

Vers une imagerie optique du corps humain ?

Claude Boccara (Claude.Boccara@espci.fr)

Laboratoire d'optique physique, ESPCI, 10 rue Vauquelin, 75231 Paris Cédex 05.

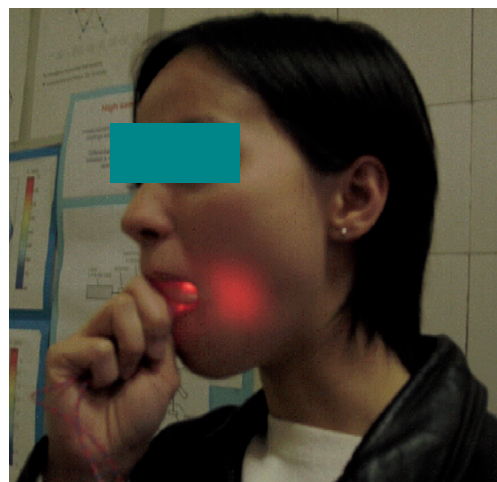
L'imagerie optique médicale représente aujourd'hui un nouveau défi pour les physiciens : comment réaliser une biopsie optique, c'est-à-dire une coupe des tissus à différentes profondeurs, révélatrice du contraste optique local, alors que ces tissus sont très fortement diffusants ? Nous décrivons quelques approches dont certaines sont déjà utilisées à l'hôpital, d'autres prêtes à y être testées : en fonction de la profondeur les méthodes seront différentes, et il faut faire un compromis entre la taille des plus petits détails observables et la profondeur accessible.

L'imagerie biomédicale devient un outil de diagnostic de plus en plus répandu, avec des installations très performantes, mais aussi souvent coûteuses (scanner X, imagerie de résonance magnétique ou IRM, imagerie nucléaire, etc.). Or, parmi ces méthodes « d'imagerie de l'intérieur du corps humain », on ne trouve pas encore de technique basée sur l'utilisation de la lumière, qui permettrait de « voir » à l'intérieur du corps, de la même façon qu'un anatomopathologiste voit des pièces opératoires.

On peut observer que la lumière est réfléchiée de façon diffuse et absorbée par le corps, mais ne le traverse pas. Cependant, « si on place une ampoule de lampe de poche dans sa bouche », de la lumière rouge apparaît au niveau des joues (fig. 1). Rouge, parce que les autres longueurs d'onde ont été davantage absorbées à la traversée des tissus. Le proche infrarouge, invisible à l'œil, traverse encore plus facilement les tissus. Ainsi, la lumière se propage dans le corps humain et peut donc servir de moyen d'exploration. Cette idée date du début du 19^e siècle : avec une illumination à la bougie dans le noir pour observer des organes en transmission, en 1831 R. Bright rapporte le cas d'un patient hydrocéphale dont il observait le crâne en transparence et, en 1843, T.B. Curling procède à un examen visuel des tumeurs des testicules, en transillumination avec l'œil comme détecteur.

Pourquoi donc, avec les progrès des sources depuis la bougie et des détecteurs qui font aujourd'hui beaucoup mieux que l'œil, n'a-t-on pas vu les méthodes optiques s'imposer en imagerie médicale ? La réponse est que, si l'absorption est suffisamment faible pour permettre à la lumière de traverser les tissus, la diffusion l'empêche par contre de se propager en ligne droite pour former des images ; en effet, lors de son trajet dans le tissu, la lumière rencontre une multitude d'obstacles de différentes tailles (cellules et noyaux, mitochondries, membranes...), dont les dimensions sont comparables à la longueur d'onde optique, et qui vont l'empêcher de se propager en ligne droite.

La grandeur qui permet de caractériser cette diffusion est le libre parcours moyen de la lumière, c'est-à-dire la distance moyenne parcourue par



1. Les tissus de la joue diffusent fortement la lumière de l'ampoule d'une lampe de poche placée dans la bouche.

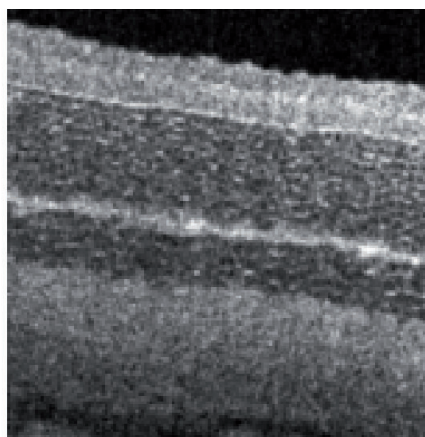
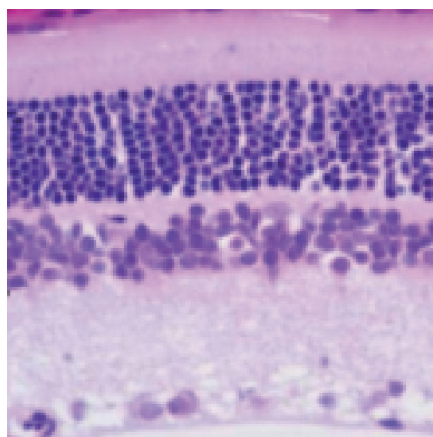
un photon entre deux événements de diffusion successifs qui le font changer de direction. Dans les tissus biologiques, le libre parcours moyen est de l'ordre de 50 à 100 microns. Le nombre de photons qui ne subissent pas de diffusion, dénommés « photons balistiques », décroît exponentiellement avec l'épaisseur traversée et le coefficient de diffusion.

Nous décrivons successivement trois approches, en soulignant leurs potentiels et leurs limites.

1. La situation idéale est celle qui consiste à se débarrasser du fond diffusé, en sélectionnant les photons balistiques (comme dans l'imagerie optique traditionnelle).
2. Pour aller plus en profondeur, lorsqu'il n'y a plus de photons balistiques détectables, il faut travailler en régime purement diffusif et résoudre « un problème inverse », parfois complexe.
3. Enfin, il est possible, en couplant optique et acoustique, d'obtenir le contraste optique recherché avec une résolution de l'ordre du mm, qui est celle de l'acoustique, à plusieurs cm de profondeur.

La sélection des photons balistiques

Pour des profondeurs d'investigation réduites, les techniques d'imagerie optiques consistent à isoler les photons balistiques des photons diffusés,



2. Coupe virtuelle non invasive de rétine de rat obtenue par OCT (à droite) et comparaison avec une coupe histologique et un marquage coloré (à gauche). On retrouve fidèlement, avec l'image OCT, sur quelques centaines de μm de profondeur, les différentes couches caractéristiques et même certains détails qui ont échappé à la coloration. Le champ des images est de $200\ \mu\text{m} \times 200\ \mu\text{m}$.

puisque seuls les premiers permettent une imagerie directe avec une bonne résolution spatiale. C'est notamment le cas de la microscopie confocale qui isole avec un diaphragme les photons balistiques, de la microscopie à deux photons qui utilise des effets non linéaires pour les sélectionner, ou encore de la Tomographie Optique Cohérente, ou OCT en anglais, qui les distingue du fond diffusé par l'utilisation d'interférences avec des sources à faible cohérence temporelle (spectralement larges). Par ces techniques, il est possible d'obtenir des résolutions micrométriques à travers quelques centaines de microns d'épaisseur.

À titre d'exemple, nous montrons un résultat sur une rétine de rat, en comparaison avec l'histologie correspondante (fig. 2), ainsi que le principe de l'OCT que nous utilisons au laboratoire (fig. 3). On voit ici que le terme « biopsie optique » est bien adapté à ce type d'observation non invasive.

Travailler avec les photons multidiffusés

À la traversée de 5 cm de tissu, soit environ l'épaisseur d'un sein compressé pour un examen de mammographie, la lumière balistique est complètement inexistante, et même avec une source puissante on recueillerait moins d'un photon par siècle ! On se trouve ainsi en régime dit « diffusif » de propagation de la lumière, et pour sonder le milieu il faut bien utiliser cette lumière diffusée qui se propage de façon aléatoire selon des chemins très tortueux. Le « bon paramètre » pour décrire la diffusion de la lumière est un libre parcours moyen de transport, qui tient compte de l'anisotropie de la diffusion. En effet, si la structure qui diffuse la lumière a une taille supérieure à la longueur d'onde (par exemple une cellule ou son noyau qui ont des dimensions de

quelques μm à quelques dizaines de μm , alors que la lumière a une longueur d'onde de l'ordre du μm), la diffusion se fait préférentiellement vers l'avant, un peu comme le ferait une petite lentille convergente. Il faut alors un parcours avec plusieurs collisions pour que la lumière perde la mémoire de sa direction initiale : c'est le libre parcours moyen de transport.

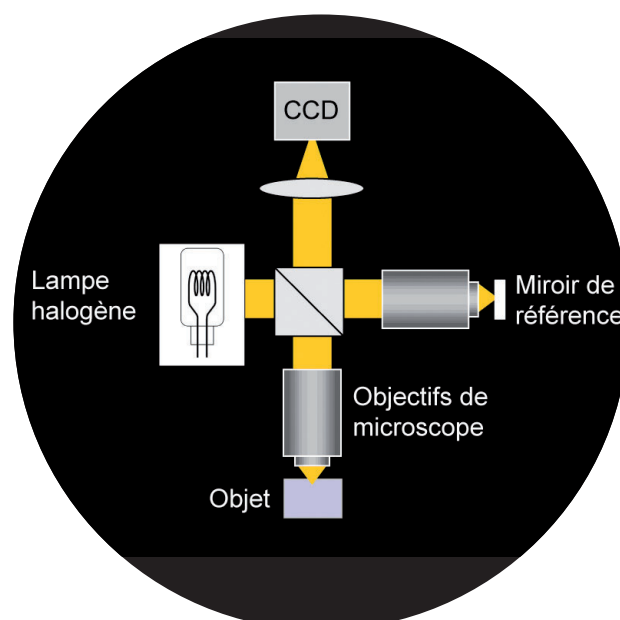
Pour comprendre la base des méthodes de tomographie optique diffuse (DOT en anglais), on peut observer la figure 4. C'est une simulation, basée sur un modèle analytique en régime diffusif pour une distance source-détecteur (ici 5 cm) très supérieure au libre parcours moyen de transport ($500\ \mu\text{m}$), avec un coefficient d'absorption faible devant le coefficient de diffusion (inverse du libre parcours moyen), ce qui est le cas de la majorité des tissus du corps humain, et une géométrie de transmission (source et détecteur de part et d'autre). Les photons issus d'une source localisée diffusent dans le milieu, et la taille de la zone explorée est sensiblement égale à la profondeur. Les photons explorent une région relativement grande, avec une forme typique de « banane ». Pour révéler la présence de structures, on combine les informations fournies par plusieurs sources et détecteurs et on reconstruit une image de l'échantillon à l'échelle centimétrique du corps humain.

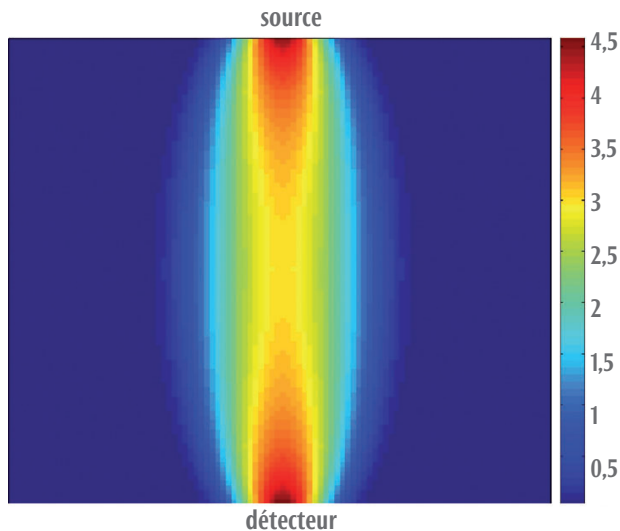
Les méthodes de reconstruction varient de la plus sommaire, par exemple projections, à la plus complexe. Il y a deux étapes dans le procédé de reconstruction des images. D'une part, il faut utiliser un modèle de propagation des photons dans le tissu pour pouvoir simuler le comportement de la lumière. Ensuite, il faut traiter le problème

>>>

3. Schéma de principe de l'OCT plein champ. C'est un microscope interférométrique, éclairé au moyen d'une lampe halogène. Plusieurs effets sont à prendre en compte.

- Bien que la source soit incohérente, un pixel du miroir de référence et le pixel correspondant dans l'objet vont interférer sur un pixel de la caméra. L'image comprend typiquement un million de pixels ; pour alléger la figure, un seul pixel apparaît éclairé sur la référence et l'objet.
- Comme le spectre de la lampe est large, on n'aura d'interférence que si les chemins optiques du bras objet et du bras de référence sont égaux, typiquement à moins d'un micron près (c'est cette très faible différence de marche qui nous permet de voir des interférences sur un sol mouillé et gras, lorsque les couches de graisse ont des épaisseurs de l'ordre du micromètre).
- La caméra, en plus de ce signal d'interférence, reçoit la lumière diffusée par le reste du volume de l'objet ; pour éliminer cette contribution gênante, nous déplaçons périodiquement le miroir de référence et calculons les images tomographiques à partir de plusieurs images interférométriques enregistrées par la caméra CCD.
- Enfin, l'exploration en profondeur du tissu se fait en déplaçant l'échantillon (ou le montage, qui peut être très compact), sans toucher au bras de référence.





4. « Bananes » associées à la distribution des photons issus d'une source et atteignant un détecteur. Chaque couleur reflète la probabilité, en différents points de l'échantillon, pour un photon issu de la source, d'atteindre le détecteur après traversée de l'échantillon. L'échelle des couleurs est logarithmique et s'étend sur un peu plus de quatre ordres de grandeur.

de chemins possibles ; cela signifie, en termes de photon, que celui-ci perd complètement la « mémoire » de ses caractéristiques (direction, polarisation) et que la phase au cours de cette propagation subit de très fortes variations aléatoires. Cependant, les ondelettes qui vont émerger peuvent interférer, car la cohérence de la source choisie est suffisante. Dans ces milieux, les chemins parcourus par la lumière peuvent aller jusqu'à dix fois l'épaisseur traversée, et donc la source lumineuse que nous utilisons doit avoir une grande longueur de cohérence (~ 1 m) ; là encore, nous utilisons des lasers fonctionnant dans le proche infrarouge qui sont peu absorbés.

La distribution spatiale du champ électromagnétique à la sortie du milieu biologique est aléatoire en amplitude et en phase ; on la qualifie de granularité laser, ou encore de *speckle*. En effet, en chaque point de la face de sortie du milieu traversé par la lumière, le champ de la lumière est la résultante d'interférences entre un grand nombre de petites contributions indépendantes, suite aux différents chemins de propagation possibles dans le milieu.

Pour localiser une information révélatrice du contraste optique à l'intérieur d'un milieu diffusant, nous envoyons simultanément sur ce milieu de la lumière et des ultrasons.

Les ultrasons, à travers l'effet acousto-optique, permettent de satisfaire les conditions de perturbation des tissus que nous souhaitons réaliser : en effet, aux fréquences échographiques habituelles où nous travaillons (quelques MHz), les ultrasons, qui se propagent balistiquement dans le milieu, ont comme effet de comprimer et de dilater celui-ci dans le temps de façon périodique. Une des conséquences est la modification du chemin optique de la lumière qui s'y propage, et donc de la phase des ondelettes

>>>

inverse, c'est-à-dire reconstruire, à partir des mesures en surface, les propriétés optiques en 3D dans le milieu.

Les domaines principaux d'utilisation de la tomographie optique sont le cerveau et le sein : le cerveau, car on peut facilement suivre le débit sanguin supplémentaire lié à l'exécution d'une tâche ainsi que l'oxygénation du sang ; pour ce qui est du sein, on peut voir que certaines tumeurs présentent un contraste, là encore associé à la vascularisation qui se crée pour alimenter la tumeur. La mammographie optique de la figure 5, prise à différentes longueurs d'onde pertinentes pour révéler l'influence de l'absorption par l'hémoglobine, montre les signaux associés aux propriétés optiques de la tumeur.

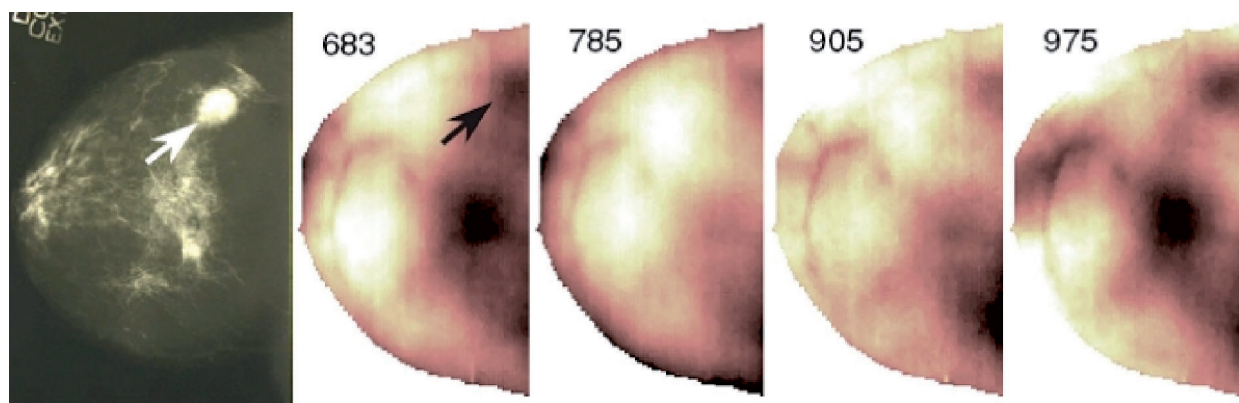
On peut cependant se rendre compte que, malgré les progrès instrumentaux et méthodologiques, la résolution reste de l'ordre du cm, ce qui est beaucoup moins bon que pour la mammographie, l'échographie ou l'IRM. La résolution de cette approche purement optique reste donc insuffisante, dès qu'il s'agit de sonder dans la profondeur des organes.

C'est ce qui nous a conduit à développer une méthode combinant optique et acoustique, le but étant de révéler des propriétés optiques avec une résolution qui est celle de l'acoustique (~ 1 mm).

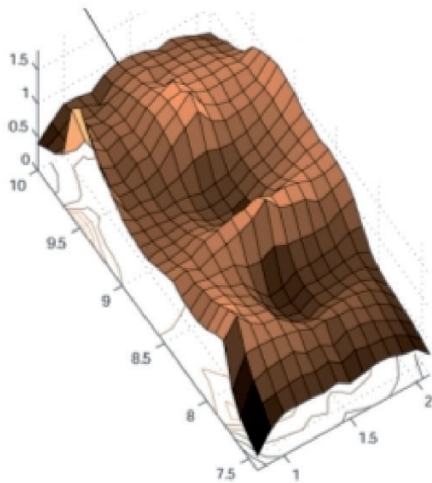
L'imagerie acousto-optique.

Comme nous l'avons vu, il apparaît difficile aujourd'hui, avec la lumière seule, d'accéder aux paramètres optiques du milieu avec une résolution de l'ordre du mm à plusieurs cm de profondeur ; il paraît donc souhaitable d'associer une perturbation extérieure bien localisée (typiquement un millimètre cube). Il faut également que l'effet de cette perturbation puisse être transporté par la lumière jusqu'aux bords de l'échantillon où se fera la mesure.

La technique d'imagerie optique que nous employons utilise les propriétés de cohérence de la lumière. À cause des phénomènes de diffusion, la propagation d'une onde lumineuse très monochromatique (comme celle issue d'un laser monofréquence) dans un milieu biologique épais (plusieurs cm) se fait selon une multitude



5. Exemples de mammographies, avec des rayons X (à gauche), et optique à différentes longueurs d'onde (images à droite de la précédente), d'un sein présentant un fibroadénome, indiqué par une flèche. (P. Taroni et al., *Physics in Medicine and Biology* 50 (2005) 2469).



6. Validation de la détection acousto-optique sur un fantôme, qui est un milieu diffusant contenant des inclusions absorbantes de 3 mm de diamètre. L'échantillon a été coupé en son milieu pour révéler sa structure interne (image de gauche), qui apparaît sur l'image acousto-optique qui a été obtenue sur l'échantillon entier (image de droite).

émergentes, qui induit une modulation de l'amplitude du *speckle* à la fréquence des ultrasons. Mais on sait que cette lumière modulée est passée par la zone insonifiée. On peut considérer cette zone, où photons et ultrasons se superposent, comme une source virtuelle de lumière modulée à la fréquence des ultrasons, que l'on peut positionner à notre guise dans l'organe à examiner. Le rayonnement de cette source, que nous recueillerons à l'extérieur, sera en particulier sensible aux propriétés locales d'absorption et de diffusion de la lumière à la position de la source virtuelle : par exemple, si cette source passe dans une zone plus absorbante optiquement que le reste du tissu, il y aura moins de lumière qui émergera de l'échantillon.

À titre d'exemple, la figure 6 montre que lorsque la zone insonifiée est située dans une région fortement absorbante, le signal est considérablement réduit. Les images 2-D sont construites par balayage électronique de la position de la source ultrasonore dans l'échantillon, grâce à une barrette linéaire d'émetteurs ultrasonores du type de celles utilisées en échographie. Pour obtenir une image 3-D, il faut déplacer mécaniquement la barrette.

Nous avons montré expérimentalement que ces signaux sont aussi sensibles à des contrastes liés à la diffusion de la lumière : par exemple, à la suite d'une nécrose créée par hyperthermie avec des ultrasons focalisés, les tissus deviennent très diffusants.

Dans le cadre du Cancéropôle Île-de-France, une série d'expériences sur les tumeurs du sein est prévue, dans un proche avenir, à l'Hôpital Curie.

Nous plaçons beaucoup d'espoir dans l'utilisation de ces approches multimodales (ici optique et acoustique) ; il n'en reste pas moins que, si le principe en est assez simple, ces approches restent délicates, car

les signaux sont faibles : le nombre de photons que l'on recueillera à la sortie d'un sein et qui sont passés par un volume de l'ordre du mm^3 est largement inférieur à un par grain de *speckle*.

Du laboratoire à l'hôpital... quel rôle pour le physicien ?

Ce bref panorama nous indique quelques pistes qui permettent d'atteindre les propriétés optiques des tissus et des organes en vue d'un diagnostic non invasif.

Quels sont les avantages des méthodes optiques et quelles informations pertinentes pour le médecin peut apporter la lumière, que ne possèdent pas les nombreuses méthodes actuellement présentes à l'hôpital ?

L'imagerie optique révèle un contraste qui lui est propre (contraste endogène) ou qui est apporté par un agent extérieur (exogène) qui peut être ciblé (imagerie moléculaire).

Par exemple, autour d'une tumeur se crée une vascularisation anarchique destinée à apporter à la tumeur oxygène et glucose. Le spectre d'absorption de l'hémoglobine autour de 800 nm permet de mettre en évidence à la fois cette concentration locale d'hémoglobine, ainsi que le niveau d'oxygénation de cette dernière.

L'OCT dont nous avons parlé occupe déjà une place de choix dans les services d'ophtalmologie des hôpitaux, pour observer l'état de la rétine et son évolution au cours des traitements.

D'autres approches que nous n'avons pas mentionnées utilisent des agents de contraste fluorescents pour l'imagerie, ou encore des particules d'or très absorbantes pour la thérapie.

Les instruments basés sur la détection optique sont beaucoup moins coûteux que les machines d'IRM, de tomographie par

positons, ou les scanners : par exemple, quelques lasers à semi-conducteurs associés à des détecteurs au silicium permettent de révéler l'activation cérébrale au niveau du cortex pour quelques milliers d'euros. Si la résolution est nettement moins bonne que celle de systèmes d'IRM (qui coûtent des millions d'euros), on peut néanmoins utiliser de tels montages pour révéler des pathologies du cerveau.

Enfin, pour le physicien, il est intéressant de disposer d'outils dont les performances atteignent le plus souvent des limites imposées par les lois de la physique.

Nous avons pu montrer que l'imagerie optique était porteuse d'une information structurale ou fonctionnelle, et que ses applications médicales se font de plus en plus nombreuses. Les progrès technologiques sont, bien sûr, déterminants, mais il reste cependant que les méthodes que nous avons discutées n'utilisent que des concepts très élémentaires et que d'autres effets, classiques ou quantiques, dont le physicien dispose, pourraient être utilisés. De nombreux outils, permettant une maîtrise accrue des ondes dans les domaines spatiaux ou temporels, sont aujourd'hui disponibles : optique adaptative sur des millions de grains de lumière, conjugaison de phase sur des milliards de tels grains avec les matériaux photoréfractifs, détection de photons jumeaux, contrôle cohérent, etc. ■

En savoir plus...

Sur l'OCT :

- D. Huang *et al.*, "Optical coherence tomography", *Science* **254** (1991) 1178.
- G.D. Tearney *et al.*, "In vivo endoscopic optical biopsy", *Science* **276** (1997) 2037.
- A. Dubois *et al.*, "Ultrahigh resolution full field optical coherence tomography", *Applied Optics* **43** (2004) 2874.

Sur la tomographie optique diffuse :

- A.G. Yodh et D.A. Boas, "Functional imaging with diffuse light", *Biomedical photonic handbook*, Tuan Vo-Dinh editor, CRC Press (2003).
- A.P. Gibson *et al.*, "Recent advances in diffuse optical imaging", *Physics in Medicine and Biology* **50** (2005) R1.

Sur l'imagerie acousto-optique :

- J. Selb *et al.*, "Imager dans la profondeur des tissus : lorsque l'acoustique se marie avec l'optique", *Images de la Physique* 2005 CNRS. Téléchargeable sur le site du département MPPU du CNRS.
- L.V. Wang, "Ultrasound mediated biophotonic imaging: a review", *Disease Markers*, 19 (2004) 123.