 5. De fortes valeurs sont situées au niveau du point B sur la cartographie 2 et de faibles valeurs s'étendent de la zone B jusqu'à la zone A sur la cartographie 3.

### 12.2.3 Conclusion

Cette technique n'a pour l'instant été que survolée. Cependant, on peut voir sur les Figs. 12.5 et 12.6 le potentiel de cette technique pour l'identification des zones fonctionnelles. L'analyse par corrélation semble la plus prometteuse du fait de sa simplicité d'interprétation. Dans le futur, un modèle linéaire général et la théorie des champs aléatoire Gaussiens pourrait être utilisé de façon à définir automatiquement un seuil de corrélation pour l'identification des zones cérébrales fortement corrélées à la graine. Les cartographies issues de l'analyse par composantes indépendantes sont plus compliquées à utiliser sans comparaison des patterns obtenus à des atlas de références.



# Chapitre 13

## Perspectives en exploration endoscopique

En exploration endoscopique, plusieurs perspectives d'évolution doivent être étudiées. Tout d'abord, le dispositif doit être amélioré afin de garantir une acquisition des images multispectrales à une cadence vidéo (au minimum supérieure à 6.8 images par secondes [129]). Par la suite les performances du modèle fonctionnel présentées au paragraphe 8.2 doivent également être caractérisées. Pour cela, des mesures sur fantômes homogènes et hétérogènes doivent être réalisées. Pour finir, une campagne de tests précliniques pourrait être mise en place de façon à évaluer le potentiel de notre dispositif pour l'identification de lésions tissulaires.

### 13.1 Amélioration du dispositif

Le dispositif d'endoscope multispectral développé dans le cadre de cette thèse n'en est qu'au stade de prototype. En effet, la cadence des images multispectrales délivrées par notre dispositif n'est pas suffisamment importante pour une utilisation *in vivo*. Plusieurs pistes doivent être étudiées afin de garantir une acquisition d'images à une cadence vidéo.

La caméra utilisée est une caméra CCD. L'efficacité quantique de cette caméra est ainsi très faible dans les longueurs d'onde du proche infrarouge utilisée (9 % à 793 nm et 7 % à 825 nm). L'utilisation d'une caméra CMOS possédant une meilleure efficacité quantique pour ces longueurs d'onde pourrait ainsi être utilisée de façon à diminuer les temps d'intégration de la caméra.

Afin de réduire le bruit dans les mesures et d'augmenter la cadence d'acquisition des images multispectrales, un binning logiciel ou matériel peut être envisagé. Le binning consiste à regrouper plusieurs pixels du capteur de la caméra sur une ou deux directions et permet d'augmenter la sensibilité au détriment de la résolution. Cette technique peut également être utilisée lorsque la pleine résolution n'est pas nécessaire en particulier pour l'imagerie dans le proche infrarouge, pour laquelle les structures (vaisseaux) sont "lissées". La résolution la plus fine n'apporte alors pas de bénéfice clair et la priorité va à l'augmentation de la rapidité d'acquisition.

Nous avons pu voir dans le paragraphe 5.2.7.1 que l'injection des sources d'illumination à travers l'endoscope n'est pas du tout optimisée (pertes de l'ordre de 90%). Une optimisation de l'injection doit ainsi être étudiée de façon à diminuer les temps d'intégration de la caméra. De plus, nous avons pu voir dans le paragraphe 5.2 que l'image acquise pour une illumination à 532 nm présente des artefacts de mesure (voir Figs. 5.29 et 5.35). Ces artefacts n'ont pas été corrigés et devront être pris en compte lors de l'amélioration du dispositif, par remplacement de la source laser à 532 nm par exemple. Le caractère cohérent des sources Laser utilisées dans notre dispositif introduit un bruit de speckle qui est contraignant pour l'analyse des images. Afin de s'affranchir de ce problème, deux

possibilités s'offrent à nous. Premièrement un dispositif de réduction de speckle industriel pourrait être utilisé pour chaque source laser ou deuxièmement, les sources laser pourraient être remplacées par des sources d'illumination LEDs.

Nous avons pu voir dans le paragraphe 5.2.3 que le réglage de la netteté des images est corrélé avec un réglage de zoom. Ce problème est directement lié au choix de lentille utilisée pour le couplage optique entre l'endoscope et la caméra. Afin de découpler les fonctions de grandissement (zoom) et de netteté tout en tenant en compte des effets de restriction de champ (diaphragme intermédiaire qui a des bords flous sur l'image finale actuellement), une étude de rétro-ingénierie de l'optique Storz dédiée à l'endoscope devrait être réalisée. Cependant, cela nécessiterait un accès aux plans de conception opto-mécaniques de l'endoscope Storz, ce qui est peu probable sans partenariat avec l'industriel. En parallèle, un logiciel de simulation optique pour la conception et l'optimisation de combinaisons optiques devrait être utilisé afin de guider la conception mécanique.

Pour finir, il ne faut oublier que ce dispositif est un prototype. Si les différents tests sur fantômes et les tests précliniques s'avèrent concluant, le principe d'acquisition d'images mutlispectrales devrait être transféré sur des gastroscopie vidéo, voir paragraphe 4.2.1.

## 13.2 Caractérisation du modèle de détection à l'aide de mesures sur fantômes

Le modèle de détection défini au paragraphe 8.2 s'appuie sur la comparaison de rapports d'intensité mesurés et simulés. Nous avons pour l'instant évalué la performance de ce modèle sur des fantômes numériques hétérogènes (voir paragraphe 11.2.2). La prochaine étape de ce projet est de caractériser les performances de notre dispositif sur des fantômes optiques homogènes et hétérogènes dont les propriétés optiques sont connues. Par exemple, un fantôme liquide contenant de l'intralipide et du sang pourrait être mis en place. Le suivi de la saturation en oxygène de ce liquide pourrait être étudié. Pour cela, de l'oxygène gazeux pourrait être injecté dans le fantôme et les valeurs mesurées par notre dispositif seraient comparées à celles délivrées par un dispositif de référence : une sonde oxymétrique Clark [185].

L'estimation des paramètres quantitatifs est fortement impactée par les hétérogénéités des propriétés optiques des tissus biologiques. De plus, les erreurs de quantification sont plus importantes lorsque des sources d'illumination dans le proche infrarouge sont utilisées. En effet, du fait de la capacité de la lumière infrarouge à être moins absorbée par l'hémoglobine que la lumière visible, les photons infrarouges captés par la caméra pourront être impactés par des lésions tissulaires enfouies. Afin de quantifier la robustesse et la capacité de détection de notre modèle, un fantôme hétérogène mimant un vaisseau sanguin enfoui dans un tissu homogène pourrait être avantageusement utilisé.

# Conclusion générale

Les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse s'inscrivent dans le cadre de développement d'outils pour la quantification de biomarqueurs afin de proposer une aide au diagnostic en quasi-temps réel aux praticiens hospitaliers.

Dans le cadre de cette thèse, l'imagerie optique spectrale a été utilisée à travers deux applications cliniques et précliniques : la neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle et l'exploration endoscopique du côlon d'un modèle murin pour la détection de pathologies tissulaires. Bien que ces deux applications diffèrent par rapport à l'organe étudié (le cerveau pour l'application clinique et le côlon pour l'application préclinique), elles se regroupent sur une mesure guidée par physiologie, à savoir le suivi de l'oxygénation tissulaire. Dans ce manuscrit, ces deux applications ont été abordées à travers des approches de développements expérimentaux, de modèles de quantification de biomarqueurs, de simulations et d'optimisation de l'ensemble de la chaîne d'acquisition. Les outils développés sont relativement peu onéreux, non-ionisants et non-invasifs, ce qui en fait des méthodes adaptées à un enjeu de santé publique.

Pour l'application clinique, la neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle, l'objectif a été de fournir au neurochirurgien des cartographies binaires de l'activité cérébrale du patient pendant une opération de neurochirurgie. Le besoin est de fournir au neurochirurgien une identification fonctionnelle proche de celle délivrée par le dispositif de référence pré-opératoire (l'IRMF) tout en apportant un complément au dispositif de référence per-opératoire (la stimulation électrique). Afin de répondre à cette problématique, deux dispositifs optiques ont été développés basés sur l'étude des variations d'absorbance de la lumière mesurées à la surface du cortex cérébral du patient par une caméra couleur et une caméra hyperspectrale, voir partie II. Des modèles statistiques ont été développés pour l'identification binaire de zones cérébrales associées à une fonction cognitive, voir chapitre 8. Nous avons pu voir que les zones motrices et sensorielles identifiées par nos modèles fonctionnels correspondent aux zones identifiées par stimulation électrique. Nous avons également pu voir que les cartographies fonctionnelles basées sur l'étude de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale permettent une définition plus précise des zones fonctionnelles par rapports à celles basées uniquement sur l'hémodynamique cérébrale. La quantification d'un biomarqueur de la métabolique cérébrale, voir chapitre 9 représente un intérêt de taille, car celui-ci peut être utilisé comme marqueur de l'activité cérébrale, mais également comme un indicateur pour la détection de lésions cérébrales [153]. De plus, les modèles présentés semblent être sensibles aux différents stimulus physiologiques de la main. Une méthode d'optimisation d'une configuration expérimentale pour le suivi de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale a été introduite. Les résultats présentés aux chapitres 9 et 10 indiquent qu'une caméra couleur est un dispositif adapté pour l'identification des zones fonctionnelles basée sur le suivi de l'hémoglobine désoxygénée corticale (erreur de 4%). La quantification en  $\Delta C_{HbO_2}$  est cependant soumise à de plus fortes erreurs (48%). Ce résultat est très intéressant pour le développement de nouveaux dispositifs translationnels médicaux. En effet, les caméras couleurs sont de plus en plus présentes au bloc opératoire, elles équipent notamment les microscopes chirurgicaux. Ainsi, de tels dispositifs pourraient facilement être utilisés au bloc opératoire par les neurochirurgiens afin de guider leurs gestes chirurgicaux. Nous avons montré que l'imagerie hyperspectrale est également une solution adaptée pour l'identification des zones fonctionnelles cérébrales. L'avantage majeur de l'imagerie hyperspectrale dans le proche infrarouge comparée à l'imagerie couleur traditionnelle repose sur la

possibilité du suivi de l'hémodynamique (erreur de 1.9% pour la quantification de  $\Delta C_{HbO_2}$  et de 4.8% pour la quantification de  $\Delta C_{Hb}$ ) et d'un biomarqueur de la métabolique cérébrale (erreur de quantification de 16% pour la quantification de  $\Delta C_{oxCCO}$ ), voir chapitre 9. Plusieurs perspectives d'amélioration ont été évoquées :

- Définition d'un paradigme expérimental optimal
- Développement d'un modèle fonctionnel à l'échelle du pixel (collaboration initiée)
- Mesure à l'aide de nos dispositifs des réponses hémodynamiques et métaboliques cérébrales à un stimulus impulsionnel
- Identification des zones fonctionnelles cérébrales en temps réel
- Caractérisation des performances des dispositifs sur fantôme optiques (collaboration initiée)
- Étude de connectivité cérébrale au repos (collaboration initiée)
- Correspondance de l'identification fonctionnelle IRMf et optique

Pour l'application préclinique, l'exploration endoscopique du côlon d'un modèle murin pour la détection de pathologies tissulaires, l'objectif a été de développer un prototype d'endoscope multispectral pour la détection de lésions tissulaires. Le besoin est de fournir au praticien un dispositif permettant une identification en temps réel de pathologies tissulaires (tumeurs ou tissus enflammés). Afin de répondre à cette problématique, un prototype d'endoscope a été développé permettant l'acquisition d'images multispectrales suite à l'illumination séquentielles de quatre sources Laser. Les quatre longueurs d'onde utilisées permettent une visualisation surfacique ( $447nm$  et  $532nm$ ) et en profondeur ( $793nm$  et  $825nm$ ) du réseau vasculaire et d'anomalies tissulaires. Un modèle de quantification de biomarqueurs a été proposé pour la détection de zones tissulaires hypoxiques et hyperoxiques. Les résultats présentés au chapitre 11, montrent l'intérêt d'une illumination dans le proche infrarouge pour la détection d'anomalies tissulaires enfouies sous le tissu. Les performances du modèle introduit dans la partie III n'ont été évaluées qu'avec des fantômes numériques. Les résultats indiquent que les zones tissulaires hypoxiques ou hyperoxiques peuvent être détectées par le praticien, cependant comme la détection est soumise à de fortes erreurs de quantification, ce modèle ne peut pas être utilisé dans un but de caractérisation tissulaire. Plusieurs perspectives ont été évoquées :

- Amélioration du prototype d'endoscope pour l'acquisition d'images multispectrales à faible niveau de bruit et à une cadence vidéo
- Caractérisation des performances de détection sur fantômes optiques homogènes et hétérogènes
- Intégration à un gastroscopie vidéo
- Test *in vivo* sur un modèle murin

# Publications et communications

## Publications

### Reuves avec comité de lecture

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, L. Alston, J. Guyotat, B. Montcel, "Intraoperative quantitative functional brain mapping using an RGB camera", *Neurophotonics* 6(4), 045015 (24 December 2019) <https://doi.org/10.1117/1.NPh.6.4.045015>

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Real Time Intraoperative Functional Brain Mapping Based on RGB Imaging", *IRBM* Volume 1213, Issue 1, 4/2020, Pages 1-59, ISSN 1959-0318, <http://dx.doi.org/10.1016/j.irbm.2020.04.004>

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Optimal Spectral Combination of a Hyperspectral Camera for Intraoperative Hemodynamic and Metabolic Brain Mapping". *Appl. Sci.* 2020, 10, 5158. <http://dx.doi.org/10.3390/app10155158>

### Proceedings avec comité de lecture

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Real time intraoperative functional brain mapping using a RGB camera". *Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II*; Brown, J.Q. ; van Leeuwen, T.G., Eds. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2019, Vol. 11073, pp. 17 – 21. doi :10.1117/12.2526992.

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Pixel-wise modified Beer-Lambert model for intraoperative functional brain mapping". *Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II*; Brown, J.Q. ; van Leeuwen, T.G., Eds. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2019, Vol. 11073, pp. 148 – 152. doi :10.1117/12.2527045.

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Intraoperative functional and metabolic brain mapping using hyperspectral imaging". *Clinical and Translational Neurophotonics 2020*; Madsen, S.J. ; Yang, V.X.D. ; Thakor, N.V., Eds. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2020, Vol. 11225, pp. 24 – 30. doi :10.1117/12.2545968.

## Présentations

### Présentations orales

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Real time intraoperative functional brain mapping using a RGB camera". *Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II*; Brown, J.Q. ; van Leeuwen, T.G., Eds. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2019, Vol. 11073, pp. 17 – 21. doi :10.1117/12.2526992.

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Pixel-wise modified Beer-Lambert model for intraoperative functional brain mapping". Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II; Brown, J.Q. ; van Leeuwen, T.G., Eds. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2019, Vol. 11073, pp. 148 – 152. doi :10.1117/12.2527045.

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Intraoperative functional and metabolic brain mapping using hyperspectral imaging". Clinical and Translational Neurophotonics 2020 ; Madsen, S.J. ; Yang, V.X.D. ; Thakor, N.V., Eds. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2020, Vol. 11225, pp. 24 – 30. doi :10.1117/12.2545968.

## Présentations affichées

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M Sdika, L. Alston, et al.. Neuroimagerie fonctionnelle multispectrale interventionnelle. OptDiag 2018, May 2018, Paris, France. (hal-02894966).

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, B. Montcel, "Real time intraoperative functional brain mapping using a RGB camera" Colloque RITS, May 2019, Tours, France. (hal-02142491)

**C. Caredda**, B. Montcel, D. Moussata, R. Sablong. Développement d'un prototype d'endoscope multispectral pour le petit animal. Colloque RITS, May 2019, Tours, France. (hal-02539581).

**C. Caredda**, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M Sdika, J. Guyotat, et al.. Intraoperative functional brain mapping based on RGB imaging. fNIRS UK, Sep 2019, Birmingham, United Kingdom. (hal-02894964).

## Distinctions

Prix de la meilleure présentation affichée lors du congrès RITS 2019 à Tours.

# Bibliographie

- [1] S Ogawa, D W Tank, R Menon, J M Ellermann, S G Kim, H Merkle, and K Ugurbil. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation : functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(13) :5951–5955, 1992.
- [2] Ian J. Gerard, Marta Kersten-Oertel, Kevin Petrecca, Denis Sirhan, Jeffery A. Hall, and D. Louis Collins. Brain shift in neuronavigation of brain tumors : A review. *Medical Image Analysis*, 35 :403–420, January 2017.
- [3] Wilder Penfield and Edwin Boldrey. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4) :389–443, 1937.
- [4] T. Krings, B. R. Buchbinder, W. E. Butler, K. H. Chiappa, H. J. Jiang, G. R. Cosgrove, and B. R. Rosen. Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5) :1406–1416, 1997.
- [5] Kazuhiro Gono, Takashi Obi, Masahiro Yamaguchi, Nagaaki Ohyama, Hirohisa Machida, Yasushi Sano, Shigeaki Yoshida, Yasuo Hamamoto, and Takao Endo. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *Journal of biomedical optics*, 9(3) :568–577, 2004.
- [6] Wandell Brian A. *Foundations of Vision*. Oxford University Press, 1995.
- [7] Bryce E Bayer. COLOR IMAGING ARRAY. *U.S. Patent No. 3971065 A*, page 10, 1976.
- [8] Alexander F.H. Goetz. Three decades of hyperspectral remote sensing of the Earth : A personal view. *Remote Sensing of Environment*, 113 :S5–S16, September 2009.
- [9] A Gowen, C Odonnell, P Cullen, G Downey, and J Frias. Hyperspectral imaging : an emerging process analytical tool for food quality and safety control. *Trends in Food Science & Technology*, 18(12) :590–598, December 2007.
- [10] Gamal ElMasry, Ning Wang, Adel ElSayed, and Michael Ngadi. Hyperspectral imaging for nondestructive determination of some quality attributes for strawberry. *Journal of Food Engineering*, 81(1) :98–107, July 2007.
- [11] Gamal ElMasry, Da-Wen Sun, and Paul Allen. Near-infrared hyperspectral imaging for predicting colour, pH and tenderness of fresh beef. *Journal of Food Engineering*, 110(1) :127–140, May 2012.
- [12] Mohammed Kamruzzaman, Gamal ElMasry, Da-Wen Sun, and Paul Allen. Non-destructive prediction and visualization of chemical composition in lamb meat using NIR hyperspectral imaging and multivariate regression. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 16 :218–226, October 2012.
- [13] Renfu Lu and Yud-Ren Chen. Hyperspectral imaging for safety inspection of food and agricultural products. In *Pathogen Detection and Remediation for Safe Eating*, volume 3544, pages 121–134. International Society for Optics and Photonics, 1999.
- [14] D Haboudane. Hyperspectral vegetation indices and novel algorithms for predicting green LAI of crop canopies : Modeling and validation in the context of precision agriculture. *Remote Sensing of Environment*, 90(3) :337–352, April 2004.
- [15] Silvia Serranti, Aldo Gargiulo, and Giuseppe Bonifazi. Characterization of post-consumer polyolefin wastes by hyperspectral imaging for quality control in recycling processes. *Waste Management*, 31(11) :2217–2227, November 2011.

- [16] V.E. Brando and A.G. Dekker. Satellite hyperspectral remote sensing for estimating estuarine and coastal water quality. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 41(6) :1378–1387, June 2003.
- [17] Guolan Lu and Baowei Fei. Medical hyperspectral imaging : a review. *Journal of Biomedical Optics*, 19(1) :010901, January 2014.
- [18] Lalita Khaodhiar, Thanh Dinh, Kevin T. Schomacker, Svetlana V. Panasyuk, Jenny E. Freeman, Robert Lew, Tiffany Vo, Alexander A. Panasyuk, Christina Lima, John M. Giurini, and others. The use of medical hyperspectral technology to evaluate microcirculatory changes in diabetic foot ulcers and to predict clinical outcomes. *Diabetes care*, 30(4) :903–910, 2007.
- [19] Anwer M. Siddiqi, Hui Li, Fazlay Faruque, Worth Williams, Kent Lai, Michael Hughson, Steven Bigler, James Beach, and William Johnson. Use of hyperspectral imaging to distinguish normal, precancerous, and cancerous cells. *Cancer*, 114(1) :13–21, January 2008.
- [20] Nathan Hagen and Michael W. Kudenov. Review of snapshot spectral imaging technologies. *Optical Engineering*, 52(9) :090901, September 2013.
- [21] Spectral Imaging and Linear Unmixing. Library Catalog : [www.microscopyu.com](http://www.microscopyu.com).
- [22] P. E. Buchsbaum and M. J. Morris. Method for making monolithic patterned dichroic filter detector arrays for spectroscopic imaging. *U.S. Patent No. 6,638,668 B2*, 2003.
- [23] Thaddeus C. George, David A. Basiji, Brian E. Hall, David H. Lynch, William E. Ortyrn, David J. Perry, Michael J. Seo, Cathleen A. Zimmerman, and Philip J. Morrissey. Distinguishing modes of cell death using the imagestream multispectral imaging flow cytometer. *Cytometry Part A*, 59A(2) :237–245, 2004.
- [24] Bridget K. Ford, Michael R. Descour, and Ronald M. Lynch. Large-image-format computed tomography imaging spectrometer for fluorescence microscopy. *Opt. Express*, 9(9) :444–453, Oct 2001.
- [25] Alistair Gorman, David William Fletcher-Holmes, and Andrew Robert Harvey. Generalization of the lyot filter and its application to snapshot spectral imaging. *Opt. Express*, 18(6) :5602–5608, Mar 2010.
- [26] Gerald Wong, Roger Pilkington, and Andrew R. Harvey. Achromatization of wollaston polarizing beam splitters. *Opt. Lett.*, 36(8) :1332–1334, Apr 2011.
- [27] Liang Gao, Robert T. Kester, and Tomasz S. Tkaczyk. Compact image slicing spectrometer (iss) for hyperspectral fluorescence microscopy. *Opt. Express*, 17(15) :12293–12308, Jul 2009.
- [28] Scott Prahl. Assorted Spectra, 2018.
- [29] Huilan Ao, Da Xing, Huajiang Wei, Huaimin Gu, Guoyong Wu, and Jianjun Lu. Thermal coagulation-induced changes of the optical properties of normal and adenomatous human colon tissues *in vitro* in the spectral range 400–1100 nm. *Physics in Medicine and Biology*, 53(8) :2197–2206, April 2008.
- [30] Maria G. Mason, Peter Nicholls, and Chris E. Cooper. Re-evaluation of the near infrared spectra of mitochondrial cytochrome c oxidase : Implications for non invasive *in vivo* monitoring of tissues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1837(11) :1882 – 1891, 2014.
- [31] Mark Cope. *The application of near infrared spectroscopy to non invasive monitoring of cerebral oxygenation in the newborn infant*. PhD thesis, University College London, April 1991.
- [32] F. P. Bolin, L. Preuss, R. Taylor, and Robert J. Ference. Refractive index of some mammalian tissues using a fiber optic cladding method. *Applied optics*, 28 12 :2297–303, 1989.
- [33] Subrahmanyam Chandrasekhar. *Radiative Transfer*. Courier Corporation, April 1960.
- [34] Kenneth M. Case and P. F. Zweifel. *Linear transport theory*. Addison-Wesley, 1967.
- [35] Akira Ishimaru. *Wave Propagation and Scattering in Random Media*. John Wiley & Sons, February 1999.
- [36] Lihong V. Wang and Hsin-i Wu. *Biomedical optics : principles and imaging*. Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, 2007. OCLC : ocm71427127.



- [37] Anabela Da Silva. *Méthodes optiques pour le diagnostic et l'imagerie biomédicale*. PhD thesis, Aix-Marseille Université, 2013.
- [38] Lihong Wang, Steven L. Jacques, and Liqiong Zheng. Mcm1—monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 47(2) :131–146, 1995.
- [39] Qianqian Fang and David A. Boas. Monte carlo simulation of photon migration in 3d turbid media accelerated by graphics processing units. *Opt. Express*, 17(22) :20178–20190, Oct 2009.
- [40] Steven L. Jacques. Light distributions from point, line and plane sources for photochemical reactions and fluorescence in turbid biological tissues. *Photochemistry and photobiology*, 67(1) :23–32, 1998.
- [41] M. Galtier, M. Roger, F. André, and A. Delmas. A symbolic approach for the identification of radiative properties. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 196 :130–141, July 2017.
- [42] Maxime Roger, Mathieu Galtier, Frédéric André, Agnès Delmas, Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon, and Cethyl Umr. SYMBOLIC MONTE CARLO METHODS : AN ANALYSIS TOOL FOR THE EXPERIMENTAL IDENTIFICATION OF RADIATIVE PROPERTIES AT HIGH-TEMPERATURE. page 9.
- [43] L. G. Henyey and J. L. Greenstein. Diffuse radiation in the Galaxy. 93 :70–83, January 1941.
- [44] Ruoyang Yao, Xavier Intes, and Qianqian Fang. A direct approach to compute Jacobians for diffuse optical tomography using perturbation Monte Carlo-based photon “replay”. page 16.
- [45] Angelo Sassaroli and Fabrizio Martelli. Equivalence of four monte carlo methods for photon migration in turbid media. *J. Opt. Soc. Am. A*, 29(10) :2110–2117, Oct 2012.
- [46] Frans F. Jöbsis. Noninvasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters. *Science, New Series*, 198(4323) :1264–1267, 1977.
- [47] D. A. Boas, D. H. Brooks, E. L. Miller, C. A. DiMarzio, M. Kilmer, R. J. Gaudette, and Quan Zhang. Imaging the body with diffuse optical tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18(6) :57–75, Nov 2001.
- [48] Laure Alston. *Spectroscopie de fluorescence et imagerie optique pour l'assistance à la résection de gliomes : conception et caractérisation de systèmes de mesure et modèles de traitement des données associées, sur fantômes et au bloc opératoire*. PhD thesis, 2017. Thèse de doctorat dirigée par Rousseau, David/Montcel, Bruno et Hébert, Mathieu Ingénierie pour le vivant Lyon 2017.
- [49] Frans F. Jöbsis. Noninvasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters. *Science, New Series*, 198(4323) :1264–1267, 1977.
- [50] S R Arridge, M Cope, and D T Delpy. The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue : temporal and frequency analysis. *Physics in Medicine and Biology*, 37(7) :1531–1560, July 1992.
- [51] N. Dognitz and G. Wagnieres. Determination of tissue optical properties by steady-state spatial frequency-domain reflectometry. *Lasers in Medical Science*, 13(1) :55–65, 1998.
- [52] David J. Cuccia, Frédéric P. Bevilacqua, Anthony Joseph Durkin, Frederick R. Ayers, and Bruce Jason Tromberg. Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 14(2) :1–13, 2009.
- [53] Joseph P. Angelo Jr., Sez-Jade K. Chen, Marien Ochoa, Ulas Sunar, Sylvain Gioux, and Xavier Intes. Review of structured light in diffuse optical imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 24(7) :1–20, 2018.
- [54] Enagnon Aguénounon, Foudil Dadouche, Wilfried Uhring, and Sylvain Gioux. Real-time optical properties and oxygenation imaging using custom parallel processing in the spatial frequency domain. *Biomed. Opt. Express*, 10(8) :3916–3928, Aug 2019.
- [55] Matthias Kohl-bareis, Branislav Ebert, Jens P. Dreier, Christoph Leithner, Ute Lindauer, and Georg Royl. Apparatus for measuring blood parameters. *20120277559*, November 2012.

- [56] Angelo Sassaroli and Sergio Fantini. Comment on the modified Beer–Lambert law for scattering media. *Physics in Medicine and Biology*, 49(14) :N255–N257, July 2004.
- [57] L Kocsis, P Herman, and A Eke. The modified Beer–Lambert law revisited. *Physics in Medicine and Biology*, 51(5) :N91–N98, March 2006.
- [58] K. Uludag, M. Kohl, J. Steinbrink, H. Obrig, and A. Villringer. Cross talk in the Lambert-Beer calculation for near-infrared wavelengths estimated by Monte Carlo simulations. *Journal of Biomedical Optics*, 7(1) :51, 2002.
- [59] Michele Veldsman, Toby Cumming, and Amy Brodtmann. Beyond BOLD : Optimizing functional imaging in stroke populations : Optimizing BOLD Imaging in Stroke. *Human Brain Mapping*, 36(4) :1620–1636, April 2015.
- [60] Mahlega S. Hassanpour, Brian R. White, Adam T. Eggebrecht, Silvina L. Ferradal, Abraham Z. Snyder, and Joseph P. Culver. Statistical analysis of high density diffuse optical tomography. *NeuroImage*, 85 :104–116, January 2014.
- [61] Aneurin J. Kennerley, John E. Mayhew, Luke Boorman, Ying Zheng, and Jason Berwick. Is optical imaging spectroscopy a viable measurement technique for the investigation of the negative BOLD phenomenon? A concurrent optical imaging spectroscopy and fMRI study at high field (7t). *NeuroImage*, 61(1) :10–20, May 2012.
- [62] Michael Bruyins-Haylett, Ying Zheng, Jason Berwick, and Myles Jones. Temporal coupling between stimulus-evoked neural activity and hemodynamic responses from individual cortical columns. *Physics in Medicine and Biology*, 55(8) :2203–2219, April 2010.
- [63] Petra Wobst, Rüdiger Wenzel, Matthias Kohl, Hellmuth Obrig, and Arno Villringer. Linear Aspects of Changes in Deoxygenated Hemoglobin Concentration and Cytochrome Oxidase Oxidation during Brain Activation. *NeuroImage*, 13(3) :520–530, March 2001.
- [64] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24) :9868–9872, dec 1990.
- [65] Greg Miller. Growing pains for fmri. *Science*, 320(5882) :1412–1414, 2008.
- [66] Michael M. Haglund, George A. Ojemann, and Gary G. Blasdel. Optical imaging of bipolar cortical stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 78(5) :785 – 793, 1993.
- [67] Hugues Duffau, editor. *Brain mapping : from neural basis of cognition to surgical applications*. Springer, Wien ; New York, 2011. OCLC : ocn753000472.
- [68] Richard Caton. The electric currents of the brain. *American Journal of EEG Technology*, 10(1) :12–14, 1970.
- [69] Richard Caton. Iv.—interim report on investigation of the electric currents of the brain. *American Journal of EEG Technology*, 11(1) :23–24, 1971.
- [70] Marco Ferrari and Valentina Quaresima. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fnirs) development and fields of application. *NeuroImage*, 63(2) :921 – 935, 2012.
- [71] Adam Liebert, Heidrun Wabnitz, Dirk Grosenick, Michael Möller, Rainer Macdonald, and Herbert Rinneberg. Evaluation of optical properties of highly scattering media by moments of distributions of times of flight of photons. *Appl. Opt.*, 42(28) :5785–5792, Oct 2003.
- [72] Joshua B. Fishkin, Peter T. C. So, Albert E. Cerussi, Sergio Fantini, Maria Angela Franceschini, and Enrico Gratton. Frequency-domain method for measuring spectral properties in multiple-scattering media : methemoglobin absorption spectrum in a tissuelike phantom. *Appl. Opt.*, 34(7) :1143–1155, Mar 1995.
- [73] A. Grinvald, E. Lieke, R. D. Frostig, C. D. Gilbert, and T. N. Wiesel. Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature*, 324 :361–364, November 1986.
- [74] R. D. Frostig, E. E. Lieke, D. Y. Ts’o, and A. Grinvald. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(16) :6082–6086, August 1990.

- [75] Amiram Grinvald, D. Shoham, A. Shmuel, D. Glaser, I. Vanzetta, E. Shtoyerman, H. Slovin, C. Wijnbergen, R. Hildesheim, and A. Arieli. In-vivo Optical Imaging of Cortical Architecture and Dynamics. In Uwe Windhorst and Håkan Johansson, editors, *Modern Techniques in Neuroscience Research*, pages 893–969. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1999.
- [76] Haidong D. Lu, Gang Chen, Junjie Cai, and Anna W. Roe. Intrinsic signal optical imaging of visual brain activity : Tracking of fast cortical dynamics. *NeuroImage*, 148 :160–168, March 2017.
- [77] Amiram Grinvald and Carl C. H. Petersen. Imaging the Dynamics of Neocortical Population Activity in Behaving and Freely Moving Mammals. In Marco Canepari, Dejan Zecevic, and Olivier Bernus, editors, *Membrane Potential Imaging in the Nervous System and Heart*, pages 273–296. Springer International Publishing, Cham, 2015.
- [78] Julien Pichette, Audrey Laurence, Leticia Angulo, Frederic Lesage, Alain Bouthillier, Dang Khoa Nguyen, and Frederic Leblond. Intraoperative video-rate hemodynamic response assessment in human cortex using snapshot hyperspectral optical imaging. *Neurophotonics*, 3(4) :045003, October 2016.
- [79] Megumu Mori, Toru Chiba, Akira Nakamizo, Ryuichi Kumashiro, Masaharu Murata, Tomohiko Akahoshi, Morimasa Tomikawa, Yuichiro Kikkawa, Koji Yoshimoto, Masahiro Mizoguchi, Tomio Sasaki, and Makoto Hashizume. Intraoperative visualization of cerebral oxygenation using hyperspectral image data : a two-dimensional mapping method. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 9(6) :1059–1072, November 2014.
- [80] Katherine A. Morone, Joseph S. Neimat, Anna W. Roe, and Robert M. Friedman. Review of functional and clinical relevance of intrinsic signal optical imaging in human brain mapping. *Neurophotonics*, 4(3) :031220, June 2017.
- [81] Neal Prakash, Falk Uhlemann, Sameer A. Sheth, Susan Bookheimer, Neil Martin, and Arthur W. Toga. Current trends in intraoperative optical imaging for functional brain mapping and delineation of lesions of language cortex. *NeuroImage*, 47 :T116–T126, August 2009.
- [82] Keum-Shik Hong and Amad Zafar. Existence of Initial Dip for BCI : An Illusion or Reality. *Frontiers in Neurorobotics*, 12, October 2018.
- [83] Dov Malonek and Amiram Grinvald. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy : Implications for functional brain mapping. *Science*, 272 :551–4, 05 1996.
- [84] Jason Berwick, Chris Martin, John Martindale, Myles Jones, Dave Johnston, Ying Zheng, Peter Redgrave, and John Mayhew. Hemodynamic Response in the Unanesthetized Rat : Intrinsic Optical Imaging and Spectroscopy of the Barrel Cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22(6) :670–679, June 2002.
- [85] A. Steimers, M. Gramer, B. Ebert, M. Fächtemeier, G. Royl, C. Leithner, J. P. Dreier, U. Lindauer, and M. Kohl-Bareis. Imaging of cortical haemoglobin concentration with RGB reflectometry. page 736813, Munich, Germany, July 2009.
- [86] Matthew B. Bouchard, Brenda R. Chen, Sean A. Burgess, and Elizabeth M. C. Hillman. Ultrafast multispectral optical imaging of cortical oxygenation, blood flow, and intracellular calcium dynamics. *Optics Express*, 17(18) :15670, August 2009.
- [87] Matthias Kohl, Ute Lindauer, Georg Royl, Marc Kühl, Lorenz Gold, Arno Villringer, and Ulrich Dirnagl. Physical model for the spectroscopic analysis of cortical intrinsic optical signals. *Physics in Medicine and Biology*, 45(12) :3749–3764, December 2000.
- [88] Charly Caredda, Laurent Mahieu-William, Raphaël Sablong, Michaël Sdika, Laure Alston, Jacques Guyotat, and Bruno Montcel. Intraoperative quantitative functional brain mapping using an RGB camera. *Neurophotonics*, 6(4) :1 – 14, 2019.
- [89] Charly Caredda, Laurent Mahieu-William, Raphaël Sablong, Michaël Sdika, Jacques Guyotat, and Bruno Montcel. Pixel-wise modified Beer-Lambert model for intraoperative functional brain mapping. In J. Quincy Brown and Ton G. van Leeuwen, editors, *Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II*, volume 11073, pages 148 – 152. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2019.

- [90] Charly Caredda, Laurent Mahieu-Williams, Raphaël Sablong, Michaël Sdika, Jacques Guyotat, and Bruno Montcel. Real time intraoperative functional brain mapping using a RGB camera. In J. Quincy Brown and Ton G. van Leeuwen, editors, *Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II*, volume 11073, pages 17 – 21. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2019.
- [91] Charly Caredda, Laurent Mahieu-Williams, Raphaël Sablong, Michaël Sdika, Jacques Guyotat, and Bruno Montcel. Intraoperative functional and metabolic brain mapping using hyperspectral imaging. In Steen J. Madsen, Victor X. D. Yang, and Nitish V. Thakor, editors, *Clinical and Translational Neurophotonics 2020*, volume 11225, pages 24 – 30. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2020.
- [92] S. Ulmer and O. Jansen, editors. *fMRI : Basics and Clinical Applications*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2nd ed edition, 2013.
- [93] P. Phan, D. Highton, S. Brigadoi, I. Tachtsidis, M. Smith, and C. E. Elwell. Spatial Distribution of Changes in Oxidised Cytochrome C Oxidase During Visual Stimulation Using Broadband Near Infrared Spectroscopy Imaging. In Qingming Luo, Lin Z. Li, David K. Harrison, Hua Shi, and Duane F. Bruley, editors, *Oxygen Transport to Tissue XXXVIII*, volume 923, pages 195–201. Springer International Publishing, Cham, 2016. Series Title : Advances in Experimental Medicine and Biology.
- [94] Katsushige Sato, Tadashi Nariai, Yoko Momose-Sato, and Kohtaro Kamino. Intraoperative intrinsic optical imaging of human somatosensory cortex during neurosurgical operations. *Neurophotonics*, 4(3) :031205, December 2016.
- [95] Martin Oelschlägel, Tobias Meyer, Hannes Wahl, Stephan B. Sobottka, Matthias Kirsch, Gabriele Schackert, and Ute Morgenstern. Evaluation of intraoperative optical imaging analysis methods by phantom and patient measurements. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 58(3), January 2013.
- [96] Neal Prakash, Falk Uhlemann, Sameer A. Sheth, Susan Bookheimer, Neil Martin, and Arthur W. Toga. Current trends in intraoperative optical imaging for functional brain mapping and delineation of lesions of language cortex. *NeuroImage*, 47 :T116–T126, August 2009.
- [97] K. J. Friston, editor. *Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam ; Boston, 1st ed edition, 2007.
- [98] J Ye, S Tak, K Jang, J Jung, and J Jang. NIRS-SPM : Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 44(2) :428–447, January 2009.
- [99] J. Cao and K. J. Worsley. *Applications of Random Fields in Human Brain Mapping*, pages 169–182. Springer New York, New York, NY, 2001.
- [100] K. J. Friston, K. J. Worsley, R. S. J. Frackowiak, J. C. Mazziotta, and A. C. Evans. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping*, 1(3) :210–220, 1994.
- [101] K. J. Worsley, A. C. Evans, S. Marrett, and P. Neelin. A three-dimensional statistical analysis for cbf activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 12(6) :900–918, 1992. PMID : 1400644.
- [102] Matthew Brett, Will Penny, and Stefan Kiebel. An Introduction to Random Field Theory. page 23.
- [103] Franck-Emmanuel Roux, Kader Boulanouar, Jean-Albert Lotterie, Mehdi Mejdoubi, James P. LeSage, and Isabelle Berry. Language Functional Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Assessment of Language Areas : Correlation with Direct Cortical Stimulation. *Neurosurgery*, 52(6) :1335–1347, June 2003.
- [104] J. Pallud, E. Mandonnet, R. Corns, E. Dezamis, E. Parraga, M. Zanillo, and G. Spena. Technical principles of direct bipolar electrostimulation for cortical and subcortical mapping in awake craniotomy. *Neurochirurgie*, 5293(3) :113–265, 2017.
- [105] Hugo Dorez. *Imagerie endoluminale multimodale IRM-optique pour la caractérisation et la stadification in vivo des anomalies tissulaires colorectales*. PhD thesis, Université de Lyon, 2016.

- [106] J. Martin Brown and William R. Wilson. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*, 4(6) :437–447, June 2004.
- [107] Peter Vaupel, Arnulf Mayer, and Michael Höckel. Impact of Hemoglobin Levels on Tumor Oxygenation : the Higher, the Better? *Strahlentherapie und Onkologie*, 182(2) :63–71, February 2006.
- [108] Arun Kumar Madan. Correlation between the levels of spo2 and pao2. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society*, 34 :307 – 308, 2017.
- [109] Holger K. Eltzschig and Peter Carmeliet. Hypoxia and Inflammation. *New England Journal of Medicine*, 364(7) :656–665, February 2011.
- [110] Joseph P. Angelo, Martijn van de Giessen, and Sylvain Gioux. Real-time endoscopic optical properties imaging. *Biomedical Optics Express*, 8(11) :5113, November 2017.
- [111] Erik H. Lindsley, Elliot S. Wachman, and Daniel L. Farkas. The hyperspectral imaging endoscope : a new tool for in vivo cancer detection. page 75, July 2004.
- [112] Robert T. Kester, Noah Bedard, Liang Gao, and Tomasz S. Tkaczyk. Real-time snapshot hyperspectral imaging endoscope. *Journal of biomedical optics*, 16(5) :056005–056005, 2011.
- [113] Ariel I. Mundo, Gage. J. Greening, Michael J. Fahr, Lawrence N. Hale, Elizabeth A. Bullard, Narasimhan Rajaram, and Timothy J. Muldoon. Diffuse reflectance spectroscopy to monitor murine colorectal tumor progression and therapeutic response. *Journal of Biomedical Optics*, 25(03) :1, March 2020.
- [114] Peter G. Maxim, Jeffrey J. L. Carson, David A. Benaron, Jr. Billy W. Loo, Lei Xing, Arthur L. Boyer, and Shai Friedland. Optical detection of tumors in vivo by visible light tissue oximetry. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 4(3) :227–234, 2005. PMID : 15896077.
- [115] Shai Friedland et al. Measurement of mucosal capillary hemoglobin oxygen saturation in the colon by reflectance spectrophotometry. *Gastrointestinal Endoscopy*, 57(4) :492 – 497.
- [116] Jonghee Yoon, James Joseph, Dale J. Waterhouse, A. Siri Luthman, George S. D. Gordon, Massimiliano di Pietro, Wladyslaw Januszewicz, Rebecca C. Fitzgerald, and Sarah E. Bohndiek. A clinically translatable hyperspectral endoscopy (HySE) system for imaging the gastrointestinal tract. *Nature Communications*, 10(1), December 2019.
- [117] P. Stigell, K. Miyata, and M. Hauta-Kasari. Wiener estimation method in estimating of spectral reflectance from RGB images. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 17(2) :233–242, June 2007.
- [118] R. Coriat, A. Chryssostalis, J.D. Zeitoun, J. Deyra, M. Gaudric, F. Prat, and S. Chaussade. Computed virtual chromoendoscopy system (FICE) : A new tool for upper endoscopy? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32(4) :363–369, April 2008.
- [119] Elisabeth J. M. Baltussen, Petur Snaebjornsson, Susan G. Brouwer de Koning, Henricus J. C. M. Sterenberg, Arend G. J. Aalbers, Niels Kok, and Geerard L. Beets. Diffuse reflectance spectroscopy as a tool for real-time tissue assessment during colorectal cancer surgery. *Journal of Biomedical Optics*, 22(10) :1, October 2017.
- [120] Elisabeth J. M. Baltussen, Esther N. D. Kok, Susan G. Brouwer de Koning, Joyce Sanders, Arend G. J. Aalbers, Niels F. M. Kok, Geerard L. Beets, Claudie C. Flohil, Sjoerd C. Bruin, Koert F. D. Kuhlmann, Henricus J. C. M. Sterenberg, and Theo J. M. Ruers. Hyperspectral imaging for tissue classification, a way toward smart laparoscopic colorectal surgery. *Journal of Biomedical Optics*, 24(01) :1, January 2019.
- [121] David A. Benaron et al. Continuous, noninvasive, and localized microvascular tissue oximetry using visible light spectroscopy. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 100(6) :1469–1475, 06 2004.
- [122] David A. Benaron et al. Design of a visible-light spectroscopy clinical tissue oximeter. *Journal of Biomedical Optics*, 10(4) :044005, 2005.
- [123] Takaaki Saito and Hiroshi Yamaguchi. Optical imaging of hemoglobin oxygen saturation using a small number of spectral images for endoscopic application. *Journal of Biomedical Optics*, 20(12) :126011, December 2015.

- [124] Steven L Jacques. Optical properties of biological tissues : a review. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11) :R37–R61, June 2013.
- [125] Landry Benoit, Romain Benoit, Étienne Belin, Rodolphe Vadaine, Didier Demilly, François Chapeau-Blondeau, and David Rousseau. On the value of the Kullback–Leibler divergence for cost-effective spectral imaging of plants by optimal selection of wavebands. *Machine Vision and Applications*, 27(5) :625–635, July 2016.
- [126] Ocean Optics. *USB 2000 Spectrometer*. [Online]. Available : [www.ugastro.berkeley.edu](http://www.ugastro.berkeley.edu).
- [127] Anoop Ramgolam. *Conception, caractérisation et validation d’une sonde endoluminale bimodale couplant l’imagerie par résonance magnétique et la spectroscopie optique en vue du diagnostic du cancer colorectal*. PhD thesis, Claude Bernard Lyon 1, Université, 2006.
- [128] Ashwin B. Parthasarathy, Erica L. Weber, Lisa M. Richards, Douglas J. Fox, and Andrew K. Dunn. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in humans during neurosurgery : a pilot clinical study. *Journal of Biomedical Optics*, 15(6) :1 – 8, 2010.
- [129] Vivek Venugopal, Minho Park, Yoshitomo Ashitate, Florin Neacsu, Frank Kettenring, John V. Frangioni, Sidhu P. Gangadharan, and Sylvain Gioux. Design and characterization of an optimized simultaneous color and near-infrared fluorescence rigid endoscopic imaging system. *Journal of Biomedical Optics*, 18(12) :1, December 2013.
- [130] Michaël Sdika, Laure Alston, David Rousseau, Jacques Guyotat, Laurent Mahieu-Williams, and Bruno Montcel. Repetitive motion compensation for real time intraoperative video processing. *Medical Image Analysis*, 53 :1 – 10, 2019.
- [131] M. Sdika, L. Alston, L. Mahieu-Williams, J. Guyotat, D. Rousseau, and B. Montcel. Robust real time motion compensation for intraoperative video processing during neurosurgery. In *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 1046–1049, April 2016.
- [132] B. Chance, Z. Zhuang, C. UnAh, C. Alter, and L. Lipton. Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(8) :3770–3774, April 1993.
- [133] G. Bradski. The OpenCV Library. *Dr. Dobb’s Journal of Software Tools*, 2000.
- [134] Sheena Luu and Tom Chau. Decoding subjective preference from single-trial near-infrared spectroscopy signals. *Journal of Neural Engineering*, 6(1) :016003, dec 2008.
- [135] Noman Naseer and Keum-Shik Hong. Classification of functional near-infrared spectroscopy signals corresponding to the right- and left-wrist motor imagery for development of a brain–computer interface. *Neuroscience Letters*, 553 :84 – 89, 2013.
- [136] Xiao-Su Hu, Keum-Shik Hong, and Shuzhi Sam Ge. fNIRS-based online deception decoding. *Journal of Neural Engineering*, 9(2) :026012, feb 2012.
- [137] Ranganatha Sitaram, Haihong Zhang, Cuntai Guan, Manoj Thulasidas, Yoko Hoshi, Akihiro Ishikawa, Koji Shimizu, and Niels Birbaumer. Temporal classification of multichannel near-infrared spectroscopy signals of motor imagery for developing a brain–computer interface. *NeuroImage*, 34(4) :1416 – 1427, 2007.
- [138] Sarah D. Power, Azadeh Kushki, and Tom Chau. Intersession consistency of single-trial classification of the prefrontal response to mental arithmetic and the no-control state by nirs. *PLOS ONE*, 7(7) :1–12, 07 2012.
- [139] Elizabeth M. C. Hillman. Optical brain imaging in vivo : techniques and applications from animal to man. *Journal of Biomedical Optics*, 12(5) :051402, 2007.
- [140] Matteo Frigo and Steven G. Johnson. The design and implementation of FFTW3. *Proceedings of the IEEE*, 93(2) :216–231, 2005. Special issue on “Program Generation, Optimization, and Platform Adaptation”.
- [141] Mehmet Sezgin and Bülent Sankur. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. *Journal of Electronic Imaging*, 13(1) :146 – 165, 2004.
- [142] H. H. Mitchell, T. S. Hamilton, F. R. Steggerda, and H. W. Bean. The chemical composition of the adult human body and its bearing on the biochemistry of growth. *Journal of Biological Chemistry*, 158(3) :625–637, 1945.

- [143] Louis Gagnon, Claudine Gauthier, Rick D. Hoge, Frédéric Lesage, Juliette Selb, and David A. Boas. Double-layer estimation of intra- and extracerebral hemoglobin concentration with a time-resolved system. *Journal of Biomedical Optics*, 13(5) :054019, 2008.
- [144] Richard A. McPherson and Matthew R. Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*. Elsevier Health Sciences, September 2011.
- [145] Bojana Stefanovic, Elizabeth Hutchinson, Victoria Yakovleva, Vincent Schram, James T Russell, Leonardo Belluscio, Alan P Koretsky, and Afonso C Silva. Functional Reactivity of Cerebral Capillaries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(5) :961–972, May 2008.
- [146] A N Yaroslavsky, P C Schulze, I V Yaroslavsky, R Schober, F Ulrich, and H-J Schwarzman. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Physics in Medicine and Biology*, 47(12) :2059–2073, June 2002.
- [147] Jonas Binding, Juliette Ben Arous, Jean-François Léger, Sylvain Gigan, Claude Boccarda, and Laurent Bourdieu. Brain refractive index measured in vivo with high-NA defocus-corrected full-field OCT and consequences for two-photon microscopy. *Optics Express*, 19(6) :4833, March 2011.
- [148] Annika M. Nilsson, Gerald W. Lucassen, Wim Verkruyssen, Stefan Andersson-Engels, and Martin J. C. van Gemert. Optical properties of human whole blood : changes due to slow heating. pages 24–34, Vienna, Austria, December 1996.
- [149] Julie Tremblay, Eduardo Martínez-Montes, Phetsamone Vannasing, Dang K. Nguyen, Mohamad Sawan, Franco Lepore, and Anne Gallagher. Comparison of source localization techniques in diffuse optical tomography for fnirs application using a realistic head model. *Biomed. Opt. Express*, 9(7) :2994–3016, Jul 2018.
- [150] Yaoshen Yuan, Leiming Yu, Zafer Doğan, and Qianqian Fang. Graphics processing units-accelerated adaptive nonlocal means filter for denoising three-dimensional Monte Carlo photon transport simulations. *Journal of Biomedical Optics*, 23(12) :1 – 9, 2018.
- [151] S.J. Matcher, C.E. Elwell, C.E. Cooper, M. Cope, and D.T. Delpy. Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Analytical Biochemistry*, 227(1) :54 – 68, 1995.
- [152] Nobuhiro Okui and Eiji Okada. Wavelength dependence of crosstalk in dual-wavelength measurement of oxy- and deoxy-hemoglobin. *Journal of Biomedical Optics*, 10(1) :011015, 2005.
- [153] Gemma Bale, Clare E. Elwell, and Ilias Tachtsidis. From Jöbsis to the present day : a review of clinical near-infrared spectroscopy measurements of cerebral cytochrome-c-oxidase. *Journal of Biomedical Optics*, 21(9) :091307, May 2016.
- [154] Dizem Arifler, Tingting Zhu, Sara Madaan, and Ilias Tachtsidis. Optimal wavelength combinations for near-infrared spectroscopic monitoring of changes in brain tissue hemoglobin and cytochrome c oxidase concentrations. *Biomed. Opt. Express*, 6(3) :933–947, Mar 2015.
- [155] J. Berwick, D. Johnston, M. Jones, J. Martindale, P. Redgrave, N. McLoughlin, I. Schiessl, and J. E. W. Mayhew. Neurovascular coupling investigated with two-dimensional optical imaging spectroscopy in rat whisker barrel cortex. *European Journal of Neuroscience*, 22(7) :1655–1666, 2005.
- [156] Sameer A Sheth, Masahito Nemoto, Michael W Guiou, Melissa A Walker, and Arthur W Toga. Spatiotemporal evolution of functional hemodynamic changes and their relationship to neuronal activity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(7) :830–841, 2005. PMID : 15744249.
- [157] Luca Giannoni, Frédéric Lange, and Ilias Tachtsidis. Investigation of the quantification of hemoglobin and cytochrome-c-oxidase in the exposed cortex with near-infrared hyperspectral imaging : a simulation study. *Journal of Biomedical Optics*, 25(4) :1 – 25, 2020.
- [158] Joseph P. Culver, Andrew M. Siegel, Maria Angela Franceschini, Joseph B. Mandeville, and David A. Boas. Evidence that cerebral blood volume can provide brain activation maps with better spatial resolution than deoxygenated hemoglobin. *NeuroImage*, 27(4) :947–959, October 2005.

- [159] Mary Katherine Montgomery, Sharon H. Kim, Athanassios Dovas, Hanzhi T. Zhao, Alexander R. Goldberg, Weihao Xu, Alexis J. Yagielski, Morgan K. Cambareri, Kripa B. Patel, Angeliki Mela, Nelson Humala, David N. Thibodeaux, Mohammed A. Shaik, Ying Ma, Jack Grinband, Daniel S. Chow, Catherine Schevon, Peter Canoll, and Elizabeth M.C. Hillman. Glioma-Induced Alterations in Neuronal Activity and Neurovascular Coupling during Disease Progression. *Cell Reports*, 31(2) :107500, April 2020.
- [160] Charly Caredda, Laurent Mahieu-Williams, Raphaël Sablong, Michaël Sdika, Jacques Guyotat, and Bruno Montcel. Optimal Spectral Combination of a Hyperspectral Camera for Intraoperative Hemodynamic and Metabolic Brain Mapping. *Applied Sciences*, 10(15) :5158, July 2020.
- [161] Fred Rieke, Davd Warland, Rob de Ruyter van Steveninck, and William Bialek. *Spikes : Exploring the Neural Code*. MIT Press, Cambridge, MA, USA, 1999.
- [162] David A Soltysik, Kyung K Peck, Keith D White, Bruce Crosson, and Richard W Briggs. Comparison of hemodynamic response nonlinearity across primary cortical areas. *NeuroImage*, 22(3) :1117 – 1127, 2004.
- [163] Xiaohong Wan, Jorge Riera, Kazuki Iwata, Makoto Takahashi, Toshio Wakabayashi, and Ryuta Kawashima. The neural basis of the hemodynamic response nonlinearity in human primary visual cortex : Implications for neurovascular coupling mechanism. *NeuroImage*, 32(2) :616 – 625, 2006.
- [164] Qianqian Fang and David R. Kaeli. Accelerating mesh-based monte carlo method on modern cpu architectures. *Biomed. Opt. Express*, 3(12) :3223–3230, Dec 2012.
- [165] Junyun He, Hongyang Lu, Leanne Young, Ruoxian Deng, Daniel Callow, Shanbao Tong, and Xiaofeng Jia. Real-time quantitative monitoring of cerebral blood flow by laser speckle contrast imaging after cardiac arrest with targeted temperature management. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(6) :1161–1171, 2019. PMID : 29283290.
- [166] A. D. Edwards, G. C. Brown, M. Cope, J. S. Wyatt, D. C. McCormick, S. C. Roth, D. T. Delpy, and E. O. Reynolds. Quantification of concentration changes in neonatal human cerebral oxidized cytochrome oxidase. *Journal of Applied Physiology*, 71(5) :1907–1913, November 1991.
- [167] Ying Ma, Mohammed A. Shaik, Mariel G. Kozberg, Sharon H. Kim, Jacob P. Portes, Dmitriy Timerman, and Elizabeth M. C. Hillman. Resting-state hemodynamics are spatiotemporally coupled to synchronized and symmetric neural activity in excitatory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(52) :E8463–E8471, 2016.
- [168] Bärbel Maus, Gerard J.P. van Breukelen, Rainer Goebel, and Martijn P.F. Berger. Optimal design of multi-subject blocked fMRI experiments. *NeuroImage*, 56(3) :1338–1352, June 2011.
- [169] Noah Bedard, Richard A. Schwarz, Aaron Hu, Vijayashree Bhattar, Jana Howe, Michelle D. Williams, Ann M. Gillenwater, Rebecca Richards-Kortum, and Tomasz S. Tkaczyk. Multimodal snapshot spectral imaging for oral cancer diagnostics : a pilot study. *Biomed. Opt. Express*, 4(6) :938–949, Jun 2013.
- [170] Veronica Sorgato. *Novel multi-spectral imaging technique for the spatial quantification of optical properties*. PhD thesis, 10 2016.
- [171] C. Caredda, L. Mahieu-Williams, R. Sablong, M. Sdika, J. Guyotat, and B. Montcel. Real time intraoperative functional brain mapping based on rgb imaging. *IRBM*, 1213(1) :1–59, 2020.
- [172] Boris Schling. *The Boost C++ Libraries*. XML Press, 2011.
- [173] Michael D. Fox and Marcus E. Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9) :700–711, September 2007.
- [174] Bharat Biswal, F. Zerrin Yetkin, Victor M. Haughton, and James S. Hyde. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4) :537–541, October 1995.
- [175] Rickson C. Mesquita, Maria A. Franceschini, and David A. Boas. Resting state functional connectivity of the whole head with near-infrared spectroscopy. *Biomedical Optics Express*, 1(1) :324, August 2010.



- [176] Brian R. White, Abraham Z. Snyder, Alexander L. Cohen, Steven E. Petersen, Marcus E. Raichle, Bradley L. Schlaggar, and Joseph P. Culver. Resting-state functional connectivity in the human brain revealed with diffuse optical tomography. *NeuroImage*, 47(1) :148–156, August 2009.
- [177] Pierre Comon. Independent component analysis, a new concept? *Signal Processing*, 36(3) :287 – 314, 1994. Higher Order Statistics.
- [178] M.P.S. Chawla, H.K Verma, and Vinod Kumar. Retracted : Artifacts and noise removal in electrocardiograms using independent component analysis. *International Journal of Cardiology*, 129(2) :278 – 281, 2008.
- [179] Tzyy-Ping Jung, Scott Makeig, Colin Humphries, Te-Won Lee, Martin J. McKeown, Vicente Iragui, and Terrence J. Sejnowski. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 37(2) :163–178, 2000.
- [180] Ming-Zher Poh, Daniel J. McDuff, and Rosalind W. Picard. Non-contact, automated cardiac pulse measurements using video imaging and blind source separation. *Opt. Express*, 18(10) :10762–10774, May 2010.
- [181] A. Hyvarinen. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 10(3) :626–634, May 1999.
- [182] Brian R. White, Steve M. Liao, Silvina L. Ferradal, Terrie E. Inder, and Joseph P. Culver. Bedside optical imaging of occipital resting-state functional connectivity in neonates. *NeuroImage*, 59(3) :2529–2538, February 2012.
- [183] Yi-Ou Li, Tülay Adalı, and Vince D. Calhoun. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human Brain Mapping*, 28(11) :1251–1266, November 2007.
- [184] J. S. Damoiseaux, S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37) :13848–13853, September 2006.
- [185] Jaroslav Filip and Jan Tkac. *Enzymatic Electrodes : Characteristics, Fabrication Methods, and Applications*. 01 2017.

# Annexe A

## Logiciels d'acquisition et de traitement des données

### A.1 Neuroimagerie fonctionnelle

Deux logiciels distincts ont été développés pour l'acquisition des images et le traitement des données.

#### A.1.1 Acquisition des données

Le logiciel développé en C++ à l'aide du framework Qt permet l'acquisition simultanée d'images couleurs et hyperspectrales, voir Fig. A.1. L'architecture logicielle est décomposée en plusieurs classes :

- Classes d'interface graphique
- Classe d'ordonnanceur gérant les requêtes des classes de l'interface graphique pour les envoyer aux classes d'acquisition et de réglage des caméras
- Classes d'acquisition et de réglage des caméras
- Classe d'écriture des images

Les différentes classes sont instanciées dans des threads parallèles permettant l'acquisition simultanée des deux caméras et l'écriture des images sur le disque dur de l'ordinateur sans bloquer l'acquisition des images. L'interface graphique se décompose en trois parties : une partie de contrôle général, une partie de réglage des caméras et une partie de visualisation des images. Le bouton A du logiciel permet de lancer et d'arrêter l'acquisition des images. Une portion de texte située à droite de ce bouton indique à l'utilisateur la durée de l'acquisition. Le bouton C permet l'acquisition d'images de référence. Le bouton C permet d'enregistrer des temps d'intérêt lors de l'acquisition des images (par exemple : début et fin de l'activité du patient). La portion D et E permettent de régler les paramètres d'acquisition et d'enregistrement des images couleurs et hyperspectrales.

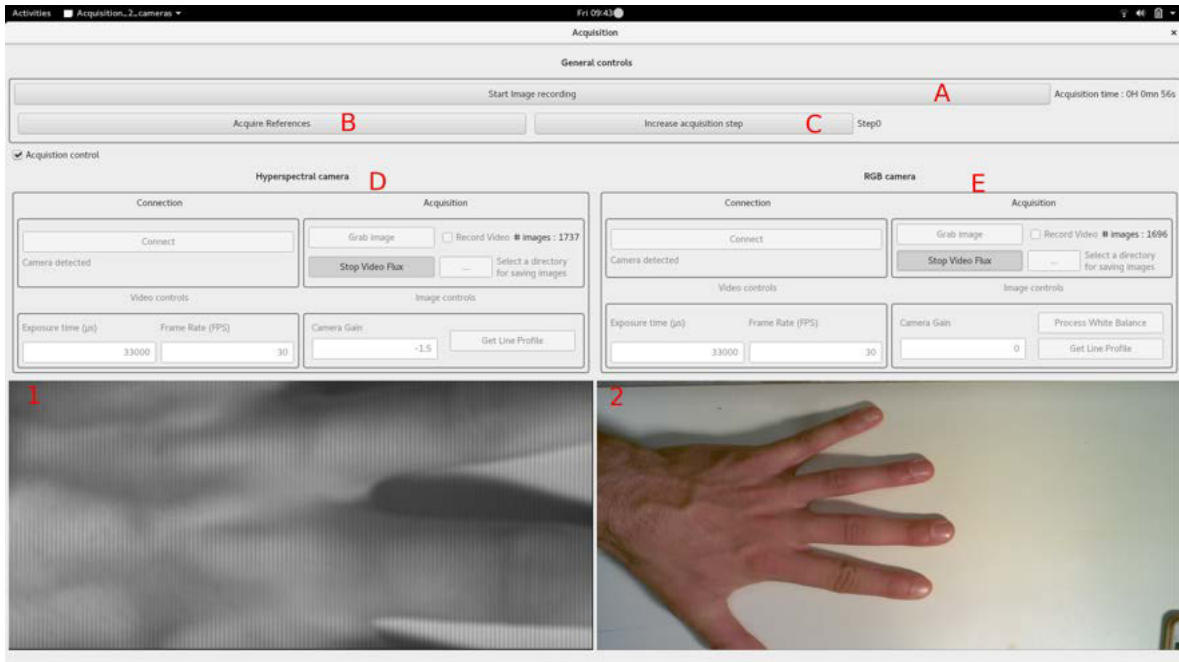


FIGURE A.1 – Impression écran du logiciel développé pour l’acquisition simultanée d’images couleurs et hyperspectrales.

### A.1.2 Traitement des données

Un deuxième logiciel a été développé en C++ pour le traitement des images acquises au bloc opératoire et l’identification des zones fonctionnelles cérébrales. À noter que l’acquisition et le traitement des données sont réalisés séparément, car la puissance de traitement de l’ordinateur portable ne permet pas leur utilisation sans dépassement de l’espace de la mémoire vive. L’architecture logicielle est décomposée en plusieurs classes :

- Classes d’interface graphique
- Classe d’ordonnanceur gérant les requêtes des classes de l’interface graphique pour les envoyer aux classes de traitement
- Classes de simulateur de caméra (lecture des images sur le disque dur)
- Classes de pré-traitement (compensation du mouvement, clustering, filtrage, redressement des données)
- Classe de définition du chemin optique à l’échelle du pixel
- Classe de calcul pour la loi de Beer-Lambert modifiée
- Classes de calcul des cartographies quantitatives et statistiques
- Classes pour la représentation des résultats

Les différentes classes sont instanciées dans des threads parallèles permettant un traitement en parallèle des différentes briques de traitement. Par exemple, la segmentation de l’image peut être effectuée pendant la lecture des images (au moins une image doit cependant être lue).

L’interface graphique se décompose en plusieurs parties (onglets A, B et C sur les Figs. A.2 A.3 et A.4). Quatre parties de l’interface sont toujours visibles permettant une navigation et un réglage simple des différentes briques de traitement. La zone 1 est utilisée pour le réglage de l’affichage des résultats, la zone 2 permet de visualiser les résultats, la zone 3 est utilisée pour indiquer l’évolution des traitements et la zone 4 permet le réglage des différentes briques de traitement accessibles par le biais des onglets A, B et C. Sur la Fig. A.2, la lecture des images (onglet A) est réalisée à l’aide de plusieurs paramètres réglables via l’interface graphique (paramètres 4). Sur la Fig. A.3, la segmentation semi-automatique de la première image acquise (onglet B) est réalisée à l’aide de plusieurs paramètres réglables via

l'interface graphique (paramètres 4). Sur la Fig. A.4, l'identification des zones fonctionnelles (onglet B) est réalisée à l'aide de plusieurs paramètres réglables via l'interface graphique (paramètres 4).

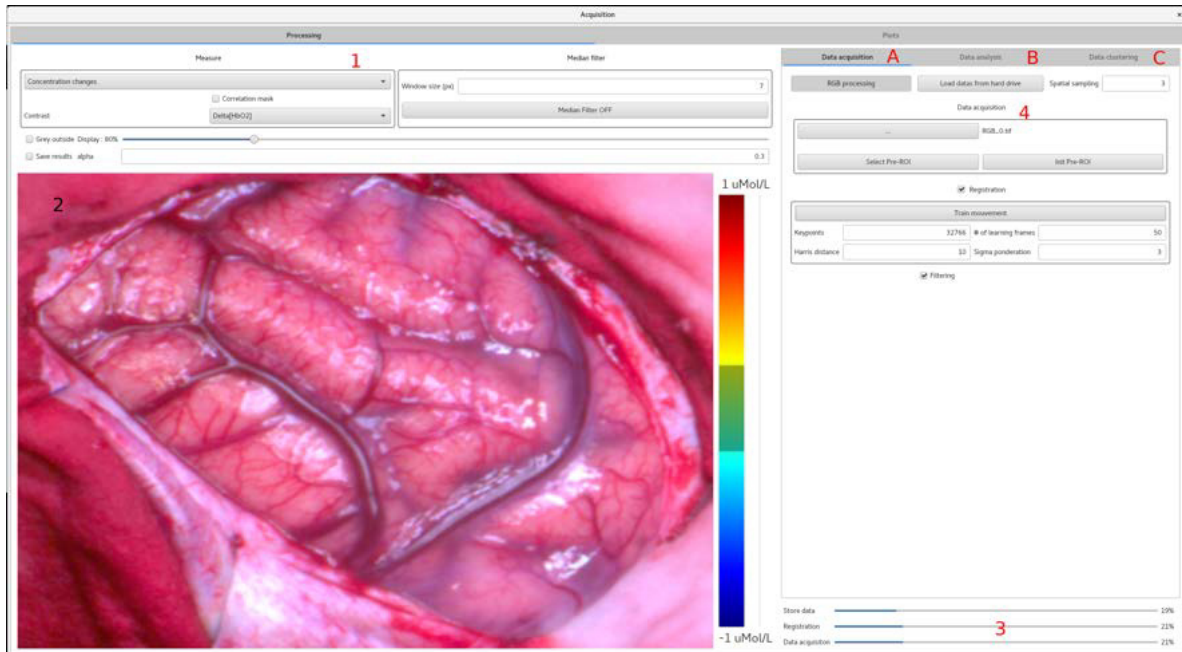


FIGURE A.2 – Impression écran du logiciel développé pour le traitement des données en neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle.

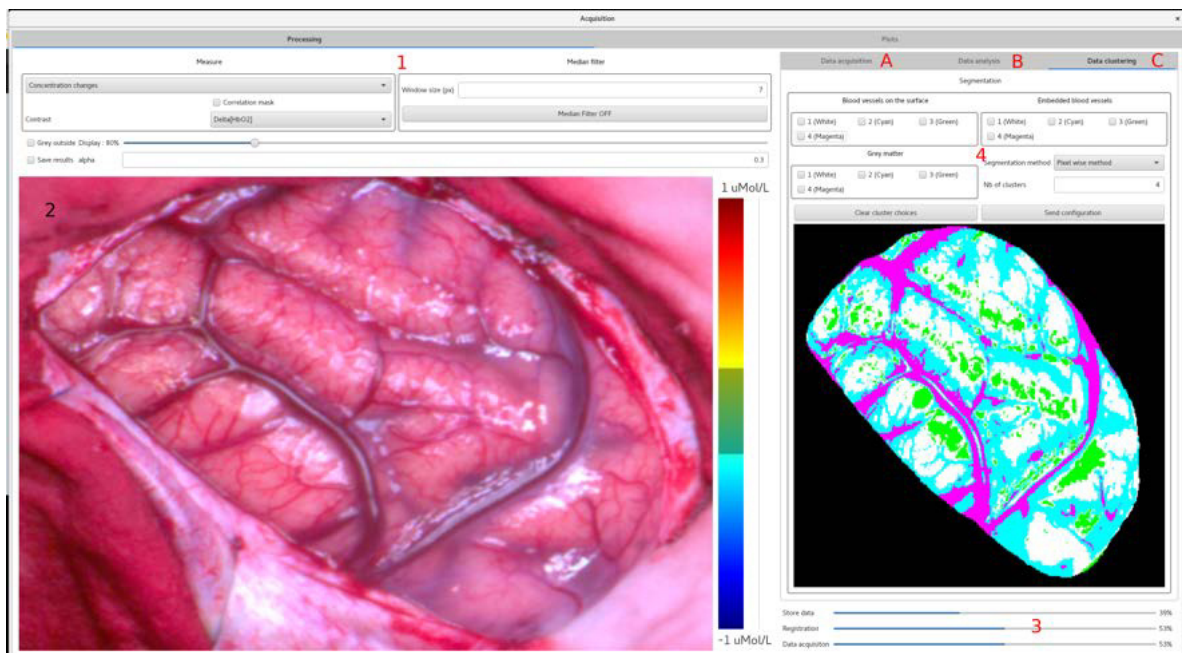


FIGURE A.3 – Impression écran du logiciel développé pour le traitement des données en neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle.

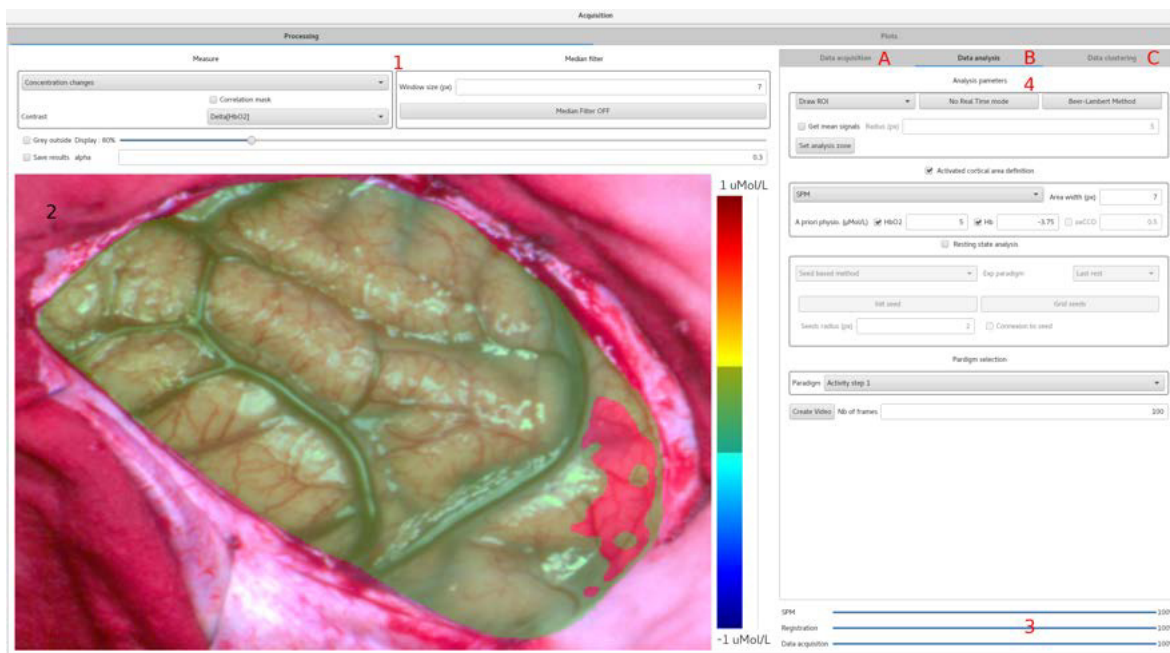


FIGURE A.4 – Impression écran du logiciel développé pour le traitement des données en neuroimagerie fonctionnelle interventionnelle.

## A.2 Exploration endoscopique

Deux logiciels distincts ont été développés pour l'acquisition des images et le traitement des données. L'acquisition des données est réalisée à l'aide d'un logiciel développé en C++ sous le framework Qt. L'analyse des images est pour l'instant effectuée après l'acquisition des données à l'aide de scripts Python. Par la suite, les différentes briques de traitement seront implémentées en C++ afin de traiter les données dès leur acquisition.

L'architecture logicielle est décomposée en plusieurs classes :

- Classes d'interface graphique
- Classe d'ordonnanceur gérant les requêtes des classes de l'interface graphique pour les envoyer aux classes d'acquisition des données
- Classe d'horloge pour l'envoi de commandes à la carte Arduino et pour le déclenchement d'acquisition du spectromètre
- Classe d'acquisition et de réglage de la caméra
- Classe d'acquisition et de réglage du spectromètre
- Classe d'écriture des images
- Classe d'écriture des spectres

Les différentes classes sont instanciées dans des threads parallèles permettant l'acquisition simultanée des images et des spectres et leurs écriture sur le disque dur de l'ordinateur. Le logiciel se décompose en cinq parties, voir Fig. A.5. La partie 1 est utilisée pour la visualisation des images acquises. La partie permet de connecter les différents matériels au logiciel (caméra Thorlabs, carte Arduino et spectromètre). La partie 3 permet le réglage de l'illumination (temps d'intégration, nombre de sources ...). La partie 4 permet de régler la caméra (gain et région d'intérêt). Pour finir la partie 5 donne une indication à l'utilisateur du bon déroulement de l'acquisition des images ou de la présence d'erreurs (déconnexions d'un élément matériel, erreur d'écriture, etc).

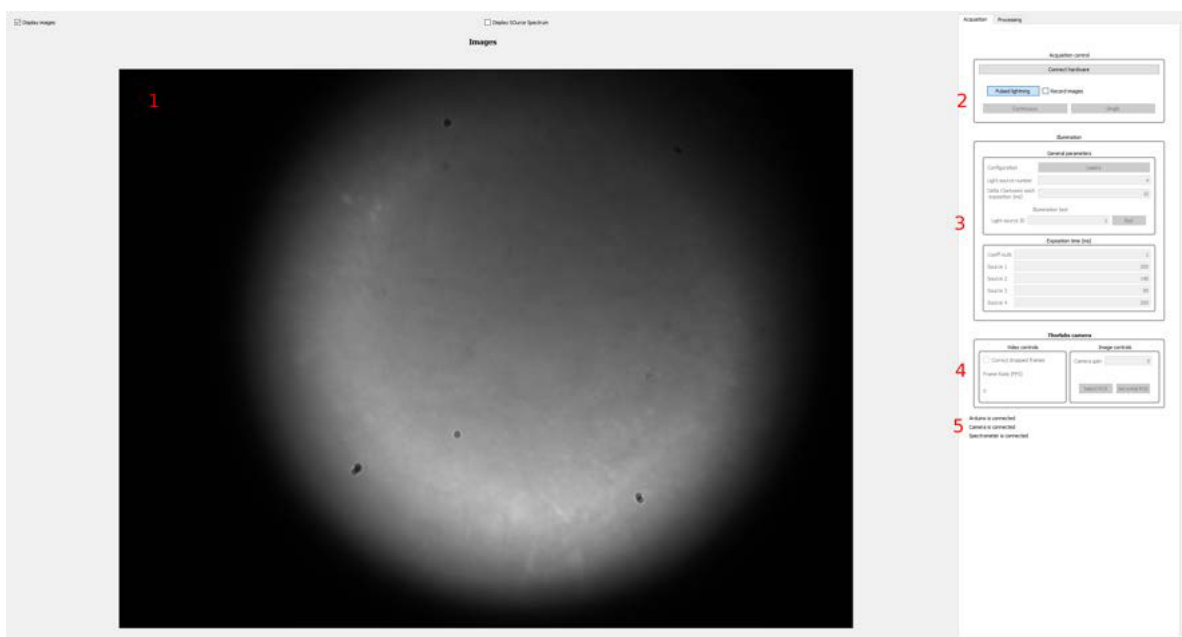


FIGURE A.5 – Impression écran du logiciel développé pour l’acquisition des données en exploration endoscopique.

## Annexe B

# Résultats des modèles fonctionnels pour les vidéos de 1 à 4

Dans le chapitre 10, les résultats des modèles fonctionnels ont été obtenus à la suite de l'acquisition d'images couleurs et hyperspectrales du cortex du patient 3 (voir tableau 3.2). Les modèles fonctionnels ont également été appliqués sur quatre autres vidéos acquises pour deux autres patients, voir 3.2. Sur l'image B.1, les résultats des modèles fonctionnels obtenus avec la caméra RGB pour les vidéos de 1 à 4 sont affichés.

Sur l'image B.2, les résultats des modèles fonctionnels obtenus avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à deux chromophores sont donnés pour les vidéos de 1 à 4.



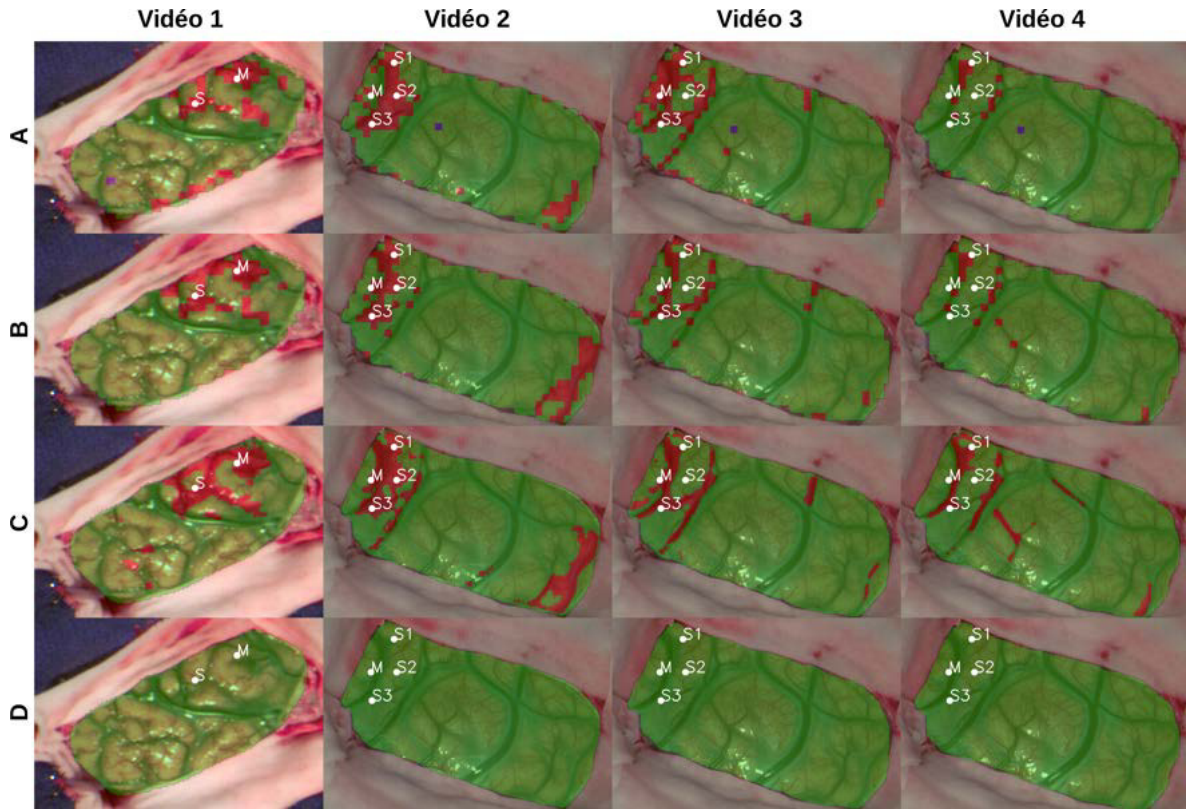


FIGURE B.1 – Résultats des modèles fonctionnels obtenus avec la caméra RGB pour les vidéos de 1 à 4. (A) Modèle par groupement de pixels avec zone de référence. (B) Modèle par groupement de pixels sans zone de référence. (C) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $Mask_{Hb}$  &  $Mask_{HbO_2}$ ). (D) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $SPM_{Hb}$  &  $SPM_{Hb}$ ). Les lettres  $M$  et  $S$  désignent respectivement les zones motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique.

Sur l'image B.3, les résultats des modèles fonctionnels obtenus avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à trois chromophores sont donnés pour les vidéos de 1 à 4.



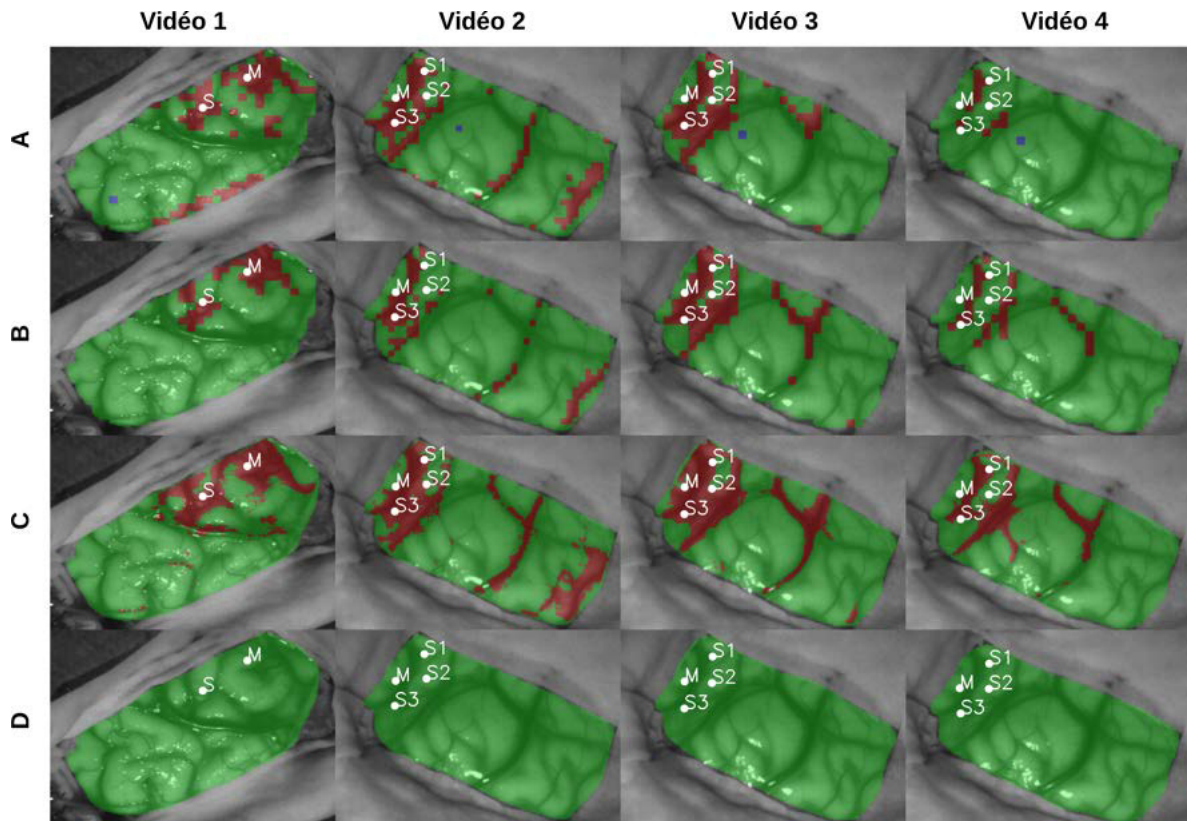


FIGURE B.2 – Résultats des modèles fonctionnels obtenus avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à deux chromophores pour les vidéos de 1 à 4. (A) Modèle par groupement de pixels avec zone de référence. (B) Modèle par groupement de pixels sans zone de référence. (C) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$ ). (D) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $SPM_{Hb}$  &  $SPM_{Hb}$ ). Les lettres  $M$  et  $S$  désignent respectivement les zones motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique.

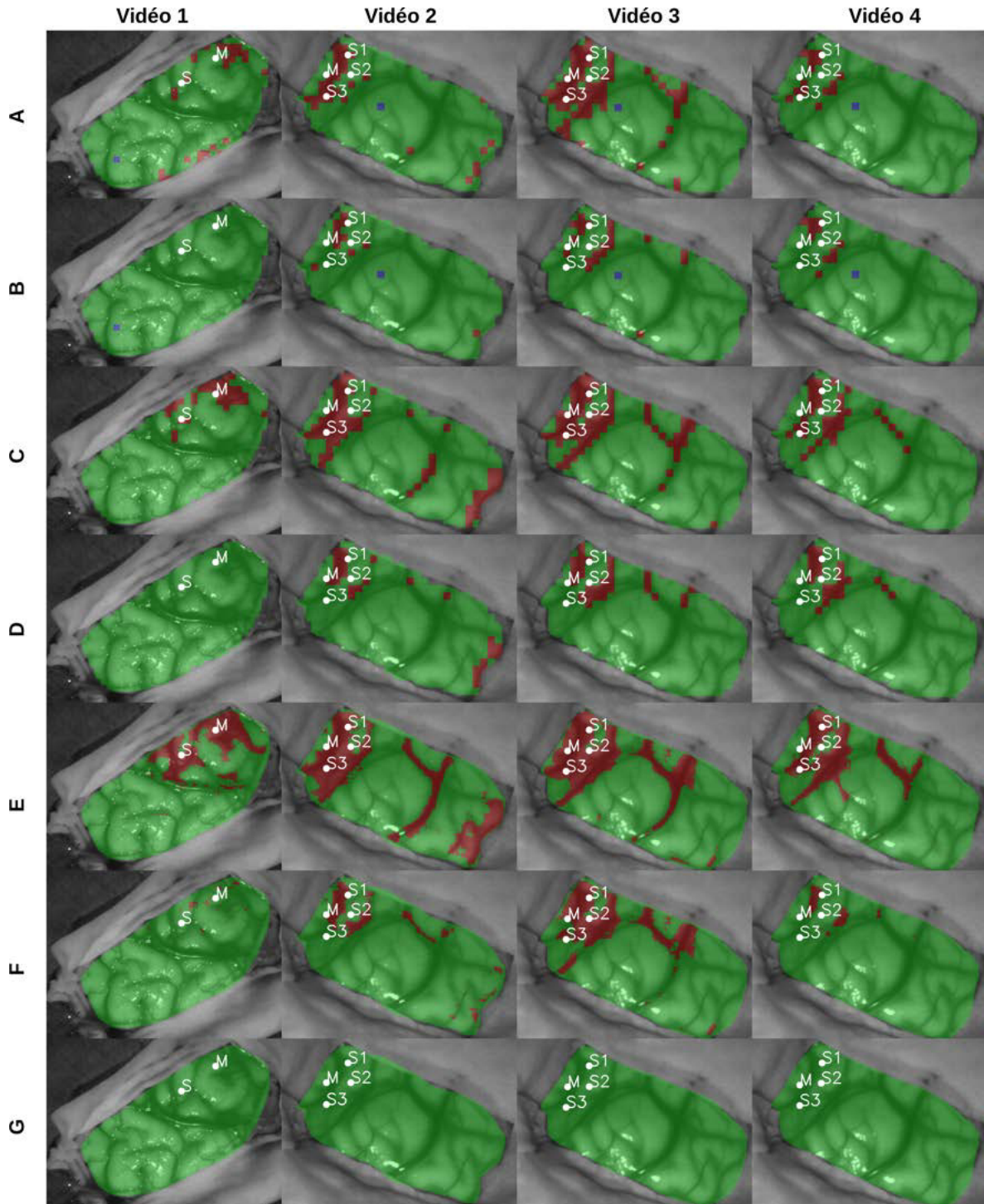


FIGURE B.3 – Résultats des modèles fonctionnels obtenus avec la caméra hyperspectrale et un système de déconvolution à trois chromophores pour les vidéos de 1 à 4. (A) Modèle par groupement de pixels avec zone de référence (considération de l'hémodynamique cérébrale). (B) Modèle par groupement de pixels avec zone de référence (considération de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale). (C) Modèle par groupement de pixels sans zone de référence (considération de l'hémodynamique cérébrale). (D) Modèle par groupement de pixels sans zone de référence (considération de l'hémodynamique et de la métabolique cérébrale). (E) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $Mask_{HbO_2}$  &  $Mask_{Hb}$ ). (F) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $Mask_{oxCCO}$ ). (G) Modèle à l'échelle du pixel (hypothèse statistique :  $SPM_{HbO_2}$  &  $SPM_{Hb}$ ). Les lettres M et S désignent respectivement les zones motrices et sensorielles identifiées par stimulation électrique.