



HAL
open science

L'imagerie spectrale pour améliorer le diagnostic médical

Simon Rit, Bruno Montcel, François Varray, Pauline Muleki Seya, H. Ratiney

► **To cite this version:**

Simon Rit, Bruno Montcel, François Varray, Pauline Muleki Seya, H. Ratiney. L'imagerie spectrale pour améliorer le diagnostic médical. *Le corps en images : Les nouvelles imagerie pour la santé*, CNRS Editions, pp.128-140, 2022, 9782271143280. hal-03702277

HAL Id: hal-03702277

<https://hal.science/hal-03702277>

Submitted on 27 Jun 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.

Notons tout de même que l'utilisation de cellules génétiquement modifiées est difficilement applicable à l'Homme pour des raisons éthiques. En conséquence, ces techniques concernent aujourd'hui la recherche fondamentale dans des modèles animaux.

4 Conclusion

Le rôle de l'imagerie optique dans les sciences de la vie a été central dans de nombreuses découvertes. Nous avons vu que l'imagerie photoacoustique permet d'obtenir une multitude de contrastes et d'étendre les capacités de l'imagerie optique, en la rendant possible en profondeur dans les tissus biologiques, en réalisant des reconstructions d'objets spécifiques avec une excellente résolution spatiale, inaccessible aux techniques conventionnelles d'imagerie optique.

Nous avons présenté ici les principes généraux de l'imagerie photoacoustique, sans entrer dans les détails techniques (voir Références en fin d'ouvrage pour aller plus loin). Si les grands principes de l'imagerie photoacoustique sont à présent connus, ce domaine reste un domaine de recherche relativement jeune et en plein développement. Les directions de recherches actuelles sont multiples, allant du développement technologique des dispositifs d'imagerie à l'amélioration des algorithmes de reconstruction d'images. Le domaine de l'imagerie photoacoustique s'inspire très souvent de celui de l'imagerie purement optique, par exemple pour augmenter la résolution des images en mettant en œuvre des techniques dites « de super-résolution ». Le développement d'agents de contrastes est également un domaine d'intérêt majeur, sur lequel travaillent nombre d'équipes de recherches, à l'intersection de la physique, de la chimie et de la biologie.

Par sa complémentarité avec l'imagerie ultrasonore qui est mise en œuvre de façon routinière dans un contexte clinique, et avec laquelle elle peut partager l'instrumentation concernant la détection des ondes ultrasonores, l'imagerie photoacoustique présente un potentiel énorme pour passer d'une utilisation encore relativement limitée au monde de la recherche à une utilisation grand public comparable à celles des grandes techniques d'imagerie médicale (scanner à rayons X, imagerie par résonance magnétique et imagerie échographique).

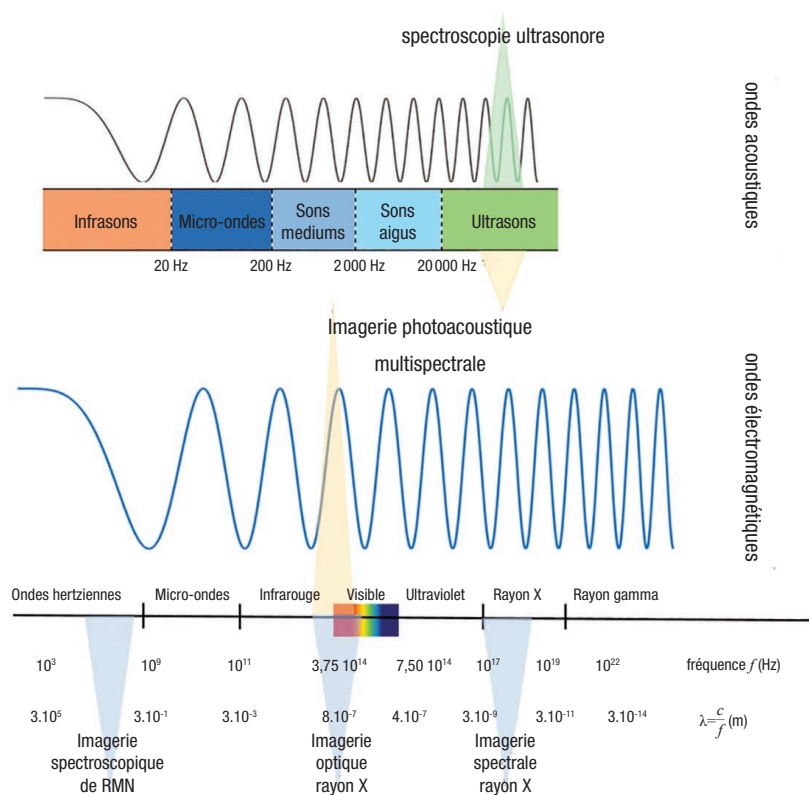
L'IMAGERIE SPECTRALE POUR AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC MÉDICAL

par Simon Rit, Bruno Montcel, François Varray, Pauline Muleki-Seya et Hélène Ratiney

Que ce soit l'imagerie par rayons X, l'imagerie optique, ou l'imagerie par résonance magnétique ou ultrasonore (cf. article Bernard), toutes les techniques utilisées en imagerie médicale résultent d'une interaction entre les ondes et la matière, mais elles se distinguent les unes des autres par le type (sonore ou électromagnétique) et par le domaine de fréquences des ondes employées. L'onde excitatrice est caractérisée par une ou plusieurs fréquences et l'onde résultant de la réponse de la matière à cette excitation est elle-même caractérisée par un contenu fréquentiel. En physique, on parle de « spectre », ou de « représentation spectrale d'une information » (portée par une onde, comme la lumière) lorsque l'on décompose cette information selon des fréquences. Newton est le premier à avoir employé ce terme afin de décrire ses expériences sur la décomposition de la lumière par un prisme. Cette décomposition selon les fréquences peut paraître immatérielle : elle est, en effet, rarement disponible naturellement

(sauf l'arc-en-ciel) et généralement accessible uniquement via une technique dédiée qui nécessite excitation et réception à plusieurs fréquences.

Ainsi, si suite à une excitation, on parvient à donner la distribution spatiale du contenu fréquentiel de la réponse, on parlera d'« imagerie spectrale » (rayons X), d'« imagerie spectroscopique » (IRM), d'« imagerie hyperspectrale » (optique), etc.



1. Positionnement sur le spectre électromagnétique et le domaine des fréquences des ondes sonores des différentes imageries spectrales. Contrairement aux ondes sonores, qui ont besoin de matière pour se déplacer, les ondes électromagnétiques peuvent se déplacer dans le vide.

Or, la matière du vivant est complexe, car elle est constituée de nombreuses molécules, de nombreux constituants et de plusieurs compartiments. Comme nous allons le voir, la dimension spectrale permet de mieux décrire cette complexité et donc d'apporter une information spécifique, afin d'améliorer le diagnostic médical. Cependant, acquérir et reconstruire à la fois l'information spatiale et l'information spectrale imposent des défis propres à la modalité d'imagerie considérée, mais il s'agira souvent de trouver un compromis entre résolution spatiale et résolution spectrale. Les données, paramètres et potentiels biomarqueurs obtenus par imagerie spectrale dépendent des ondes et des domaines de fréquence dans lesquels les dispositifs d'imagerie travaillent (figure 1). Nous présentons, pour chacune des principales modalités d'imagerie, ce que cela implique.

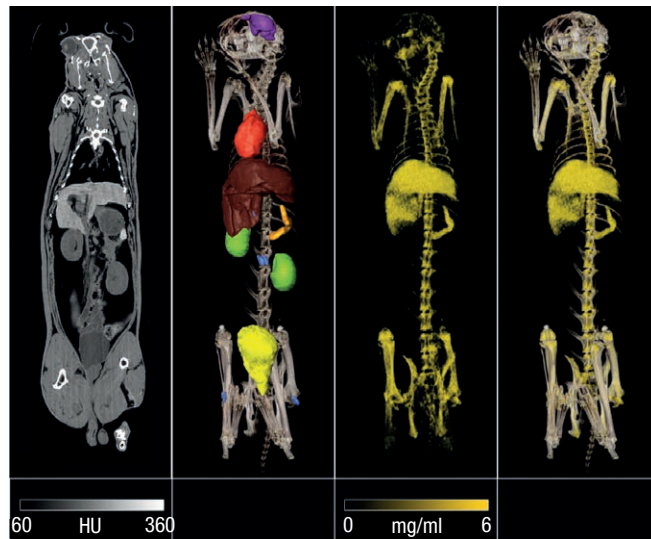
1 Imagerie spectrale rayons X

Les rayons X sont des ondes électromagnétiques de haute fréquence (supérieure à 10^{16} Hz), dont l'énergie pour l'imagerie médicale varie de 20 à 140 kilo-électron-volts (keV). Cliniquement, ils sont utilisés pour acquérir des radiographies bidimensionnelles (2D) ou reconstruire des tomodensitométries tridimensionnelles (3D) à partir d'une série de radiographies acquises tout autour du patient par un scanner. Les images obtenues sont caractérisées par le coefficient d'atténuation des tissus traversés, qui dépend principalement de leur densité. Par exemple, les os, plus denses, sont plus visibles que les tissus pulmonaires. Cependant, le coefficient d'atténuation linéaire ne varie pas que selon la composition chimique des tissus traversés, il varie aussi selon l'énergie des rayons X. À chaque tissu est ainsi associé un spectre énergétique du coefficient d'atténuation.

Le coefficient d'atténuation des tissus humains diminue quand l'énergie augmente dans la gamme d'énergie utilisée en radiologie. La forme que prend la courbe du coefficient d'atténuation suivant l'énergie varie en fonction de la nature du tissu traversé. Ainsi, deux tissus peuvent ne pas être différenciés à une énergie donnée, car ils ont le même coefficient d'atténuation à cette énergie, mais ils peuvent l'être à une autre énergie. L'imagerie spectrale X

prend alors tout son sens pour mieux caractériser les tissus humains. Par ailleurs, certains matériaux, comme l'or ou le gadolinium, présentent une courbe sensiblement différente des tissus humains avec une discontinuité dans ce spectre. Ils peuvent donc être injectés au patient comme produits de contraste, dont l'examen de la circulation dans le corps humain permet de caractériser son fonctionnement. L'imagerie spectrale X devient alors une imagerie fonctionnelle, au même titre que l'imagerie nucléaire (figure 2).

Les premiers scanners X cliniques avec deux sources sont apparus en 2006 et les scanners X cliniques à comptage de photons sont attendus dans



2. Images d'un lapin acquises à Lyon sur un prototype de scanner spectral 6 mois après injection d'un produit de contraste à base d'or. De gauche à droite : coupe scanner X conventionnelle, organes d'intérêt, carte du produit de contraste seule puis avec le squelette. Les organes ont été segmentés manuellement mais la distribution de l'agent de contraste a été directement reconstruite par imagerie spectrale X en exploitant le comportement spectral de l'or, qui n'aurait pu être identifié sur l'image X conventionnelle à gauche. Cette dernière décrit l'assimilation de l'or par le système phagocytaire mononucléé, en particulier dans la moelle osseuse, comme l'indique l'image à droite. Image aimablement fournie par Salim Si Mohamed (extraite du chapitre 6 du livre de K. TAGUCHI *et al.*, 2020).

les prochaines années. Ils permettront de décompter de manière unitaire les photons incidents et de les classer par niveau d'énergie. L'imagerie spectrale rayons X offre de nouvelles opportunités qui sont activement étudiées par la recherche clinique. L'intérêt est d'abord de mieux différencier certains tissus pour améliorer le diagnostic, par exemple pour localiser le calcium dans les sténoses artérielles (rétrécissements des artères) ou l'acide urique (déchet de l'organisme normalement éliminé naturellement) pour les calculs rénaux ou la maladie de la goutte. L'aspect fonctionnel est également scruté, car l'imagerie X offre des résolutions spatiales et temporelles qui en font une alternative alléchante aux autres modalités. Ces perspectives doivent encore être validées cliniquement.

2 Imagerie optique spectrale

L'imagerie médicale optique utilise la lumière pour sonder le corps humain. Elle est toutefois très peu utilisée à l'hôpital par rapport aux grands standards cliniques que sont l'IRM, le scanner, l'échographie etc. Les raisons de cette réticence proviennent d'un phénomène physique bien connu mais paradoxalement très difficile à maîtriser à l'échelle du corps humain : la diffusion lumineuse (voir encart). Toutefois, le potentiel de la lumière à sonder l'intimité des phénomènes biologiques et physiologiques du corps est vaste, ce qui motive toujours à trouver des voies de contournement de ce verrou physique.

La lumière est un type d'onde électromagnétique, comme celles utilisées dans la plupart des modalités d'imagerie médicale. Cependant, le corps humain n'est pas transparent et il ne laisse pas passer la lumière, en raison de la forte présence de molécules d'eau, qui absorbent les ondes électromagnétiques. Cette absorption est très forte sur tout le spectre électromagnétique, sauf pour les très hautes ou très basses fréquences. Il existe toutefois une exception notable : la fenêtre thérapeutique. Vers la zone du rouge et du proche infrarouge (600 à 900 nm), l'eau présente une chute vertigineuse de son absorption, créant une zone où la lumière peut facilement traverser une grande épaisseur d'eau, et ainsi explorer le corps humain jusqu'à une certaine profondeur.

ENCART - LA DIFFUSION LUMINEUSE

La lumière se propage en ligne droite dans un milieu homogène, dont l'indice de réfraction est homogène dans l'espace. Cet indice de réfraction caractérise une propriété de propagation de la lumière dans un matériau. Il représente le rapport entre la vitesse de la lumière dans ce matériau et celle dans le vide. Une zone de discontinuité de cet indice de réfraction modifie la trajectoire de la lumière. C'est, par exemple, ce que l'on observe quand un rayon lumineux venant du fond de la mer sort à l'air libre, sa trajectoire est modifiée et donne l'impression que le rayon est issu d'une autre direction que l'originale. Si la taille de la discontinuité devient très petite, de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde ou plus petit, alors la trajectoire est perturbée de façon importante : c'est la diffusion lumineuse. Ceci peut aboutir à modifier drastiquement la trajectoire de la lumière, qui peut même repartir en arrière, on parle alors de « rétrodiffusion », comme quand on allume les phares d'une voiture dans un brouillard épais (cf. article Bossy). Les innombrables gouttes d'eau en suspension dans l'air créent une infinité de discontinuités d'indice de réfraction entre celui de l'air valant 1 et celui de l'eau valant 1,3. Dans les tissus vivants, les discontinuités d'indice de réfraction sont innombrables et de toutes tailles. Elles sont principalement liées à la différence entre l'indice de l'eau et celui de la graisse valant 1,4.

L'énergie des photons lumineux leur permet d'interagir avec les molécules par l'intermédiaire de leurs transitions électronique ou vibrationnelle qui sont intimement liées à leurs propriétés chimiques. Un nombre considérable de méthodes d'imagerie optique a été proposé reposant, par exemple, sur les phénomènes de fluorescence, de photochimie, d'optique non linéaire et bien d'autres encore. Ces diverses approches ont grandement contribué à la compréhension des phénomènes biologiques.

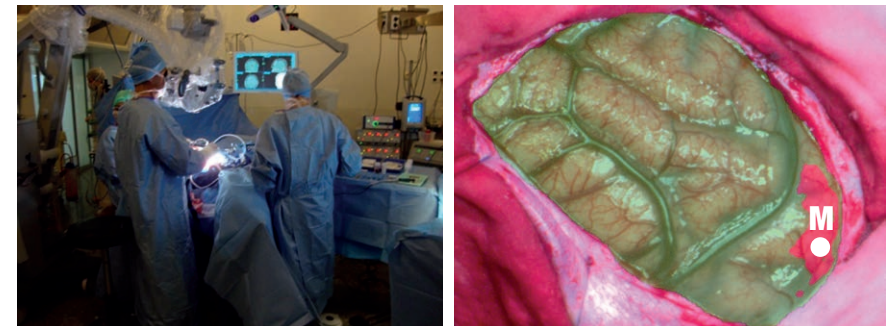
La diffusion lumineuse augmente le trajet effectif de la lumière dans les tissus biologiques. Ainsi, elle limite la profondeur de pénétration de la lumière dans le corps et la précision avec laquelle on est capable de réaliser des images médicales. De ce fait, à l'hôpital, l'ensemble des méthodes d'imagerie optique utilisées est plus limité. L'imagerie optique se limite alors à quelques « niches » où les approches standards ne sont pas adaptées (voir paragraphe sur imagerie peropératoire).

L'imagerie optique spectrale consiste à mesurer la couleur et donc la longueur d'onde de la lumière issue de tissus vivants. Chaque phénomène physiologique possède une signature spectrale qui lui est propre et qui est liée aux molécules absorbantes. Ainsi en mesurant la couleur des tissus

vivants, il est possible de remonter à leur composition ainsi qu'à leur état de fonctionnement. C'est ce qu'on appelle l'« imagerie médicale fonctionnelle ».

Une des applications cliniques de l'imagerie optique spectrale est l'identification des zones cérébrales fonctionnelles pendant une opération (figure 3). Lors des opérations de neurochirurgie, il est fréquent que le chirurgien doive se frayer un passage à travers des zones saines du cerveau pour atteindre la zone malade. La préservation des zones cérébrales assurant les fonctions essentielles (toucher, motricité, parole, fonctions cognitives etc.) est cruciale pour éviter des déficiences cognitives définitives après l'opération.

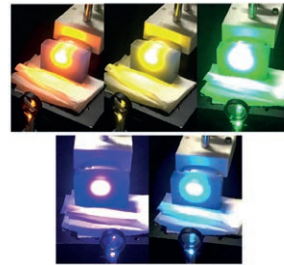
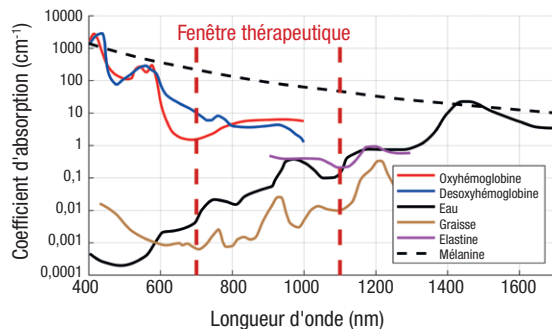
La molécule qui absorbe principalement dans la fenêtre thérapeutique est l'hémoglobine, responsable de la couleur rouge du sang. Elle possède deux formes principales selon qu'elle a fixé ou non de l'oxygène : l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine (cf. article Bossy). Ces deux formes ont des signatures spectrales très distinctes, ainsi il est possible de faire des images des propriétés d'oxygénation des tissus vivants. Ceci est notamment utilisé dans l'imagerie optique cérébrale fonctionnelle.



3. Imagerie optique spectrale peropératoire. Identification des zones cérébrales à préserver lors d'opérations de neurochirurgie. La zone indiquée en rouge autour du point M correspond à la zone de la motricité. Elle est identifiée grâce aux changements de couleur de la surface du cerveau associés au fonctionnement cérébrale.

3 Imagerie photoacoustique multi spectrale

L'effet photoacoustique (PA) correspond à la production d'ondes acoustiques par un objet illuminé périodiquement par une onde lumineuse (cf. article Bossy). Les signaux acoustiques reçus par une sonde échographique ultrasonore (US) à la surface de l'objet ou des tissus biologiques permettent alors de construire une image dite « photoacoustique » de l'objet. Pour mieux comprendre ce phénomène physique, prenons comme exemple l'orage : il y a un décalage entre le moment où un éclair est visible dans le ciel (phénomène optique instantané) et le moment où le bruit parvient à nos oreilles (temps mis par l'onde acoustique pour se propager). Plus précisément, le principe physique relatif à l'effet PA s'explique en quelques étapes. En effet, lorsqu'une source lumineuse éclaire des tissus biologiques, une partie de la lumière se propage à l'intérieur des tissus. Ceux-ci étant très inhomogènes, les photons subissent de nombreuses perturbations, jusqu'à ressortir du milieu ou être absorbés par celui-ci. L'énergie lumineuse absorbée localement est ensuite convertie en



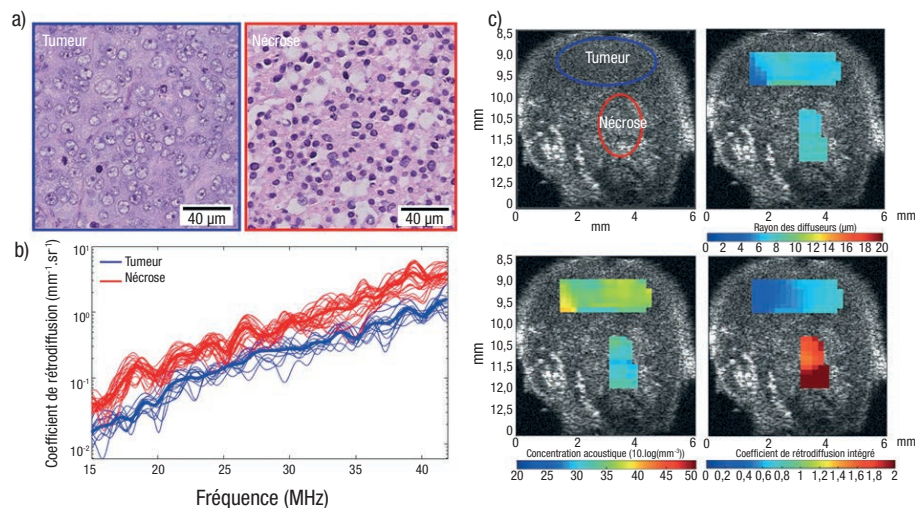
4. Chaque composant biologique (e.g. élastine, mélanine...) a une signature spectrale propre (courbe de gauche) et le signal acquis à une longueur d'onde résultera de la somme des contributions de chacun des composants biologiques du milieu. À droite, exemple d'acquisition en imagerie photoacoustique multispectrale où plusieurs excitations lumineuses (ici 5) sont utilisées pour permettre de retrouver de façon quantitative les contributions de chaque composant biologique.

chaleur par effet photothermique. L'augmentation locale de la température entraîne une expansion thermoélastique de l'objet. Cette augmentation soudaine et périodique du tissu absorbant provoque la diffusion d'une onde acoustique. Cependant, l'effet PA nécessite une source d'excitation laser dite « pulsée courte » (inférieure à 100 nanosecondes), afin que le phénomène d'expansion / réfraction puisse avoir lieu. De même, l'énergie optique doit être suffisante afin de créer un signal acoustique détectable et peut aller, en fonction de l'application, de 0,1 millijoule par impulsion à 100 millijoule par impulsion, tout en respectant les normes de sécurité de l'exposition cutanée maximale permise.

L'imagerie photoacoustique multispectrale consiste à exciter le milieu avec différentes longueurs d'onde. En effet, les tissus biologiques ont une absorption optique qui dépend de la longueur d'onde de l'excitation lumineuse. À partir de différentes images photoacoustiques du même milieu, la différenciation des tissus entre eux est alors possible. Certains composants majeurs des tissus vivants présentent une absorption optique importante dans le visible et proche infrarouge (IR), faisant d'eux les principaux absorbeurs des tissus biologiques (figure 4). Comme présenté précédemment, l'hémoglobine présente la plus forte absorption optique dans le visible et le proche IR parmi les principaux constituants des tissus biologiques. Il est donc possible de distinguer l'oxyhémoglobine de la desoxyhémoglobine grâce à leurs spectres d'absorption présentant des allures différentes en imageant le milieu biologique à plusieurs longueurs d'onde. Sur la figure 4, la fenêtre thérapeutique est visible et correspond à une gamme de longueurs d'onde plus favorable, où l'absorption du sang et de l'eau est faible et permet d'imager plus profondément les tissus biologiques. Il est aussi possible de visualiser l'excitation multispectrale sur un milieu biologique. Actuellement, divers travaux sont en cours pour le diagnostic précoce de cellules cancéreuses, l'imagerie de biomarqueurs (nanoparticules, produits spécifiques), l'imagerie fonctionnelle de divers organes.

4 Spectroscopie ultrasonore

L'imagerie ultrasonore (ou échographie) permet d'obtenir une image anatomique des tissus, en niveaux de gris (figure 5c). Les ultrasons émis par la sonde sont réfléchis puis renvoyés par les grandes structures du corps humain, comme les organes et les vaisseaux (cf. article Garcia/Villemain). Ces parties sont plus claires à l'image et ressortent donc distinctement. Quand une zone apparaît uniformément grise et granulée (on parle de « *speckle* »), cela signifie que les ultrasons ont été diffusés par des structures beaucoup plus petites (cellules, fibres musculaires...). Ce



5. Exemples de coefficients de rétrodiffusion et de paramètres ultrasonores pour une tumeur présentant une zone nécrotique (mesures réalisées au Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique à Marseille).

a) Images histologiques des zones de tumeur et de nécrose : on observe que la composition cellulaire et tissulaire est différente. b) Coefficient de rétrodiffusion mesuré dans les zones de tumeur et de nécrose. c) Image échographique de la tumeur avec les zones de tumeur et de nécrose étudiées entourées (en haut à gauche) et résultats obtenus pour trois paramètres ultrasonores issus du coefficient de rétrodiffusion (rayon des diffuseurs en haut à droite, concentration acoustique en bas à gauche et coefficient de rétrodiffusion intégré en bas à droite).

speckle qui perturbe l'imagerie ultrasonore est très important, car il permet d'accéder aux microstructures tissulaires.

Pour remonter à ces informations, il faut évaluer le coefficient de rétrodiffusion (quand la diffusion revient vers la sonde) en fonction de la fréquence d'émission de l'onde ultrasonore (figure 5b). On peut alors évaluer des paramètres de la microstructure du milieu (figure 5a), en comparant ce coefficient de rétrodiffusion à des coefficients théoriques, pour différentes caractéristiques de diffuseurs et de propriétés mécaniques du milieu.

La spectroscopie ultrasonore présente un intérêt pour les applications cliniques impliquant un changement de la microstructure tissulaire, comme l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie. En effet, la mort cellulaire induit de forts changements cellulaires : condensation et fragmentation des noyaux cellulaires, puis des cellules. Cette technique permet également de caractériser les tumeurs et d'évaluer la stéatose hépatique (ou maladie « du foie gras »), en détectant la présence de microgouttes de graisse dans le foie.

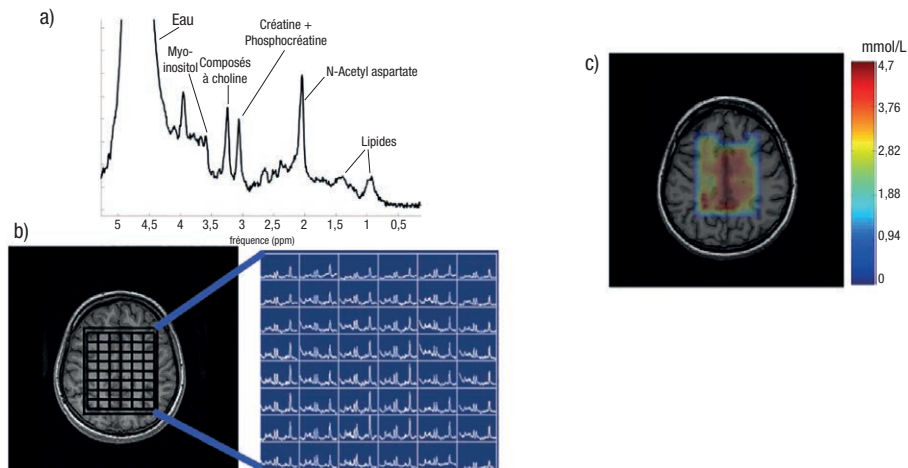
5 Imagerie spectroscopique de résonance magnétique

Nous abordons dans cette partie les techniques qui reposent sur le phénomène de résonance magnétique, qui résulte d'une interaction entre la matière et une onde électromagnétique, dont la fréquence est comprise, dans les applications médicales, entre 42 mégahertz et 300 mégahertz.

L'Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) permet de visualiser de façon non invasive l'anatomie et les fonctions des tissus vivants, grâce aux molécules d'eau présentes dans ces tissus. La Spectrométrie de Résonance Magnétique (SRM) est une technique non invasive qui permet de réaliser une biopsie « virtuelle » en n'importe quelle position du corps humain et d'obtenir les signaux de molécules du vivant, les métabolites (figure 6a). Alors qu'en IRM l'analyse se focalise sur la résonance de l'eau, en SRM, il est possible de mesurer d'autres molécules qui résonnent à des fréquences légèrement différentes de celle de l'eau : c'est le phénomène de déplacement chimique. La mesure quantitative de ces métabolites, c'est-à-dire l'estimation de leurs concentrations, renseigne sur le type et

la gravité d'une pathologie. L'Imagerie Spectroscopique de Résonance Magnétique (ISRM) combine l'IRM et la SRM et permet d'obtenir *in vivo* des images biochimiques (figure 6c) obtenues à partir de l'analyse de grilles de spectres (figure 6b). Les principales applications concernent l'étude et la compréhension des processus cérébraux tumoraux, inflammatoires, infectieux et dégénératifs, mais de plus en plus d'applications concernent d'autres organes, avec un intérêt fort pour le diagnostic des cancers (foie, prostate, sein).

Dès le début des années 1980, l'ISRM a prouvé son intérêt dans les applications médicales. Les progrès constants – autant du point de vue technologique que des méthodes – réalisés dans le domaine de l'IRM profitent régulièrement à l'ISRM, avec des techniques d'acquisition rapides et des méthodes de reconstructions avancées. L'ISRM est reconnue comme



6. a) Zoom sur un spectre de la grille de spectres présentée en b) acquise dans un cerveau humain sous un champ magnétique de 3 teslas, avec, pointés, les principaux pics de métabolites. En b) la grille de spectres acquis par une séquence d'imagerie spectroscopique, superposée à une image IRM anatomique du cerveau c) carte métabolique des concentrations du myo-inositol (molécule qui joue un rôle de messenger entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule) obtenue après l'analyse des spectres visibles en b) et superposée à une image IRM anatomique, l'échelle de couleur indique la concentration en mmol/L du myo-inositol.

une technique à fort impact pour la recherche sur le métabolisme et la neurologie, et les recherches s'appliquent à la rendre facilement applicable en routine clinique.

6 Conclusion

De toutes les techniques d'imagerie spectrale biomédicales citées dans cet article, ce sont probablement la tomographie à émission de positons et l'imagerie spectroscopique de résonance magnétique, notamment pour l'évaluation du cancer pour cette dernière, qui ont le plus intégré les examens cliniques de routine.

Toutes ces techniques doivent cependant encore être développées et validées par la recherche en imagerie biomédicale pour améliorer leur résolution spatiale, précision, fiabilité, reproductibilité et facilité de mise en œuvre. Avec le concours des industriels et des médecins pour fixer les conditions de leurs adoptions, ces techniques pourraient finalement, à plus long terme, être transférées plus largement en routine clinique.