

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

SYSTÈME D'IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE HYPERSPECTRAL INTÉGRÉ À UNE
AIGUILLE DE BIOPSIE NEUROCHIRURGICALE AFIN D'EN AMÉLIORER LA
SÉCURITÉ

ANDRÉANNE GOYETTE

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

AOÛT 2015

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

SYSTÈME D'IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE HYPERSPECTRAL INTÉGRÉ À UNE
AIGUILLE DE BIOPSIE NEUROCHIRURGICALE AFIN D'EN AMÉLIORER LA
SÉCURITÉ

présenté par : GOYETTE Andréanne

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. LESAGE Frédéric, Ph. D., président

M. LEBLOND Frédéric, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. KADOURY Samuel, Ph. D., membre

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Frédéric Leblond, de m'avoir recrutée au sein du Laboratoire de Radiologie Optique à l'École Polytechnique de Montréal. Merci de m'avoir offert un projet passionnant et d'avoir pris le temps nécessaire pour me guider dans sa réalisation. Merci de m'avoir soutenue au cours de cette maîtrise, d'avoir fourni de précieux conseils et encouragements. J'aimerais également remercier mes collègues du LRO qui ont contribué à la réussite de ma maîtrise. Merci à Marie-Andrée Tremblay, Julien Pichette, Audrey Laurence et Fabien Picot.

Je tiens à remercier toute l'équipe de chez Optech de m'avoir accueillie avec Marie-Andrée dans leurs locaux pour la fabrication de mon prototype. Merci pour votre aide et d'avoir été présents pour répondre aux nombreuses questions de Marie-Andrée et moi-même.

Merci aux étudiants du laboratoire de Caroline Boudoux pour leurs précieux conseils, leurs suggestions techniques et les nombreux prêts d'équipement. Merci à Wendy-Julie Madore, Mathias Strupler, Fouzi Benboujja et Etienne De Montigny.

J'aimerais également remercier tous mes collègues que j'ai côtoyés et qui m'ont appuyée au cours de ma maîtrise. Tout d'abord, un merci spécial à mes voisins de bureau Jeanne Mercier, Joannie Desroches, Yoann Gosselin et Elyes Khettal pour le support moral, les nombreuses conversations et le partage de merveilleux thés. Merci à Amélie St-Georges, Leticia Angulo, Karl St-Arnaud, Liane Bernstein et Michael Jermyn du Laboratoire de Radiologie Optique. Merci également à Philippe Décoste, Gabriel Éthier-Majcher et Philippe St-Jean pour les superbes conversations de bureau, pour avoir participé au *pool* de hockey et pour avoir accepté, sans trop vous plaindre, les décorations de Noël.

Finalement, j'aimerais remercier François pour sa présence et son soutien moral exceptionnel. Merci pour tous tes encouragements et ta patience infinie. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir poussée à me dépasser. Merci également à mes parents qui me soutiennent depuis toujours et qui m'ont aidée à me rendre où je suis aujourd'hui.

RÉSUMÉ

Lorsqu'un patient a une tumeur au cerveau, la première étape consiste souvent à évaluer le grade de celle-ci grâce à des méthodes d'imagerie conventionnelles, soit l'imagerie par résonance magnétique ou le CT-scan. Un des traitements standards qui suit le diagnostic est la résection de la tumeur par chirurgie à crâne ouvert, suivi de chimiothérapie et/ou radiothérapie. Toutefois, il est parfois nécessaire, avant de se rendre à un tel extrême, de procéder à une biopsie du cerveau. Les principales indications pour une biopsie sont les lésions profondes, les tumeurs traitées seulement par radiothérapie et chimiothérapie, la présence d'une infection ou bien une santé trop fragile du patient. Cette procédure minimalement invasive a pour objectif de récolter un échantillon tumoral afin d'obtenir davantage d'informations pathologiques et d'émettre un diagnostic plus précis que ce qui est possible d'obtenir avec les techniques d'imagerie conventionnelles. Comme toute procédure chirurgicale, les biopsies aux cerveaux ont leurs limitations et leurs risques. Un des plus grands risques liés à la biopsie est l'hémorragie causée par la rupture d'un vaisseau sanguin lors de la prise d'échantillon.

Dans le cadre de cette maîtrise, un système d'imagerie optique a été intégré sur une aiguille de biopsie commerciale. Ce système exploite la tomographie par optique diffuse qui est utilisée avec une nouvelle configuration. Cette configuration a été préalablement testée avec une sonde tomographique qui comporte 12 paires de fibres, une d'illumination et une de détection, sur 360°. Au bout de ces fibres se trouvent des prismes permettant l'illumination à 90° par rapport à la longueur de la sonde. Il a été démontré dans un article publié dans *Optics Letters* que ce design optique était apte à détecter une ou deux inclusions absorbantes de 1mm de diamètre dans un fantôme biologique composé d'Intralipide 1% comme milieu diffus et de tiges de carbone comme absorbeurs. Suite à cela, un protocole de fabrication a été élaboré afin de pouvoir intégrer ce design optique à une aiguille de biopsie commerciale. La fabrication a ensuite été faite à l'École Polytechnique, en collaboration avec Optech. Le prototype intégré comporte 18 fibres, 9 comme sources et 9 comme détecteurs, sur un arc de cercle de 200°, évitant ainsi de bloquer la fenêtre de biopsie. À la place de prismes, il utilise un seul micromiroir unique pour l'illumination et la détection perpendiculaires à l'aiguille. Le prototype a subi des tests de propagation de la lumière afin de valider l'homogénéité de l'illumination et la détection en plus de mettre en évidence certaines failles du design. Finalement, les tests de détection d'inclusions absorbantes ont été

réitérés avec le prototype intégré. Il a été démontré que ce dernier, malgré que les fibres ne couvrent pas une circonférence de 360°, est apte à repérer les mêmes configurations d'inclusions que la sonde tomographique. Malgré les nombreuses étapes encore nécessaires avant l'intégration du prototype intégré en salle d'opération, l'étendue des résultats de ce mémoire montre un avenir prometteur pour cette technologie.

ABSTRACT

When a patient has a brain tumor, the first step is assessing its grade through conventional imaging methods such as MRI or CT scan. Standard treatments after diagnosis is tumor resection using open cranium surgery, followed by chemotherapy and/or radiotherapy. However, before going to such extremes, it is sometimes necessary to perform a brain needle biopsy (BNB). The main indications for BNB are deep-seated lesions, tumors treatable only with radiotherapy and chemotherapy, infections and/or patients with poor health. The goal of this minimally invasive procedure is to collect one or more tumor samples in order to obtain further pathological information and a more accurate diagnosis than what is available with conventional imaging techniques. As any surgical procedure, BNB has its risks and limitations. One of the main risks is hemorrhage due to the rupture of a blood vessel during sampling.

In the scope of this Master's project, an optical imaging system has been integrated on a commercial biopsy needle. This system utilizes diffuse optical tomography, using a new configuration. This configuration has initially been tested with a tomographic probe which comprises 12 pairs of fibers, an illumination and a detection fiber for each pair, evenly spaced around 360°. Prisms for side illumination and detection are placed at the end of each pairs. An article published in *Optics Letters* has shown that the optical design was able to detect one or two absorbing inclusions of 1mm diameter in a biological phantom. This phantom was made of 1% intralipid as a diffuse medium and carbon rods as absorbers. Afterwards, a manufacturing protocol was developed in order to integrate this optical design on a commercial biopsy needle. The prototype was then manufactured at École Polytechnique in collaboration with Optech. The integrated prototype has 18 fibers, 9 as sources and 9 as detectors, on an arc of 200°. This configuration avoids occluding the sampling window of the biopsy needle. Instead of prisms, it has one single micro-mirror for side illumination. The prototype has undergone light propagation tests to validate the homogeneity of the illumination and detection and to highlight potential design limitations. Finally, the tests with the biological phantom and absorbing inclusions were replicated with the integrated prototype. It has been shown that the latter, despite the fact that the fibers do not cover 360°, is able to identify the same configurations of inclusions as the tomographic probe. Although many steps are still needed before the prototype is used in the operating room, the results shown in this thesis shows a promising future for this technology.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT	VI
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XV
LISTE DES ANNEXES.....	XVI
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE	5
1.1 Le cancer du cerveau.....	5
1.1.1 Anatomie du cerveau.....	5
1.1.2 Vascularisation des tumeurs.....	7
1.2 Interactions lumière – tissus	8
1.2.1 Diffusion élastique	8
1.2.2 Absorption.....	9
1.3 Tomographie optique diffuse	12
1.3.1 Problème direct	14
1.3.2 Problème inverse	16
1.4 Problématique étudiée : biopsies du cerveau	17
1.4.1 Risques et limitations	19
1.4.2 Technologies existantes.....	19
CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE.....	21
2.1 Sonde tomographique et système expérimental	21

2.2	Fabrication du prototype intégré	25
2.2.1	Assemblage et polissage des fibres	27
2.2.2	Fabrication du miroir et installation sur l'aiguille.....	31
2.2.3	Connecteurs, protection et finition du prototype.....	33
2.3	Expériences	35
2.3.1	Méthode tomographique permettant la reconstruction d'absorbeurs de lumière	35
2.3.2	Évaluation de la sensibilité de détection de la sonde tomographique	37
2.3.3	Tests goniophotométriques afin de caractériser le système optique intégré	37
CHAPITRE 3 ARTICLE 1 : SUB-DIFFUSE INTERSTITIAL OPTICAL TOMOGRAPHY TO IMPROVE THE SAFETY OF BRAIN NEEDLE BIOPSIES : A PROOF-OF-CONCEPT STUDY		40
3.1	Présentation de l'article.....	40
3.2	Sub-diffuse interstitial optical tomography to improve the safety of brain needle biopsies : a proof-of-concept study	40
CHAPITRE 4 PROTOTYPE D'IMAGERIE INTÉGRÉ.....		50
4.1	Prototype intégré : aspect général	50
4.2	Caractérisation de l'illumination.....	51
4.3	Expérience tomographique.....	54
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE		57
5.1	Synthèse des principaux résultats.....	58
5.1.1	Preuve de concept pour la détection de vaisseaux sanguins	58
5.1.2	Performances du prototype intégré	59
5.2	Limitations et améliorations possibles du système	60
5.2.1	Montage expérimental, acquisitions tomographiques et méthodes de reconstruction	60

5.2.2	Fabrication du prototype intégré	61
5.2.3	Intégration en salle opératoire	63
5.3	Perspectives futures	64
CONCLUSION		66
BIBLIOGRAPHIE		67
ANNEXE A.....		74

LISTE DES FIGURES

- Figure 1-1 : Vascularisation de la base du cerveau, nommé polygone de Willis chez l'Homme. Reproduction d'une lithographie tirée de la 20^e édition du livre *Anatomy of the Human Body*, par Henry Gray et publié en 1918.7
- Figure 1-2 : Coefficients d'absorption de l'eau (*water*), de l'oxyhémoglobine (HbO₂), de la désoxyhémoglobine (Hb) et du gras (*fat*) à différentes longueurs d'onde. La ligne verte représente le coefficient de diffusion dans les tissus biologiques, où on peut voir qu'il est beaucoup plus élevé que l'absorption pour les longueurs d'onde appartenant à la fenêtre biologique [78]. 11
- Figure 1-3 : Disposition des sources et détecteurs selon la géométrie standard en TOD. Les sources sont allumées séquentiellement et, pour chacune d'entre elles, tous les détecteurs sont utilisés. 13
- Figure 1-4 : Représentation de la distribution de forme « banane » des poids donnés aux voxels entre une source et un détecteur dans un milieu diffus semi-infini [29]. 14
- Figure 1-5 : Photo de l'aiguille de biopsie Medtronic et schéma représentant le fonctionnement lors de la prise d'échantillon. 18
- Figure 2-1 : Sonde tomographique de 1,7 mm de diamètre (assemblée par FiberTech Optica). Elle est composée de 24 fibres (cœur : 100 μm , 0,22 \pm 0,02 d'ouverture numérique (O.N.)) agencées en paires, de telle sorte qu'il y a 12 fibres d'illumination et 12 de détection à 12 positions radiales autour de la sonde. À l'extrémité de chacune des paires, il y a un microprisme qui permet d'illuminer et détecter à un angle d'approximativement 90° par rapport à l'aiguille.21
- Figure 2-2 : Montage expérimental final dont tous les appareils sont contrôlés par un programme LabView sur l'ordinateur portable. L'illumination se fait par la lumière blanche via une des fibres sélectionnées par un premier multiplexeur. La lumière se propage dans le fantôme liquide qui imite les propriétés optiques du cerveau. Elle est ensuite récoltée par une des fibres de détection sélectionnée par un second multiplexeur qui, lui, est connecté au spectromètre. 22

Figure 2-3 : Interface LabView permettant de contrôler tous les appareils du montage expérimental.

Il est possible de choisir un seul temps d'acquisition pour toutes les paires source-détecteur (Temps simple) ou bien de choisir un temps d'acquisition variant en fonction de la distance entre la source et le détecteur utilisés (Temps multiple).....23

Figure 2-4 : Comparaison du contraste apparent à 600nm entre le fantôme biologique et le cerveau.

(a) Tige de carbone de 1mm dans le fantôme liquide utilisé pendant les expériences et (b) image *in vivo* du cerveau humain montrant les vaisseaux sanguins contrastant avec le cortex.24

Figure 2-5 : Positionnement du système d'imagerie sur l'aiguille de biopsie. Les fibres seront placées sur une circonférence de 200° et regarderont le tissu à l'arrière de la fenêtre de biopsie.

.....25

Figure 2-6 : Schéma représentant une coupe longitudinale de l'aiguille avec le système d'imagerie intégré. Les fibres sont montées sur un petit tube métallique qui épouse parfaitement la forme de l'aiguille. Le miroir est usiné afin d'avoir un diamètre interne identique au diamètre externe de l'aiguille de biopsie alors que son épaisseur est similaire au diamètre des fibres.....26

Figure 2-7 : a) Positionnement des fibres autour du tube de métal à l'aide d'un montage vertical.

L'agrandissement en rouge montre une des deux pièces permettant de tenir le tube métallique avec la fente semi-circulaire à travers laquelle les fibres peuvent passer. b) Application d'une tension autour des fibres afin de les rapprocher du tube métallique et d'elles-mêmes, précédant l'apposition de l'adhésif.....27

Figure 2-8 : a) Coupe le plus près possible du tube de métal à l'aide d'une lame en rubis et b) polissage manuel des fibres.....28

Figure 2-9 : a) Extrémité de la sonde où il a fallu couper la gaine pour b) dégager la fenêtre où l'échantillon est aspiré et c) libérer l'extrémité des fibres afin d'assurer la bonne propagation de la lumière.....29

Figure 2-10 : Fibres et tube de métal collés sur l'aiguille de biopsie et recouverts d'une gaine thermorétractable comme protection.....30

Figure 2-11 : a) Schéma et b) pièce usinée pour avoir le bon diamètre interne et externe pour être ajusté à l'aiguille, ayant un miroir poli à 43 degrés à l'extrémité.....31

- Figure 2-12 : Montage pour coller le miroir à l'extrémité de l'aiguille. Une petite quantité de colle est mise dans la cavité du miroir, ensuite l'aiguille y est insérée et laissée en place le temps que le tout solidifie.32
- Figure 2-13 : Extrémité de l'aiguille (a) avant et (b) après avoir appliqué la colle optique entre les fibres et le miroir.33
- Figure 2-14 : Différentes étapes de protection de l'aiguille et des fibres. (a) À la sortie de l'aiguille, les fibres sont regroupées dans un tube métallique recouvert d'une gaine thermorétractable. (b) La transition entre l'aiguille et les fibres est solidifiée par une pièce en plastique remplie d'époxy et recouverte d'une gaine. (c) Fibres à la sortie du tube commun recouvertes des tubes d'Hytral jaunes avant d'être protégées par des tubes métalliques individuels recouverts de gaine thermorétractable. (d) La transition entre le tube commun et les tubes individuels est également protégée par une pièce en plastique remplie d'époxy, dans laquelle (e) les fibres individuelles ont été minutieusement positionnées. (f) Finalement, chacune des fibres se termine par un connecteur SMA.34
- Figure 2-15 : Comparaison entre une coupe transversale de la sonde tomographique et le prototype d'imagerie intégré sur l'aiguille de biopsie. Les sources utilisées lors d'une acquisition tomographique sont illustrées en vert alors que les détecteurs sont en bleus36
- Figure 2-16 : (a) Goniophotomètre (SIG-400, Radiant Vision Systems) avec la sonde installée horizontalement. (b) Rotation faite par la sonde et déplacement angulaire de la caméra pour l'imagerie.38
- Figure 3-1 : Optical probe with an enlarged view of the tip showing the positioning of the illumination and detection fibres.42
- Figure 3-2 : Experimental setup with the optical probe immersed in the brain tissue-simulating phantom.43
- Figure 3-3 : Homogeneous *optical sinogram* acquired at 600nm in a homogeneous diffusive phantom for each source-detector pair. Each projection (x-axis) is associated with one light source and multiple detectors (y-axis). The sinogram is normalized to the maximum value. No measurements were acquired for the detection fibre sharing the same micro-prism as the

- source fibre: this is represented by an X in those pixels for which projection number is equal to detector number.....44
- Figure 3-4 : (a) Normalized difference between the homogeneous and heterogeneous optical sinograms for each source-detector pair, obtained for the reconstruction (b) of a single carbon rod positioned as indicated by the circle labeled 1. (c) Normalized difference between the homogeneous and heterogeneous optical sinograms for each source-detector pair, obtained for the reconstruction (d) of two carbon rods positioned as indicated by circles 1 and 2. Rods 1 and 2 both make contact with the probe. (e) Normalized difference between the homogeneous and heterogeneous optical sinograms for each source-detector pair, obtained for the reconstruction (f) of two carbon rods positioned as indicated by circles 1 and 2. Rod 1 is in contact with the probe while rod 2 is located 1 mm (edge-to-edge) from the probe.45
- Figure 3-5 : Sensitivity functions for two source-detector pairs where cyan lines are amplitude levels displayed on a logarithmic scale.46
- Figure 4-1 : Prototype final avec les 18 fibres intégrées sur l'aiguille, sortant par un tube de 1,62 mètre, se séparant ensuite en 18 petits tubes protecteurs individuels d'environ 85cm de longueur et se terminant chacun par un connecteur SMA.50
- Figure 4-2 : Agrandissement de l'aiguille avec les fibres intégrées et son extrémité où le diamètre est plus grand.....51
- Figure 4-3 : Propagation de la lumière dans l'air pour les fibres 1 à 9 vues de haut. Au centre du graphique, à zéro degré, le capteur est directement au-dessus de la source. Plus on s'éloigne du centre sur le graphique, plus la caméra est placée à angle par rapport à la source, jusqu'à 45° d'angulation. Les données sont acquises pour 360°.....52
- Figure 4-4 : Propagation de la lumière dans l'air pour les fibres 10 à 18. De même que pour les fibres 1 à 9, au centre de chaque cartographie, la caméra est placée au-dessus de la source. Plus on s'éloigne du centre, plus cette caméra est placée à angle par rapport à la verticale..53
- Figure 4-5 : (a) Sinogramme optique normalisé acquis dans un milieu diffus homogène autour de 600 nm (bande spectrale de détection sélectionnée sur le spectromètre) pour chacune des paires source-détecteur. Chaque projection (axe des x) est associée à une source (fibres paires 2 à 18) et plusieurs détecteurs (fibres impaires 1 à 17). (b) Sinogramme optique de la

différence normalisée entre une acquisition homogène et une hétérogène pour une tige de carbone de 1mm placée devant la source 4. (c) Différence normalisée pour une tige de carbone de 1mm à 0mm de la source 2 et une tige de 1mm également collée à la source 6. (d) Même configuration qu'en (c), mais la tige devant la source 2 est à 1mm de distance par rapport à la sonde.....55

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ALA	Acide aminolévulinique
BNB	Aiguille de biopsie neurochirurgicale (<i>Brain needle biopsy</i>)
Hb	Désoxyhémoglobine ou hémoglobine désoxygénée
HbO ₂	Oxyhémoglobine ou hémoglobine oxygénée
ICG	Vert d'indocyanine (<i>Indocyanine green</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LRO	Laboratoire de Radiologie Optique
MC	Monte Carlo
O.N.	Ouverture numérique
OCT	Tomographie par cohérence optique (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
PpIX	Protoporphyrine IX
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
RTE	Équation de transfert radiatif (<i>Radiative Transfer Equation</i>)
TOD	Tomographie optique diffuse
WHO	Organisation mondiale de la santé (<i>World Health Organisation</i>)

LISTE DES ANNEXES

Annexe A – Détails supplémentaires sur la fabrication	74
---	----

INTRODUCTION

En neuro-oncologie, le traitement standard pour les tumeurs au cerveau est une procédure chirurgicale menant à l'exérèse aussi complète que possible de la masse tumorale, combinée à de la chimiothérapie souvent jumelée à de la radiothérapie. Toutefois, il arrive parfois que les risques inhérents à la chirurgie à crâne ouvert soient considérés trop grands, par exemple lorsque le patient a une santé trop fragile ou que la tumeur est dans une région inopérable. La pratique clinique courante consiste alors à effectuer un prélèvement de tissu local dans le cerveau à l'aide d'une aiguille de biopsie. Les échantillons récoltés sont par la suite évalués par un pathologiste afin de fournir un diagnostic plus précis comparé à ce qu'il est possible d'obtenir avec les technologies d'imagerie conventionnelles, soit l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie à rayons X (communément appelé *CT-scan*) [1], [2]. Pour récolter un échantillon de biopsie, l'aiguille est insérée dans le cerveau en suivant une trajectoire déterminée grâce aux images préopératoires IRM ou de tomographie. Une importante limitation des biopsies du cerveau est le ciblage inadéquat de la tumeur, résultant en un échantillon non représentatif de la pathologie sous-jacente. Afin de limiter ce problème, il est fréquent que de multiples échantillons soient prélevés lors d'une même procédure. Malgré cela, les erreurs de diagnostic peuvent survenir entre 10% et 30% des cas [3]. D'autre part, un des risques liés aux biopsies du cerveau est de provoquer une hémorragie cérébrale suite à la rupture d'un ou plusieurs vaisseaux sanguins lors de la prise de l'échantillon. Les études cliniques montrent qu'une hémorragie survient dans environ 4.7% des cas, mais ce taux est aussi élevé que 30.7% dans certaines études [3], [4]. Le taux de morbidité lié à cette complication, allant des maux de tête aux déficits neurologiques, varie selon les études entre 0,7% à 16.1% [5]–[7]. Toutefois, des études démontrent que jusqu'à 3.9% des biopsies sont mortelles [3].

Premièrement, la tomographie optique diffuse (TOD) est une technologie d'imagerie fonctionnelle qui est présentement développée principalement pour l'imagerie du cancer du sein et l'imagerie cérébrale fonctionnelle [8]. Elle exploite la propriété de diffusion de la lumière permettant d'imager jusqu'à des profondeurs de plusieurs centimètres (~4 cm) dans les tissus biologiques, dépendamment de leur absorption. Son but est d'obtenir de l'information spatialement et spectralement résolue en lien avec les propriétés optiques des tissus dans le but d'en tirer des

informations quantitatives sur les chromophores le composant, soit les principales molécules absorbant la lumière dans le visible et le proche-infrarouge.

Le projet présenté dans ce mémoire se concentre sur l'intégration d'un système d'imagerie optique fibré sur une aiguille de biopsie afin de minimiser les risques d'hémorragie. Le système d'imagerie, basé sur le principe de tomographie optique diffuse, sera conçu de manière à s'intégrer le mieux possible dans la procédure chirurgicale déjà en place dans les centres médicaux. Cette maîtrise présente une étude de faisabilité détaillée en ce qui a trait à la détection de vaisseaux sanguins à l'aide d'un tel système ainsi que le développement des méthodes de fabrication menant à l'intégration du système fibré sur une aiguille de biopsie commerciale.

Objectifs et hypothèses scientifiques

L'objectif principal de cette maîtrise est donc d'intégrer le système d'imagerie hyperspectral sur l'aiguille de biopsie du cerveau. L'hypothèse principale sur laquelle se base cet objectif est que l'utilisation de la tomographie optique diffuse permettra de réduire les risques d'hémorragie associés aux biopsies du cerveau. Plus précisément, ce projet se concentre sur la réduction d'hémorragies lors de la prise d'échantillons c.-à-d. lorsque le tissu est coupé, et non lors de l'insertion de l'aiguille dans le cerveau. Afin d'y arriver, deux objectifs spécifiques ont été identifiés pour cette maîtrise. En premier lieu, un nouveau design de TOD devra être validé afin de s'assurer qu'il pourra être utilisé pour la détection de vaisseaux sanguins juste avant la prise de la biopsie (**Objectif 1**). La tomographie diffuse conventionnelle exploite une géométrie circulaire qui image la région à l'intérieur du cercle composé des sources et détecteurs de lumière. Pour l'application de la TOD dans le cadre d'une biopsie, il sera nécessaire d'imager vers l'extérieur puisque les fibres optiques devront être positionnées sur l'aiguille de biopsie, ce qui n'avait jamais été fait auparavant. Toutefois, en se basant sur la théorie de l'optique diffuse, il a été supposé que cette nouvelle géométrie devrait fonctionner tout aussi bien (**Hypothèse 1**). Ceci sera testé à l'aide d'une sonde tomographique, un premier prototype qui n'est pas intégré sur une aiguille de biopsie commerciale. Le second objectif de cette maîtrise est de développer et mettre en pratique une méthode de fabrication d'un système pour lequel les fibres sont intégrées sur une aiguille commerciale (**Objectif 2**) en supposant que les performances soient comparables au prototype initial du premier objectif (**Hypothèse 2**). Des contraintes sévères doivent être prises en compte pour l'utilisation éventuelle d'un tel système chez l'humain. Outre la biocompatibilité et la

possibilité de stérilisation du prototype, ce dernier ne devrait pas augmenter le diamètre externe de l'aiguille à plus de 3mm. L'aiguille actuelle ayant un diamètre de 2,11 mm laissant ainsi 0,89 mm pour l'épaisseur supplémentaire du système.

Organisation générale du mémoire

Le présent mémoire rapporte les travaux effectués pour une maîtrise ès sciences appliquées (M.Sc.A.) en génie biomédical dans le Laboratoire de radiologie optique à l'École Polytechnique de Montréal. Les travaux ont été effectués sous la supervision du Professeur Frédéric Leblond du département de génie physique de Polytechnique Montréal et du Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM).

Le premier chapitre présente une revue de littérature couvrant les notions théoriques nécessaires à la compréhension de ce mémoire. Une introduction à l'anatomie et la physiologie du cerveau et du cancer y est présentée, en plus des notions de base en lien avec l'interaction de la lumière visible et proche infrarouge avec les tissus biologiques. La tomographie optique diffuse est aussi introduite, incluant un résumé des différentes méthodes d'imagerie et de reconstruction ainsi que de ses applications principales. La procédure et les limites des biopsies au cerveau sont également décrites. Finalement, un bref aperçu est donné des technologies existantes pour l'application neurochirurgicale envisagée.

La méthodologie du projet est exposée au Chapitre 2 et est subdivisée en trois grandes sous-sections. Premièrement, le montage expérimental et la sonde tomographique sont présentés. La deuxième section de la méthodologie présente en détail la méthode de fabrication élaborée dans le cadre de l'objectif 2 de cette maîtrise. La troisième et dernière section de ce chapitre présente les protocoles expérimentaux des tests effectués au cours de cette maîtrise afin de tester les hypothèses scientifiques 1 et 2.

Le Chapitre 3 est une reproduction d'un article scientifique dont je suis la première auteure et qui fut publié en janvier 2015 dans le journal *Optics Letters* [9]. Il présente les résultats principaux obtenus avec la sonde tomographique en vue de satisfaire au premier objectif spécifique de cette maîtrise. Le Chapitre 4 présente le prototype intégré et les résultats de divers tests effectués avec celui-ci, ce qui répond cette fois au second objectif de la maîtrise.

La discussion du Chapitre 5 revoit les objectifs spécifiques en fonction des résultats obtenus et de ce qui a été accompli au cours de cette maîtrise. En plus de cette discussion critique, des suggestions d'amélioration sont présentées pour toutes les étapes critiques de ce projet, en plus des perspectives futures pour celui-ci.

Finalement, en annexe, on retrouve certains détails de la méthode de fabrication qui ont été considérés trop lourds pour le texte principal.

CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 Le cancer du cerveau

On estime qu'environ 1,5% des nouveaux cas de cancer au Canada seront des cancers de l'encéphale [10]. Malgré le fait que cela ne représente qu'une minorité des cas, le cancer au cerveau peut toutefois avoir un grand impact sur la vie des personnes atteintes. Parmi les symptômes associés à cette maladie, on retrouve dans la plupart des cas des maux de tête sévères ainsi que des épisodes épileptiques. Il existe d'autres symptômes, tels que l'aphasie et l'hémiplégie, qui sont souvent des indicateurs de l'emplacement de la tumeur [11]. Outre ces symptômes, une des conséquences les plus graves pour les cas les plus sévères (par exemple, le glioblastome multiforme) est la survie limitée des patients qui est en moyenne de 11,8 mois après le diagnostic [12]. Afin d'établir un diagnostic, l'imagerie conventionnelle est utilisée, soit l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie (communément appelée *CT-scan*). Normalement, pour les cancers du cerveau, le traitement choisi est l'exérèse de la masse tumorale par chirurgie à crâne ouvert. Toutefois, lorsque la santé du patient est fragile ou pour une tumeur inopérable, les risques de la chirurgie à crâne ouvert sont très grands. Dans ces cas, il est préférable de faire une biopsie au cerveau afin de préciser davantage le diagnostic avec une étude pathologique et ainsi aider à décider du traitement le plus approprié, basé sur une analyse des risques et bénéfices [2]. Selon l'Organisation mondiale de la santé (WHO de l'anglais *World Health Organisation*), on peut classer dans quatre catégories les gliomes qui sont les types de tumeurs les plus fréquentes. Les gliomes de bas grade (I et II) ont tendance à être moins malins et sont associés à de meilleures chances de survie que les grades III et IV [13]. Une classification précise de la tumeur aura donc un impact important sur le pronostic du patient puisqu'elle détermine le type de traitement qu'il recevra.

1.1.1 Anatomie du cerveau

Le cerveau est la structure biologique la plus complexe de l'être humain et est le siège des fonctions motrices et cognitives. Il accomplit ses fonctions grâce à des centaines de milliards de neurones, l'unité fonctionnelle principale du cerveau. La composition du cerveau peut se diviser en deux grandes catégories, soit la matière grise (aussi appelée cortex) et la matière blanche. Le cortex cérébral est le sommet hiérarchique du système nerveux et est composé du corps cellulaire

des neurones, en plus des dendrites et des axones amyélinisés. La matière blanche, quant à elle, est composée essentiellement des axones myélinisés regroupés en faisceaux. C'est dans ces axones que se propage l'influx nerveux afin de se rendre au prochain neurone. C'est par les nombreuses connexions entre ces neurones que l'on peut effectuer les tâches simples et plus complexes de la vie courante. Par exemple, l'utilisation de cortex visuel pour reconnaître un objet peut nécessiter jusqu'à un millier de neurones. Il est également important de mentionner les gliocytes, qui sont dix fois plus nombreux que les neurones dans le système nerveux et représentent environ 50% de la masse de l'encéphale. Il existe plusieurs types de gliocytes dont le rôle principal est de soutenir et former l'environnement des neurones. En plus de cela, ces cellules gliales isolent les neurones électriquement, guident et favorisent leur croissance tout en assurant leur intégrité [14]. La majorité des cancers au cerveau émergent des cellules gliales.

Afin de pouvoir bien fonctionner, le cerveau a besoin d'un grand apport en nutriments (par exemple les lipides, les vitamines, etc.) et en oxygène, qui sont transportés par le sang. En conséquence, le cerveau est grandement vascularisé, tel qu'illustré schématiquement à la Figure 1-1. Dans les vaisseaux sanguins, les molécules sont transportées dans les globules rouges, plus précisément par la protéine qu'elle contient, appelée hémoglobine. Ses principales fonctions sont le transport de l'oxygène vers les cellules du corps humain et le transport du gaz carbonique des divers organes vers les poumons [15]. Il existe plusieurs configurations de l'hémoglobine puisque cette dernière a la capacité à pouvoir se lier à diverses molécules gazeuses. Lorsque l'oxygène est lié à celle-ci, elle prend la configuration de l'oxyhémoglobine (HbO_2) alors que lorsque cette molécule se dissocie, elle reprend sa configuration initiale, la désoxyhémoglobine (Hb). Le sang oxygéné voyage dans les artères alors que les veines transportent le sang majoritairement désoxygéné. Les artères carotides communes droite et gauche alimentent le cerveau en se subdivisant en plusieurs artères plus petites, qui à leur tour se subdivisent en plusieurs artérioles qui, finalement, deviennent des capillaires. Les capillaires sanguins sont les vaisseaux les plus petits du corps humain (entre 5 et 10 μm de diamètre) où se font les échanges entre l'hémoglobine et les organes. Afin de pouvoir accomplir cette tâche efficacement, ces petits vaisseaux se regroupent en ce qui est appelé les nids capillaires, soit un réseau qui contient habituellement entre 10 et 100 capillaires.

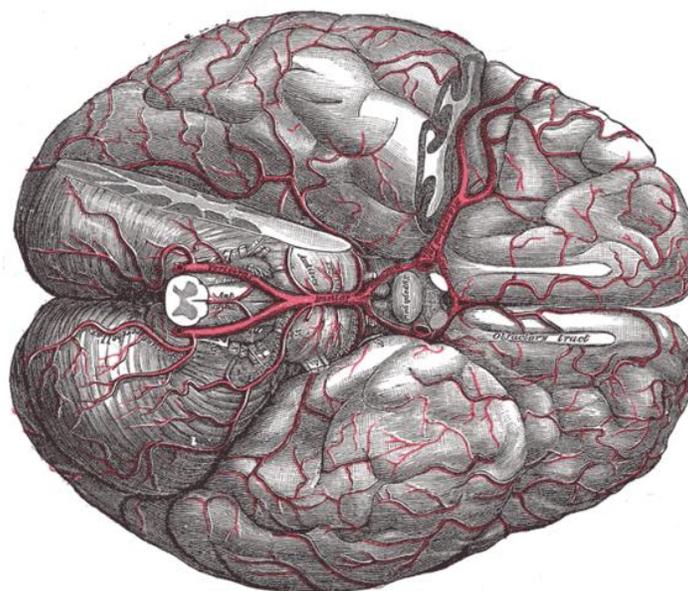


Figure 1-1 : Vascularisation de la base du cerveau, nommé polygone de Willis chez l'Homme. Reproduction d'une lithographie tirée de la 20^e édition du livre *Anatomy of the Human Body*, par Henry Gray et publié en 1918.

1.1.2 Vascularisation des tumeurs

Le cancer se développe suite à de multiples mutations génétiques se produisant dans une ou plusieurs cellules du corps humain. Les mécanismes de régularisation de notre corps, tel que décrit par Hanahan et Weinberg [16], sont défectueux chez les cellules cancéreuses, ce qui provoque une division cellulaire incontrôlée et une plus grande résistance à la mort cellulaire. Cela peut mener à la formation d'une masse cellulaire anormale appelée tumeur. La vascularisation joue un rôle essentiel dans la croissance des tumeurs solides (à distinguer des tumeurs liquides retrouvées par exemple chez les patients atteints de leucémie) puisque les cellules cancéreuses ont besoin d'une quantité soutenue de nutriments et d'oxygène [14], [17]. Dans le microenvironnement de la tumeur, il y a une grande variété de molécules proangiogéniques qui agissent de concert afin de favoriser le développement de nouveaux vaisseaux sanguins de manière beaucoup moins bien organisée que le processus normal de néo-vascularisation. Il en résulte la formation de nombreux nouveaux capillaires structurellement et fonctionnellement anormaux, créant ainsi des tumeurs hautement et chaotiquement vascularisées [18]. Outre la grande vascularisation, certaines tumeurs sont aussi

caractérisées par le développement d'une région de nécrose, c'est-à-dire étant composée de cellules mortes. Entre autres, il est typique que les glioblastomes (gliomes de grade IV) développent un cœur nécrotique entouré d'une capsule hautement vascularisée. Il a d'ailleurs été démontré que la présence de nécrose pour ce type de tumeurs est associée avec une moyenne de survie considérablement plus courte [13].

1.2 Interactions lumière – tissus

Lorsque la lumière pénètre un tissu biologique, elle interagit avec les molécules qui le composent. Il existe plusieurs types d'interactions et il est souvent possible d'en tirer parti en utilisant des techniques spécialisées afin de générer un effet thérapeutique et/ou d'obtenir de l'information physiologique et moléculaire. Par exemple, la lumière peut être utilisée de manière destructive, tels que pour la photothérapie et la chirurgie laser, ou bien elle peut être utilisée à intensité moindre afin de caractériser les tissus sans les endommager [19]. Les deux types d'interactions les plus importantes dans le cadre de ce mémoire sont la diffusion élastique, qui est la propriété nécessaire à l'obtention d'une image en tomographie optique diffuse, et l'absorption, qui est principalement à la base du contraste optique étudié.

1.2.1 Diffusion élastique

La diffusion élastique est l'interaction la plus probable lorsque les tissus biologiques sont exposés à de la lumière visible ou proche infrarouge. Elle se caractérise par un changement de direction d'un photon se propageant dans un milieu, sans perte d'énergie. Les changements de direction d'un photon sont causés par les changements d'indice de réfraction lorsque le photon passe d'un milieu à un autre. Dans les tissus biologiques, ces interfaces se retrouvent généralement entre les milieux intra- et extracellulaires ainsi qu'entre le cytoplasme et les organelles [19].

Lorsqu'il n'y a qu'un seul diffuseur, l'interaction lumière-tissus est définie par une section efficace de diffusion σ_s (mm^2). Pour un ensemble de diffuseurs considérés identiques et distribués uniformément, il est possible de multiplier la section efficace à la quantité de diffuseurs par unité de volume ρ (mm^3) pour obtenir le coefficient de diffusion μ_s :

$$\mu_s = \rho\sigma_s. \quad (1.1)$$

Ce coefficient représente le nombre d'événements de diffusion par unité de longueur, habituellement exprimé en mm^{-1} [19]–[21].

Dans les tissus biologiques, il y a des milliers de diffuseurs dont la taille et la géométrie varient. Ainsi, pour modéliser la diffusion, il est nécessaire de faire appel à des modèles mathématiques permettant de traiter ce phénomène en termes de seulement quelques paramètres effectifs. Il existe principalement deux mécanismes de diffusion, soit la diffusion de Rayleigh et la diffusion de Mie. Le modèle de Rayleigh consiste en une approximation de la diffusion de Mie et n'est valide que lorsque la taille des diffuseurs est beaucoup plus petite que la longueur d'onde de la lumière incidente. Ce cas spécial donne lieu à une diffusion qui est principalement isotropique. À l'inverse, on utilise le modèle de Mie lorsque les particules sont de tailles égales ou comparables à la longueur d'onde. La diffusion est alors généralement anisotropique, c'est-à-dire que l'onde incidente n'est pas redirigée de manière homogène autour du diffuseur. Dépendamment de la taille des diffuseurs par rapport à la longueur d'onde, les photons peuvent être dirigés davantage vers l'avant ou vers l'arrière. Le coefficient d'anisotropie g (sans unités) permet de définir cette dépendance directionnelle. Plus le coefficient g tend vers -1 , plus la diffusion tend à être dirigée vers l'arrière. À l'inverse, lorsque $g=1$, la diffusion disparaît et les photons incidents continuent leur chemin selon leur angle d'incidence [19], [21]. En règle générale, le coefficient d'anisotropie dans les tissus est d'environ $0,9$, ce qui implique que la diffusion est majoritairement vers l'avant. Lorsque la diffusion est anisotropique, les propriétés diffusantes du milieu peuvent être décrites par un facteur de diffusion réduit qui est défini par :

$$\mu'_s = (1 - g)\mu_s \quad (1.2)$$

où μ_s est le coefficient de diffusion et g est défini comme étant la moyenne du cosinus de la distribution angulaire de l'intensité diffusée [20], [21]. La réciproque du coefficient de diffusion réduit décrit le libre parcours moyen d'un photon dans le milieu. Ceci peut également être défini comme la distance moyenne parcourue par un photon avant que sa propagation devienne aléatoire, qui est habituellement de l'ordre de 1 mm dans les tissus biologiques.

1.2.2 Absorption

Le deuxième type d'interaction lumière-tissu étudiée dans le cadre de ce mémoire est l'absorption. Ce phénomène est caractérisé par un transfert d'énergie du photon à un matériau, ce

qui peut être interprété comme une « perte » d'énergie dans le milieu. Or, cette perte est en réalité la transformation de l'énergie lumineuse en un autre type d'énergie, typiquement de l'énergie thermique qui est diffusée dans les tissus. En optique diffuse, l'absorption est généralement la source de contraste la plus exploitée dans les images reconstruites [22], [23]. Tout comme pour la diffusion, l'absorption est définie par une section efficace σ_a (mm²). La multiplication entre la concentration d'absorbeur ρ et cette section efficace est proportionnelle au coefficient d'absorption μ_a . Ce dernier, à l'instar du coefficient de diffusion, représente le nombre d'événements d'absorption par unité de longueur (mm⁻¹) [19]–[21].

Lorsqu'il y a un seul type d'absorbeur, aussi appelé chromophore, dans un milieu, il est possible de déterminer le coefficient d'absorption en utilisant la loi de Beer- Lambert :

$$\frac{I(x)}{I_0} = e^{-\mu_a x} \quad (1.3)$$

où $I(x)$ est l'intensité détectée, I_0 est l'intensité de la lumière incidente et x (mm) la distance entre la source et le détecteur de lumière. Une méthode expérimentale possible pour déterminer μ_a consiste à illuminer avec une lumière de longueur d'onde et d'intensité I_0 connues une cuvette d'épaisseur x contenant le milieu dont on veut déterminer l'absorption. En mesurant I à la sortie de la cuvette, il est possible d'isoler μ_a dans l'équation (1.3) afin d'en déterminer la valeur [19], [21].

Concrètement, les tissus biologiques sont constitués de plusieurs chromophores et leur concentration varie en fonction du temps (ex. : circulation sanguine) et de l'espace (ex. : tissus hétérogènes). Pour pouvoir prendre cela en considération dans le calcul du coefficient μ_a , il est possible d'utiliser l'expression suivante :

$$\mu_a(\vec{r}, t, \lambda) = \ln(10) \sum_i c_i(\vec{r}, t) \alpha_i(\lambda) \quad (1.4)$$

où c est la concentration (mol/L) du chromophore i , \vec{r} est la position dans le milieu (mm), t le temps (s), α le coefficient d'extinction (L/mol/mm) du milieu étudié et λ la longueur d'onde (nm) de la lumière incidente [19].

1.2.2.1 Fenêtre thérapeutique

Dans les tissus biologiques, il y a quatre principaux chromophores, soit l'eau, les lipides, la mélanine et l'hémoglobine. Chacun d'entre eux a un spectre d'absorption caractéristique et absorbent plus ou moins en fonction de la longueur d'onde. De ces quatre composantes, l'eau et l'hémoglobine sont celles qui nous intéressent davantage. D'une part, puisque ce sont les vaisseaux sanguins qui contiennent l'hémoglobine, il s'agit du contraste optique que l'on tient à observer. D'autre part, l'eau étant une composante majeure du cerveau, il faut pouvoir minimiser son impact le plus possible lors de la prise de mesures.

En biophotonique, il existe ce qu'on appelle la fenêtre thérapeutique qui est associée aux longueurs d'onde situées dans le rouge et le proche infrarouge et pour lesquelles l'absorption dans les tissus biologiques est quelques ordres de grandeur plus faibles que la diffusion élastique. Ainsi,

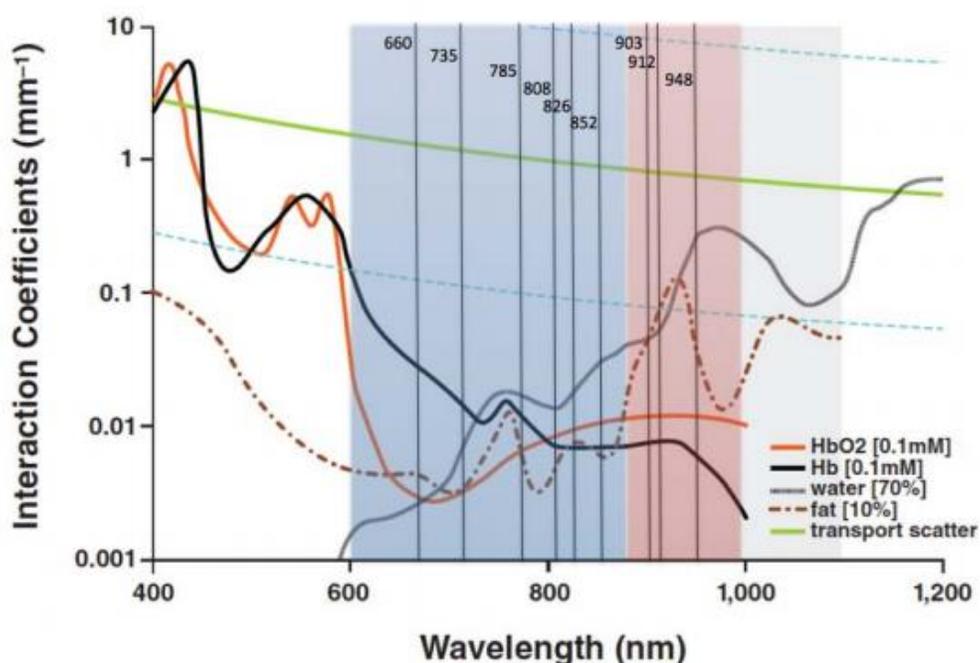


Figure 1-2 : Coefficients d'absorption de l'eau (*water*), de l'oxyhémoglobine (HbO₂), de la désoxyhémoglobine (Hb) et du gras (*fat*) à différentes longueurs d'onde. La ligne verte représente le coefficient de diffusion dans les tissus biologiques, où on peut voir qu'il est beaucoup plus élevé que l'absorption pour les longueurs d'onde appartenant à la fenêtre biologique [79].

entre environ 600nm et 1000nm (valeurs variant selon les sources [8], [19]–[21], [24]–[26]), la lumière se propage relativement facilement et loin dans les tissus (voir Figure 1-2), soit jusqu'à quelques centimètres dépendant de la concentration molaire des chromophores présents.

À l'intérieur de la fenêtre thérapeutique, le chromophore qui sera le plus étudié dans le cadre de cette maîtrise, soit l'hémoglobine, présente des variations notables et des pics distinctifs variant en fonction de sa conformation (HbO_2 ou Hb). Ces variations sont intéressantes puisqu'elles peuvent permettre de distinguer les artères, ayant du sang oxygéné, des veines dont le sang n'est pratiquement plus oxygéné. En effet, la forme très spécifique du spectre d'absorption de l'hémoglobine permet de l'identifier sous ses différentes formes à l'aide d'un système de détection hyperspectral permettant de détecter la lumière réémise à différentes longueurs d'onde menant à la formation d'un spectre [19], [27], [28].

1.3 Tomographie optique diffuse

La tomographie optique diffuse (TOD) est une modalité d'imagerie fonctionnelle qui exploite la diffusion de la lumière proche infrarouge dans les tissus biologiques. Contrairement à plusieurs technologies d'imageries basées sur l'utilisation de la lumière, la TOD permet d'imager sur plusieurs centimètres puisqu'elle ne dépend pas des photons balistiques (photons n'ayant subi aucun événement de diffusion), mais bien des photons diffus [8], [20], [26], [29]. Son but est d'obtenir de l'information quantitative et spatialement résolue en ce qui a trait aux variations des propriétés optiques dans le tissu imagé. En effet, il est possible d'affirmer que l'atténuation du signal lumineux est directement reliée à la présence d'absorbeurs et donc d'hémoglobine, dans la mesure où une sélection appropriée des longueurs d'onde est effectuée pour distinguer cette protéine. Les principales applications de la TOD sont la détection de cancer du sein [30]–[34] et l'imagerie fonctionnelle du cerveau [35]–[38]. Dans le premier cas, une résolution spatiale est recherchée afin d'identifier la présence d'une tumeur hautement vascularisée. Dans le second cas, on désire avoir à la fois une résolution spatiale et temporelle afin de détecter le lieu où il y a une augmentation en écoulement sanguin et pouvoir, si possible, faire le lien entre ce dernier et l'activité neuronale.

Afin de pouvoir faire de la tomographie optique diffuse, il faut généralement illuminer l'élément à imager avec une série de sources lumineuses et détecter la lumière qui en sort avec une série de détecteurs afin de maximiser le nombre de mesures indépendantes. Pour la plupart des géométries d'imagerie, chaque position d'illumination est associée à une acquisition de signaux à

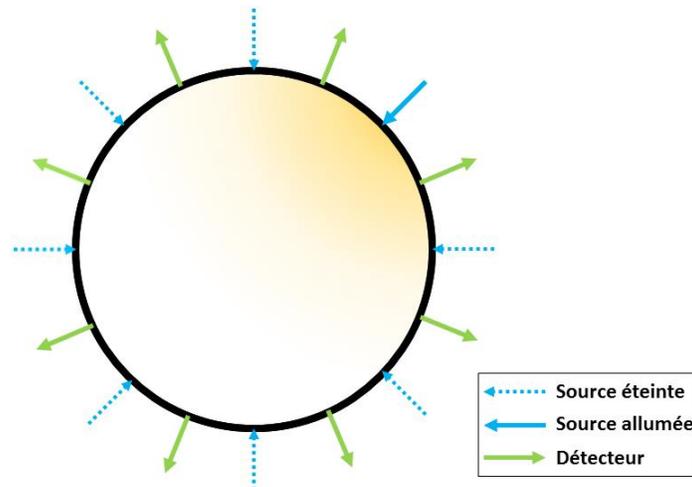


Figure 1-3 : Disposition des sources et détecteurs selon la géométrie standard en TOD. Les sources sont allumées séquentiellement et, pour chacune d'entre elles, tous les détecteurs sont utilisés.

l'aide de plusieurs détecteurs ayant des positions différentes. Traditionnellement, la TOD utilise une disposition circulaire de ses sources et détecteurs disposés en périphérie du tissu à imager tel que démontré à la Figure 1-3 [8], [19], [26]. Cette technique est très similaire à celle utilisée pour faire un CT-scan. Un balayage circulaire du tissu est effectué menant à un ensemble de données tomographiques à partir duquel un problème inverse peut être résolu menant à la reconstruction d'images représentant les propriétés optiques du tissu [29]. Pour reconstruire une image, il est nécessaire d'avoir plusieurs mesures d'atténuation. En effet, une seule mesure pourrait correspondre à des milliers de configurations d'absorbeurs. Or, plus le nombre de mesures augmente, plus ce nombre de configurations possibles diminue et c'est pourquoi généralement plus un système permet l'acquisition d'un grand nombre de paires source-détecteur, plus l'image sera fidèle à la réalité.

Avant de pouvoir envisager de reconstruire une image, il faut tout d'abord s'assurer de comprendre le problème direct, c'est-à-dire la manière dont la lumière se propage dans le milieu

pour chaque paire source-détecteur. Ce modèle permet de prédire en se basant sur un modèle de transport de la lumière, la mesure obtenue dans un système pour différentes distributions spatio-temporelles des paramètres d'absorption et diffusion dans le tissu. Lorsque ce modèle est bien établi, il est possible de l'utiliser afin de créer un algorithme de reconstruction qui pourra donner la carte des propriétés optiques du milieu suite à la résolution du problème inverse.

1.3.1 Problème direct

Le problème direct permet de prédire les parcours des photons dans le milieu interrogé par la lumière entre une source et un détecteur en attribuant un poids (une probabilité) à chaque voxel du milieu. Un voxel est l'équivalent d'un pixel, mais en 3D. Brièvement, il faut établir, pour chaque photon qui atteint un détecteur, la probabilité que ce dernier ait traversé chacun des voxels du milieu suite à son émission à partir de la source. Afin de bien expliquer ce concept, prenons l'exemple du CT-scan. Dans ce cas, le problème direct s'avère être assez simple puisque les rayons X parcourent une ligne droite (très peu d'événements de diffusion) entre la source et le détecteur lui faisant face [23]. Ainsi, le poids de tous les voxels du milieu est essentiellement 0, mis à part ceux qui forment la ligne droite qui ont un poids de 1. En optique diffuse, le problème s'avère être plus complexe puisque la lumière ne se propage pas en ligne droite à la sortie de la source,

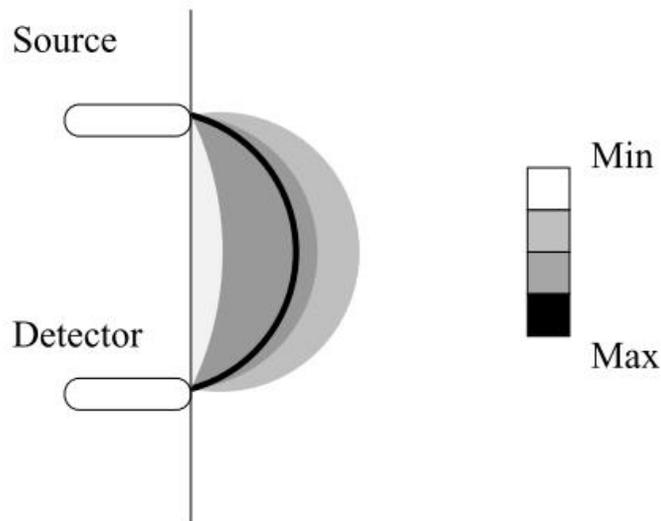


Figure 1-4 : Représentation de la distribution de forme « banane » des poids donnés aux voxels entre une source et un détecteur dans un milieu diffus semi-infini [29].

puisque une multitude d'événements de diffusion ont lieu dans le tissu. Cela implique donc que le poids de pratiquement tous les voxels dans le milieu d'intérêt sera non-nul et différent pour chaque voxel [29].

Pour des tissus hautement diffusant et très peu absorbant, l'équation de la diffusion est généralement utilisée pour modéliser le transport de la lumière. Dans ce modèle, qui est une simplification de l'équation du transfert radiatif (RTE de l'anglais *Radiative Transfer Equation*), la propagation de la lumière est considérée comme isotropique et n'est donc pas valide près de la source [20], [39]. Pour des distances entre la source et le détecteur plus petites que le libre parcours moyen réduit, la résolution de la RTE est essentielle afin de considérer l'anisotropie.

Il existe plusieurs méthodes numériques [40]–[43], analytiques [44], et empiriques [35], [45] afin de réussir à déterminer le parcours lumineux dans un milieu diffusant et ainsi résoudre ou approximer la solution de l'équation de diffusion ou de la RTE. Il a été démontré que la distribution du poids des voxels dans un milieu diffus entre une source et un détecteur peut être définie qualitativement par une forme dite « banane » (voir Figure 1-4) [29], [45]–[48]. Une des méthodes numériques les plus courantes pour simuler la propagation des photons dans des tissus ou fantômes biologiques et pour résoudre la RTE est l'utilisation de simulations Monte Carlo (MC), une méthode robuste, mais requérant souvent de longs temps de calcul [49]–[51]. Ces simulations permettent de tenir en compte précisément les caractéristiques du milieu, des sources et des détecteurs afin de pouvoir simuler adéquatement la propagation des photons dans le milieu. Ce type d'algorithme sophistiqué et grandement utilisé en biophotonique permet de déterminer, le plus précisément possible, quels sont les types d'interactions plausibles à tout moment pour un photon se propageant dans un milieu. L'utilisateur de l'algorithme doit préalablement déterminer les propriétés optiques du milieu, ainsi que ses différentes interfaces ou composantes (si le milieu est hétérogène), la taille et la géométrie des sources, les sorties du milieu (détecteur ou limite externe), les indices de réfraction et, finalement, le nombre de photons dans la simulation. Plus il y aura de photons, plus la simulation sera associée à un faible bruit numérique, mais plus le temps de calcul sera élevé (jusqu'à plusieurs heures). L'algorithme déplace chaque photon d'une certaine distance x après laquelle un des événements suivants peut arriver : la diffusion, l'absorption, la propagation sans être perturbé, la réflexion interne ou la transmission en dehors du milieu. Le photon continue de se propager ainsi et un certain nombre d'événements sont enregistrés jusqu'à ce que ce dernier soit absorbé ou sorte du milieu, ce qui représente la fin du parcours pour ce photon [51].

Une des plus grandes difficultés des techniques MC est de pouvoir simuler les milieux hétérogènes, comportant plusieurs régions ayant des propriétés différentes. Pour ce faire, il existe trois principaux modèles, soit le modèle multicouche, le modèle « voxelisé » et le modèle par maillage. L'utilisation des multicouches s'avère davantage utile lorsque la géométrie à modéliser est de type stratifié, ayant des couches supposées uniformes, comme l'épiderme par exemple [50], [52]. L'utilisation de sous-régions permet de simuler des structures irrégulières plus complexes en utilisant une matrice tridimensionnelle [53]–[55]. Toutefois, cette approche est limitée lorsqu'il y a des frontières courbes entre deux structures. Des approches utilisant des maillages complexes ont donc été développées afin de répondre à cette problématique. Les premières approches utilisaient des maillages triangulaires [56], [57], alors que les techniques plus récentes utilisent maintenant des maillages tétraédriques [58]–[60].

1.3.2 Problème inverse

Une fois le problème direct défini par l'une des méthodes disponibles, il faut pouvoir résoudre le problème inverse, soit trouver les propriétés optiques inconnues du milieu à l'aide des acquisitions tomographiques et du problème direct. Essentiellement, le problème matriciel suivant est posé :

$$acquisitions_i = \sum_j poids_{ij} \times inconnus_j \quad (1.5)$$

où i énumère les acquisitions et j les voxels, le poids est défini grâce au problème direct et les inconnus sont les propriétés optiques du milieu [29]. Les problèmes de TOD sont généralement non-linéaires, mal posés et sous-déterminés de qui entraîne des difficultés à trouver une solution unique et fiable [61].

Il existe plusieurs méthodes d'inversion de problèmes matriciels qui peuvent être regroupées en trois grandes catégories : l'inversion directe, la minimisation d'erreurs et la rétroprojection. Premièrement, l'inversion directe de matrice requiert un très grand temps de calcul en plus de fournir des solutions non uniques. Des méthodes de régularisation sont essentielles afin de stabiliser l'inversion contre des problèmes de mauvais conditionnement, c'est-à-dire des problèmes liés à la difficulté des calculs numériques associés au problème. Cette technique n'est donc pas très utile pour des matrices de grandes tailles et n'est pas beaucoup utilisée en

tomographie optique diffuse [26], [29], [41], [62]. La minimisation d'erreurs, quant à elle, consiste à tenter de trouver les inconnus appropriés de manière itérative afin de faire correspondre le modèle direct et les acquisitions. Il existe beaucoup de types de minimisation d'erreurs et ces techniques sont beaucoup utilisées. Elles consistent généralement toutes à partir d'une première estimation, calculer l'erreur, donner une deuxième estimation avec une erreur moindre et continuer jusqu'à ce la réponse ayant l'erreur minimale soit trouvée. Il existe, entre autres, la technique de reconstruction algébrique, la méthode du gradient conjugué, la projection sur des ensembles convexes et la méthode des moindres carrés [26], [29], [41]. Finalement, la technique de rétroprojection est une technique qui se base sur la méthode de reconstruction du CT-scan [29], [63]. Elle consiste essentiellement à reprojeter l'intensité détectée par un détecteur sur le trajet théorique entre ce dernier et la source. Ce trajet en CT-scan est la ligne droite mentionnée précédemment, alors qu'en optique diffuse ce trajet est la forme « banane ». En répétant cette procédure pour toutes les paires source-détecteur, il est possible d'obtenir une reproduction floue de la vraie image. Par conséquent, elle donne généralement une image de faible résolution avec plusieurs artefacts de reconstruction.

1.4 Problématique étudiée : biopsies du cerveau

Lorsqu'une tumeur cérébrale est détectée à l'aide de techniques d'imagerie conventionnelles, soit l'IRM ou le CT-scan, il est possible qu'une biopsie du cerveau soit nécessaire. Cette procédure minimalement invasive a pour objectif de récolter un échantillon afin d'obtenir de l'information pathologique à son sujet et de pouvoir préciser le diagnostic initialement basé sur l'imagerie préopératoire [2]. La biopsie au cerveau est principalement effectuée lorsque la chirurgie à crâne ouvert est jugée trop risquée soit si la lésion est jugée inopérable ou si la santé du patient est considérée trop fragile [1].

Il existe deux principaux types de biopsies au cerveau, c.-à-d. avec et sans cadre stéréotaxique. Dans les deux cas, le neurochirurgien établit une stratégie d'insertion de l'aiguille à l'aide d'images préopératoires lui permettant de planifier la trajectoire et la position de l'échantillonnage afin de minimiser les risques de la procédure. Dans le premier cas, un cadre stéréotaxique est fixé au crâne du patient et permet d'aligner précisément l'aiguille par rapport aux images préopératoires et à la trajectoire visée. Pour une procédure sans cadre, la neuronavigation, soit de l'IRM intraopératoire colocalisée en 3D avec l'aiguille de biopsie, est utilisée afin de

positionner l'aiguille selon la trajectoire visée. L'aiguille de biopsie commerciale (habituellement d'environ 2 mm de diamètre) est constituée de deux canules (une externe et une interne) ayant chacune, à leur extrémité distale, une ouverture rectangulaire appelée fenêtre. L'aiguille est insérée dans le cerveau (avec les deux fenêtres non alignées afin qu'il n'y ait pas d'ouverture lors de l'insertion) par un trou effectué dans le crâne avec une perceuse chirurgicale. En suivant la trajectoire planifiée, l'aiguille est insérée jusqu'à l'endroit où le chirurgien veut prendre l'échantillon. À cet endroit, il aligne les deux fenêtres de manière à créer une ouverture à travers laquelle le tissu peut être aspiré. Une fois le tissu cérébral aspiré dans l'aiguille, le chirurgien tourne rapidement la canule interne par rapport à la canule externe afin de fermer la fenêtre et ainsi couper l'échantillon (voir Figure 1-5). L'aiguille est ensuite retirée et l'échantillon envoyé en pathologie. Ceci ne marque toutefois pas la fin de la procédure. En effet, il n'est pas rare que le chirurgien doute du potentiel diagnostique de l'échantillon, c'est-à-dire qu'il se peut que l'échantillon ne soit pas représentatif de la tumeur. Ainsi, le chirurgien peut décider de faire plusieurs biopsies sérielles et/ou recourir à un examen extemporané. Ce dernier est un examen pathologique fait rapidement pendant la procédure chirurgicale afin d'informer si l'échantillon est tumoral ou non. Il n'est toutefois jamais aussi précis qu'un examen pathologique standard et complet et ne devrait pas servir au diagnostic final [1], [2], [64].

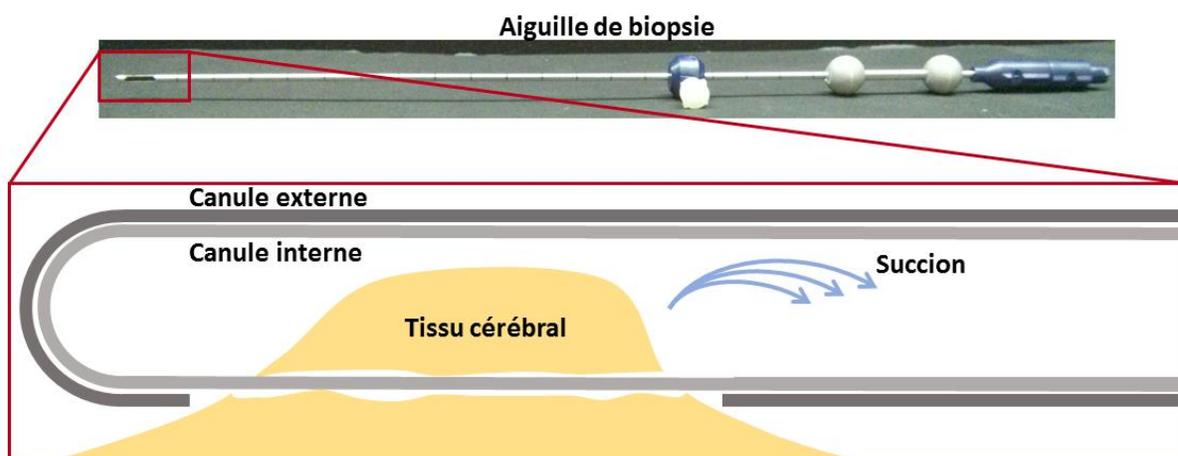


Figure 1-5 : Photo de l'aiguille de biopsie Medtronic et schéma représentant le fonctionnement lors de la prise d'échantillon.

1.4.1 Risques et limitations

Un des principaux risques associés aux biopsies du cerveau est celui de créer une hémorragie cérébrale. Cela se produit lorsqu'un ou plusieurs vaisseaux sanguins sont endommagés lors de la prise de l'échantillon. Les études cliniques montrent que les hémorragies surviennent dans environ 4.7% des cas, mais ce taux peut aller jusqu'à 30.7% [3], [4]. Le taux de morbidité lié à cette complication, allant des maux de tête aux déficits neurologiques, varie selon les études entre 0,7% à 16.1% [5]–[7]. Toutefois, une statistique plus inquiétante encore est le fait que jusqu'à 3.9% des biopsies sont mortelles [3].

Une seconde grande limitation des biopsies au cerveau est le risque de récolter un échantillon non représentatif de la tumeur. Le plus grand danger étant de prélever du tissu sain et important au niveau moteur et cognitif en plus de mener à un diagnostic erroné pouvant influencer le plan de traitement et le pronostic du patient. Parmi les causes de ce problème, il y a la grande hétérogénéité de certains types de tumeurs, les erreurs liées au repérage en 3D de l'aiguille ainsi qu'au mouvement du cerveau entre l'IRM et l'opération [2], [64]. Il existe des méthodes pour limiter ce problème, soit les biopsies sérielles et l'examen extemporané. Malgré cela, il a été répertorié que les erreurs de diagnostic se produisent pour environ 10% à 30% des biopsies [3].

1.4.2 Technologies existantes

Selon la revue de littérature effectuée, il n'existe à ce jour aucune sonde d'imagerie intégrée directement à l'aiguille de biopsie. Il existe toutefois des sondes non intégrées qui tentent de répondre aux mêmes problématiques. Stepp *et al.* ont développé une sonde basée sur l'utilisation de la fluorescence pour détecter d'une part les vaisseaux sanguins grâce au vert d'indocyanine (ICG de l'anglais *indocyanine green*) et d'autre part les cellules cancéreuses grâce à la protoporphyrine IX (PpIX) [65]. L'ICG est un marqueur très connu pour l'identification des vaisseaux sanguins puisqu'il a une grande affinité avec les protéines du plasma sanguin. La PpIX, quant à elle, est un fluorophore intrinsèque qui s'accumule préférentiellement dans les cellules tumorales (principalement efficace pour les glioblastomes) suite à l'administration d'acide aminolévulinique (ALA) [66]–[68]. En utilisant les mêmes fluorophores, Göbel *et al.* ont développé une sonde par contact utilisant les mêmes techniques d'imagerie pour pouvoir détecter les vaisseaux sanguins et les cellules tumorales [69]. L'avantage de leur méthode est que leur sonde s'insère dans la canule

externe de l'aiguille de biopsie. Dans les deux cas, l'administration de composants extrinsèques (ICG et ALA) est nécessaire afin de créer la fluorescence à la base de leur technique d'imagerie. De plus, leur technique requiert une perturbation relativement grande de la procédure chirurgicale (insertion d'une sonde à la place de la canule interne), entraînant une prolongation du temps nécessaire pour la biopsie. Pour la détection des vaisseaux sanguins, il est également possible d'utiliser la tomographie par cohérence optique (OCT de l'anglais *Optical Coherence Tomography*), qui est une méthode d'imagerie structurale [70]. L'OCT peut également être utilisé pour détecter le flux sanguin par une technique appelée l'imagerie Doppler [71].

Finalement, la plupart des autres technologies d'imagerie optique existantes ou en cours de développement pour les cancers au cerveau sont fabriquées dans le but d'aider le chirurgien lors de la résection de la tumeur, que ce soit avec des sondes point par point [72], [73] ou bien des systèmes d'imagerie à champ large [74], [75]. Elles seront donc utiles pour les étapes subséquentes à la biopsie du cerveau s'il est jugé approprié de procéder à l'exérèse aussi complète que possible de la masse tumorale.

CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE

Cette maîtrise comportait deux objectifs spécifiques, soient de valider le design optique envisagé en démontrant la possibilité de localiser les vaisseaux sanguins situés en périphérie du système d'imagerie et de concevoir une méthode d'intégration du système optique sur l'aiguille de biopsie. Afin de répondre au premier objectif, un prototype initial a été réalisé par mon directeur de recherche en collaboration avec FiberTech Optica sous forme d'une sonde tomographique. Cette dernière a été utilisée afin de vérifier la capacité du design à imager les vaisseaux sanguins. Le deuxième objectif impliquait de développer et fabriquer le design optique final intégrable à une aiguille de biopsie du cerveau. Le présent chapitre explique les étapes nécessaires à l'atteinte de ces deux objectifs, soit le développement du système expérimental, la méthode d'acquisition et de traitement des données, la fabrication du prototype intégré et, finalement, les diverses expériences effectuées afin de tester les hypothèses scientifiques présentées dans l'introduction.

2.1 Sonde tomographique et système expérimental

Comme mentionné précédemment, le premier prototype fût assemblé chez FiberTech Optica selon nos spécifications. Il s'agit d'une sonde ayant un diamètre externe de 1,7 mm, ce qui

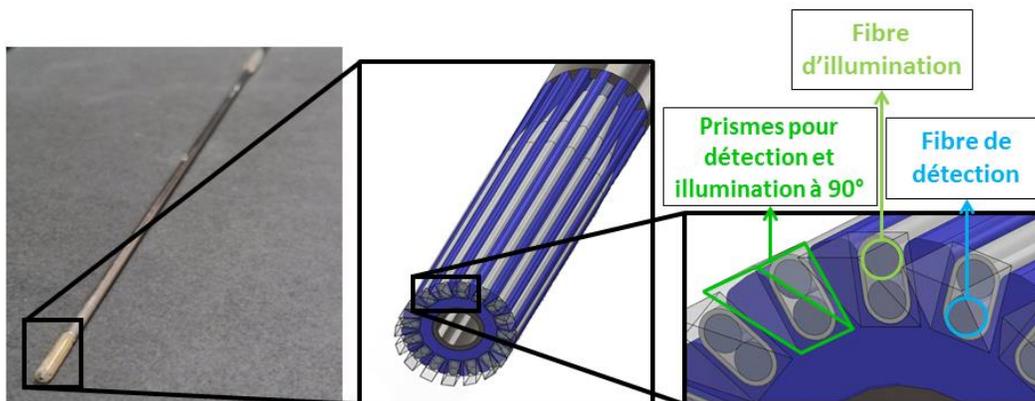


Figure 2-1 : Sonde tomographique de 1,7 mm de diamètre (assemblée par FiberTech Optica). Elle est composée de 24 fibres (cœur : 100 μm , $0,22 \pm 0,02$ d'ouverture numérique (O.N.)) agencées en paires, de telle sorte qu'il y a 12 fibres d'illumination et 12 de détection à 12 positions radiales autour de la sonde. À l'extrémité de chacune des paires, il y a un microprisme qui permet d'illuminer et détecter à un angle d'approximativement 90° par rapport à l'aiguille.

est en principe suffisamment petit pour pouvoir être inséré dans la canule externe de l'aiguille de biopsie. Tel que présenté à la Figure 2-1, la sonde est composée de 2 fibres à chacune de ses 12 positions radiales sur sa périphérie. Chaque paire de fibres comporte à son extrémité un prisme permettant l'illumination ou la détection dans le plan perpendiculaire à l'aiguille, imageant ainsi le tissu échantillonné. Chacune des 24 fibres a son propre connecteur SMA désigné permettant de la connecter à l'appareil approprié, soit une source ou un détecteur de lumière.

Le montage expérimental à la Figure 2-2 présente tous les instruments nécessaires à l'acquisition de données avec le prototype d'imagerie. Tout d'abord, la source utilisée est une lumière blanche halogène tungstène (HL-2000-HP-232, Ocean Optics) permettant d'illuminer à plusieurs longueurs d'onde (230-2400 nm, <20 W). Cette lumière est connectée au premier multiplexeur 1x16 (MPM-2000, Ocean Optics) qui, à son tour, est relié aux 12 fibres d'illumination

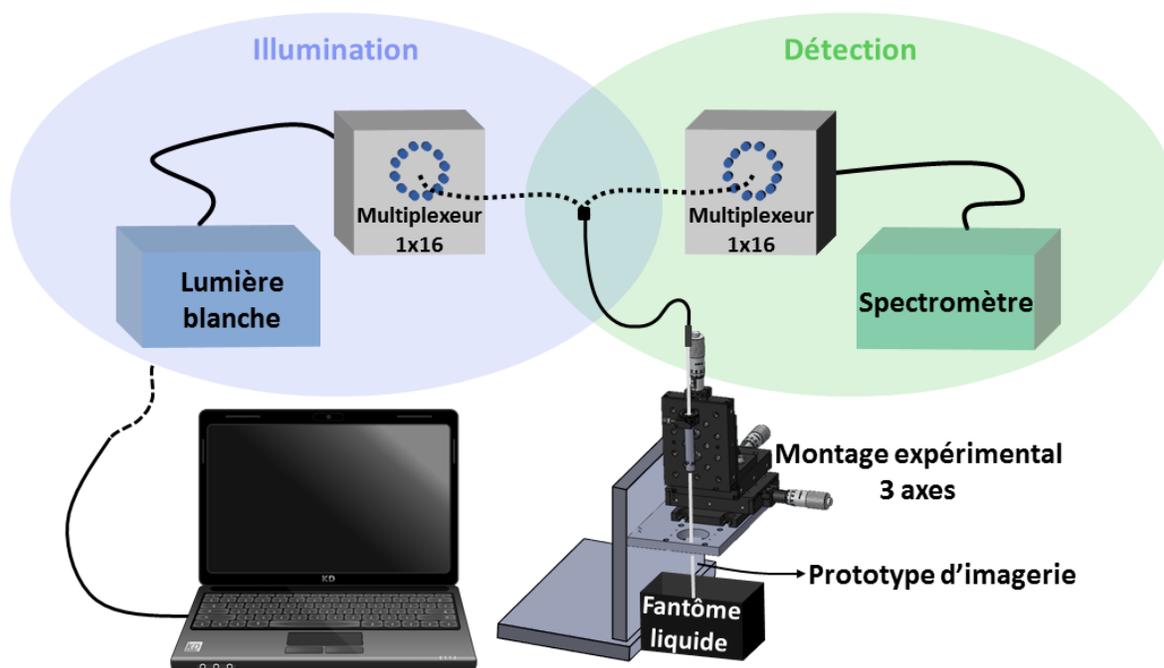


Figure 2-2 : Montage expérimental final dont tous les appareils sont contrôlés par un programme LabView sur l'ordinateur portable. L'illumination se fait par la lumière blanche via une des fibres sélectionnées par un premier multiplexeur. La lumière se propage dans le fantôme liquide qui imite les propriétés optiques du cerveau. Elle est ensuite récoltée par une des fibres de détection sélectionnée par un second multiplexeur qui, lui, est connecté au spectromètre.

(de ce fait, quatre des seize ports ne sont pas utilisés). La lumière est ensuite propagée via la sonde dans un fantôme liquide, imitant les propriétés optiques du cerveau, pour ensuite être récoltée par un des 12 détecteurs. Chacun de ces 12 détecteurs est connecté à un des ports du second multiplexeur 1x16. Ce dernier est par la suite lié à un spectromètre (QE65pro, Ocean Optics) permettant ainsi d'acquérir séquentiellement le spectre complet (entre 200 et 1100 nm) récolté à chacune des 12 positions axiales. La combinaison de ce spectromètre avec la lumière blanche donne accès à de l'information hyperspectrale qui ne serait pas accessible par exemple en utilisant un laser monochromatique. Cette information peut, par exemple, être utilisée pour reconnaître les spectres caractéristiques de l'hémoglobine dans ses différentes conformations.

Un ordinateur portable est utilisé pour contrôler tous les appareils du montage expérimental. La lumière blanche est contrôlée à l'aide de l'application Termite 3.1 qui permet d'envoyer des commandes au port RS232 de la source HL-2000. L'utilisation de tous les autres appareils se fait via le programme LabView développé pour ce projet. L'interface (Figure 2-3) permet tout d'abord de s'assurer de la bonne connexion et communication avec les deux multiplexeurs (indicateurs verts sur la figure). Il est également possible d'effectuer un des deux types d'acquisitions, soit avec

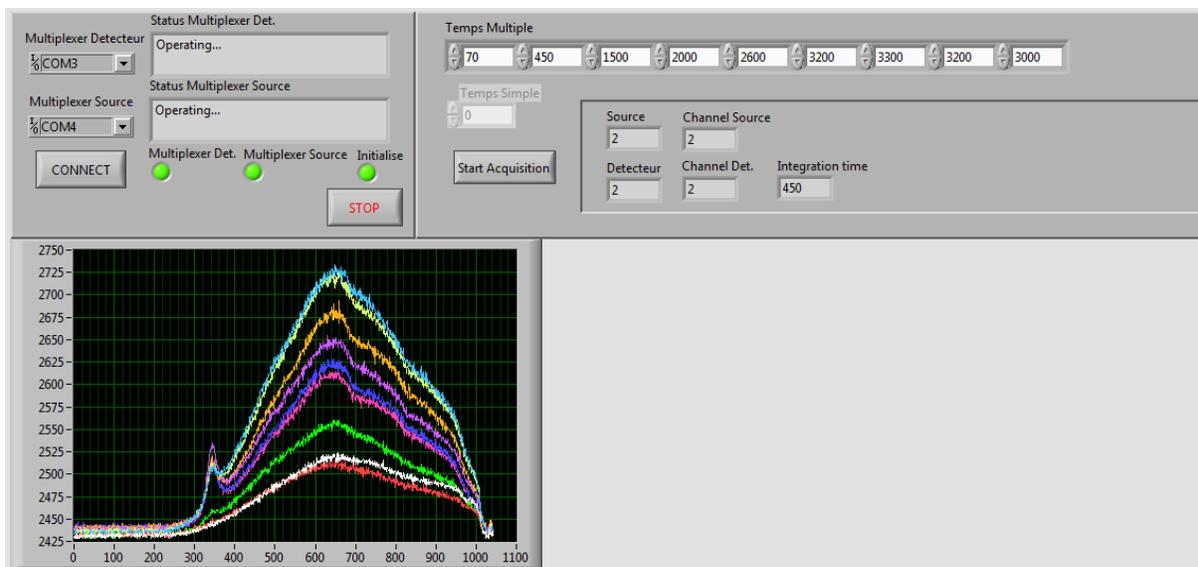


Figure 2-3 : Interface LabView permettant de contrôler tous les appareils du montage expérimental. Il est possible de choisir un seul temps d'acquisition pour toutes les paires source-détecteur (Temps simple) ou bien de choisir un temps d'acquisition variant en fonction de la distance entre la source et le détecteur utilisés (Temps multiple).

un temps d'intégration fixe ou variable. Dans les deux cas, les temps d'intégration doivent être entrés manuellement par l'utilisateur. Le temps d'intégration fixe utilise le même temps d'acquisition pour toutes les paires source-détecteur. Pour l'autre mode d'acquisition, soit le variable, l'utilisateur a préalablement déterminé manuellement les temps en fonction des distances source-détecteur possibles à l'aide des programmes commerciaux du spectromètre et du multiplexeur. Au moment de l'acquisition tomographique, le programme est conçu pour prendre en compte la distance entre la source et le détecteur et choisir le temps d'intégration adéquat. Cela a pour but d'avoir une intensité assez élevée qui soit semblable d'un détecteur à l'autre pour une même source (soit un temps d'intégration plus élevé pour des fibres plus éloignées).

La sonde d'imagerie tomographique, quant à elle, est fixée à l'aide d'une pièce métallique fabriquée sur mesure permettant de la tenir à la verticale dans le système. Cette pièce est conçue pour tenir dans un support rotatif de haute précision (PRM05, Thorlabs). Ce dernier est fixé à un châssis de translation 3-axes (PT3, Thorlabs) permettant un déplacement de 25 mm dans chacune des directions. Grâce à ce montage, la sonde peut être déplacée avec une bonne précision (environ 10 microns) et il est possible de connaître sa position dans le fantôme biologique utilisé.

En ce qui a trait au fantôme liquide, ce dernier a pour but d'imiter les propriétés optiques du cerveau. Il est composé d'une émulsion de gras (Intralipide 20%) diluée à 1:20 v/v dans de l'eau double déionisée. Le but de cette dilution est d'obtenir un coefficient de diffusion réduit μ'_s d'environ 1.35 mm^{-1} , ce qui correspond à celui de la matière grise à 600nm [76], [77]. Pour la

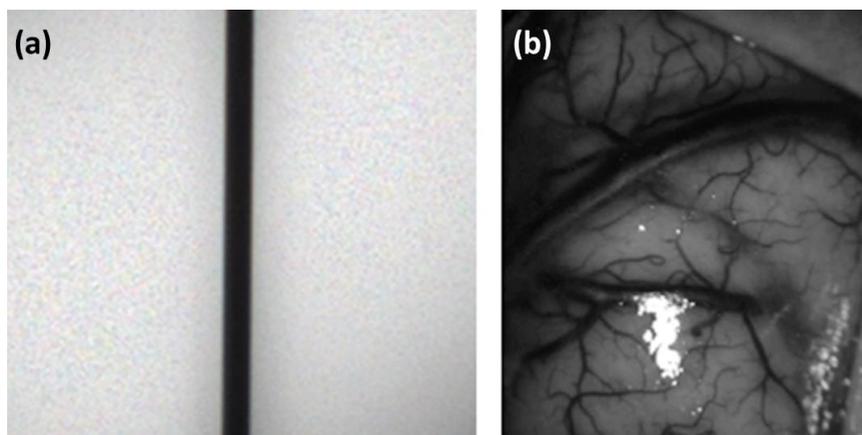


Figure 2-4 : Comparaison du contraste apparent à 600nm entre le fantôme biologique et le cerveau. (a) Tige de carbone de 1mm dans le fantôme liquide utilisé pendant les expériences et (b) image *in vivo* du cerveau humain montrant les vaisseaux sanguins contrastant avec le cortex.

preuve de concept initiale, le coefficient d'absorption du cerveau (excluant le réseau de vaisseaux sanguins) a été considéré négligeable par rapport à celui de l'hémoglobine aux longueurs d'onde considérées. En réalité, puisque le cerveau est très vascularisé, il y aura toujours de l'absorption dans le milieu avoisinant les vaisseaux sanguins imagés. Afin d'imiter les vaisseaux sanguins dans ce milieu liquide, des tiges de carbones de différentes tailles sont utilisées. Ces dernières étant noires, elles sont d'excellents absorbeurs de lumière. À titre comparatif, la Figure 2-4 montre le contraste apparent de la tige de carbone par rapport au milieu de l'Intralipide et celui des vaisseaux sanguins dans un cerveau humain à 600 nm. Les images en champs larges ont été prises avec un système d'imagerie hyperspectral [75]. Le contraste de chaque image a été évalué en comparant la moyenne en intensité de l'arrière-plan (tissus cérébral loin des vaisseaux sanguins visibles ou Intralipide) et la moyenne en intensité des régions absorbantes (vaisseaux sanguins ou tige de carbone). Il a été démontré que le contraste apparent associé aux tiges de carbones correspond à moins que le double de celui des vaisseaux sanguins. Cela nous indique que le fantôme biologique imite relativement bien le contraste apparent que l'on retrouve dans le cerveau en restant dans le même ordre de grandeur.

2.2 Fabrication du prototype intégré

Suite à la validation du design optique grâce à la sonde tomographique, plusieurs discussions avec des neurochirurgiens et des spécialistes en fabrication ont eu lieu afin de trouver

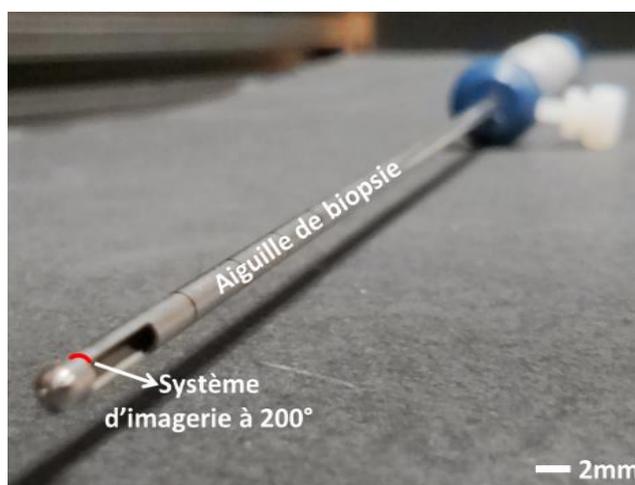


Figure 2-5 : Positionnement du système d'imagerie sur l'aiguille de biopsie. Les fibres seront placées sur une circonférence de 200° et regarderont le tissu à l'arrière de la fenêtre de biopsie.

le design intégré optimal. Comme présenté à la Figure 2-5, le système d'imagerie intégré à l'aiguille de biopsie doit être positionné derrière la fenêtre afin de permettre la récolte de l'échantillon. Cela implique que les fibres optiques doivent être distribuées sur une circonférence de 200 degrés et non 360 degrés tel qu'envisagé initialement. Plusieurs raisons ont influencé ce choix. Premièrement, afin d'avoir un système d'imagerie à 360°, il aurait fallu positionner le système d'imagerie au-dessus de la fenêtre de biopsie. Ceci implique donc que le chirurgien aurait été obligé d'insérer l'aiguille plus profondément dans le cerveau avant de la retirer de quelques millimètres pour prendre l'échantillon là où les données auraient été acquises. En plus de nécessiter une manipulation supplémentaire, cette approche impliquait l'augmentation des risques d'hémorragie associés à l'insertion de l'aiguille plus profondément que nécessaire dans le cerveau. Le design choisi nécessite cependant une rotation de 180° de l'aiguille une fois insérée dans le cerveau afin de prendre l'échantillon au même endroit que l'image acquise. Une simple manipulation supplémentaire pour le chirurgien est donc nécessaire lors de la procédure. De plus, il faudrait ajouter une pièce au montage stéréotaxique de l'aiguille afin de guider la rotation exacte de 180°.

La méthode de fabrication a été planifiée afin de pouvoir intégrer le maximum de fibres sur le pourtour de la canule externe le long d'un arc de cercle couvrant 200°. Afin de pouvoir atteindre cet objectif, il a été décidé que les fibres seraient initialement montées sur un tube métallique mince ajusté parfaitement au diamètre de l'aiguille de biopsie. Celui-ci a également une fente afin de ne pas obstruer la fenêtre de biopsie. Au bout de ce tube se trouve un miroir à angle de 45 degrés qui a été poli sur le rebord une demi-sphère creuse. Tel que représenté à la Figure 2-6, ces deux

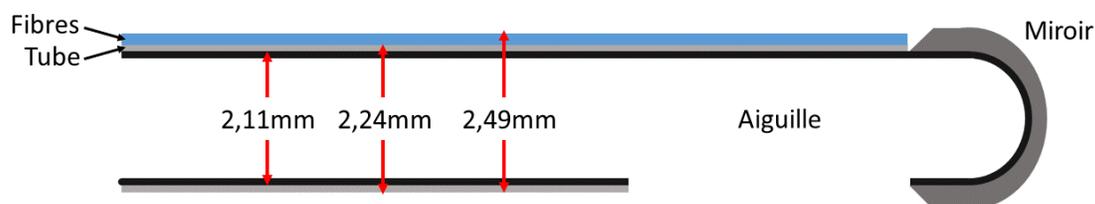


Figure 2-6 : Schéma représentant une coupe longitudinale de l'aiguille avec le système d'imagerie intégré. Les fibres sont montées sur un petit tube métallique qui épouse parfaitement la forme de l'aiguille. Le miroir est usiné afin d'avoir un diamètre interne identique au diamètre externe de l'aiguille de biopsie alors que son épaisseur est similaire au diamètre des fibres.

composants sont collés et installés sur l'aiguille de biopsie. Ils ont été conçus pour épouser parfaitement le diamètre de l'aiguille, éliminant ainsi la nécessité d'aligner les fibres perpendiculairement au miroir, supposant que ces fibres aient été adéquatement polies.

2.2.1 Assemblage et polissage des fibres

La première étape pour la fabrication du prototype était de trouver une méthode pour installer les fibres multimodes (0.22 O.N., Low-OH, $\varnothing 105 \mu\text{m}$ de cœur, 400-2400 nm, FG105LCA, Thorlabs) le long du tube de métal (tube d'acier inoxydable 304SS, $.088'' \pm .001''$ diam. externe, $.085'' \pm .001''$ diam. interne, Vita Needle). Pour ce faire le montage montré à la Figure 2-7a a été développé. Ce montage comporte un mat vertical (1" de diamètre, 16" de haut) sur lequel deux pièces métalliques permettant de tenir le tube métallique ont été montées. Des fentes semi-circulaires de $500 \mu\text{m}$ de large ont été creusées dans ces pièces métalliques afin de pouvoir y passer les fibres (voir Figure 2-7a).

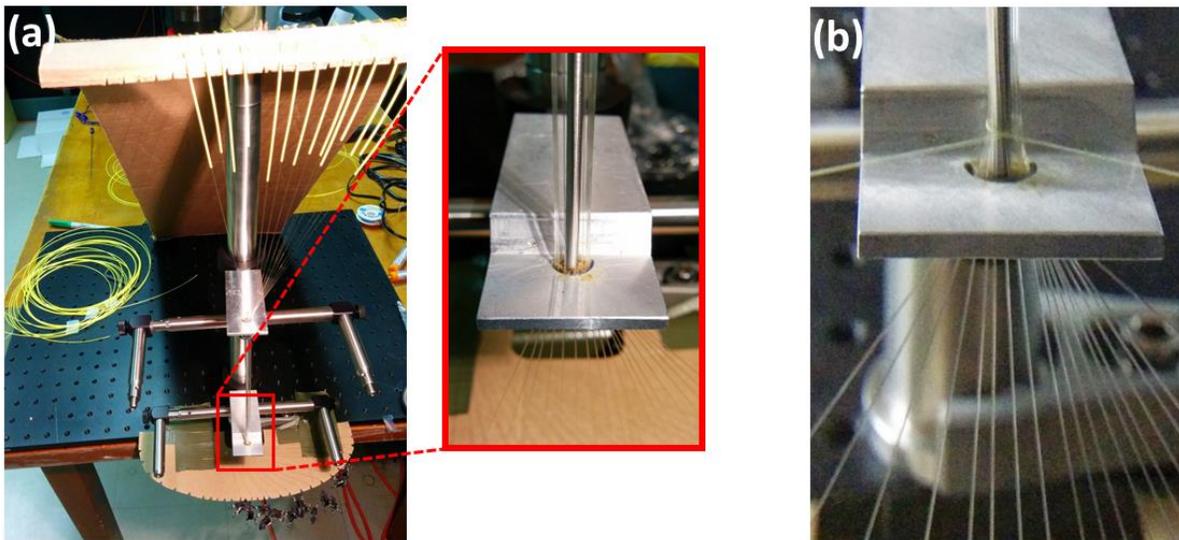


Figure 2-7 : a) Positionnement des fibres autour du tube de métal à l'aide d'un montage vertical. L'agrandissement en rouge montre une des deux pièces permettant de tenir le tube métallique avec la fente semi-circulaire à travers laquelle les fibres peuvent passer. b) Application d'une tension autour des fibres afin de les rapprocher du tube métallique et d'elles-mêmes, précédant l'apposition de l'adhésif.

Le tube métallique a préalablement été coupé afin d'avoir la même forme que l'aiguille de biopsie. Plus précisément, un trou rectangulaire a été coupé à l'aide d'une scie à métaux pour épouser la forme de la fenêtre de biopsie tel que représenté à la Figure 2-5. Ensuite, 18 fibres (le nombre maximal pouvant être positionnés le long d'un arc de cercle de 200°) ont été coupées à une longueur d'environ 3 mètres puis disposées autour du tube, comme démontré dans l'agrandissement de la Figure 2-7a. Une fois les fibres en place, elles ont été fixées au tube à l'aide de colle optique (NOA81, Thorlabs), sur toute sa longueur de 15,5 cm (Figure 2-7b). Les fibres ont ensuite été grossièrement coupées à environ 2 cm, mesuré à partir du bord du tube où l'acquisition de données spectroscopiques sera effectuée. Le tube recouvert des fibres a ensuite été retiré du montage vertical.

Afin de pouvoir polir les fibres, ces dernières ont d'abord été dégainées et clivées une à une. Le dégainage a été effectué à l'aide d'acétone qui a permis de ramollir la gaine d'acrylate recouvrant les fibres qui a alors pu être retirée à l'aide d'une pince à dénudage de fibres (AFS900, Thorlabs). La clive a été faite à l'aide d'une lame en rubis (S90R, Thorlabs) tel qu'illustré à la Figure 2-8a. L'étape suivante, le polissage, fut une étape très délicate puisqu'il fallait s'assurer que les fibres soient toutes polies pareillement, soit également selon un plan perpendiculaire au tube. Le polissage a été effectué manuellement puisque les outils standards de polissage sont conçus pour les connecteurs (SMA ou FC) et non les sondes. Le guide de polissage fourni par Thorlabs a tout de même été suivi en ce qui a trait à la méthode de polissage (utiliser le papier en frottant en « 8 »), à la taille des grains du papier et aux autres outils à utiliser. Un premier grain de $30\ \mu\text{m}$ a

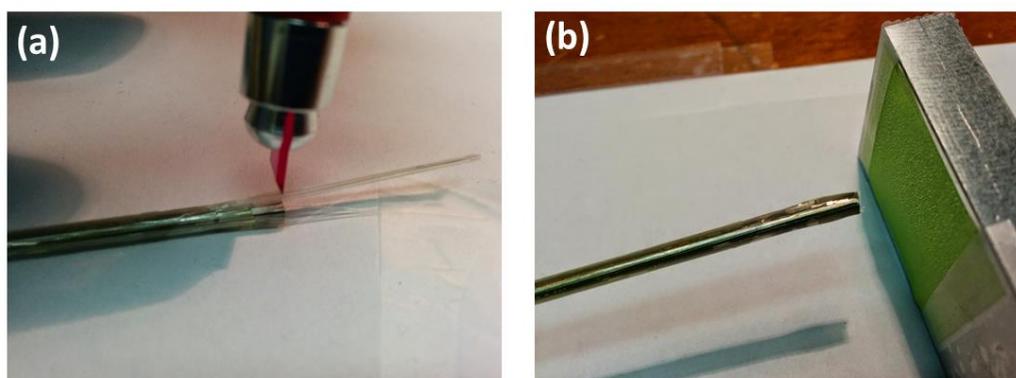


Figure 2-8 : a) Coupe le plus près possible du tube de métal à l'aide d'une lame en rubis et b) polissage manuel des fibres.

été utilisé pour ramener les fibres le plus près possible du bord du tube de métal (Figure 2-8b). Par la suite, divers grains de plus en plus fins ont été utilisés pour polir les fibres, jusqu'au grain de finition délivré par Thorlabs. Finalement, le tube de métal a été collé à l'aiguille de biopsie grâce à une colle époxy qui solidifie à température ambiante. Pour ce faire, une goutte d'époxy a été déposée à l'extrémité du tube qui a par la suite été inséré sur l'aiguille de biopsie. Le tube a été sorti et réinséré avec de la colle jusqu'à ce que la colle couvre la totalité de la surface entre l'aiguille et le tube, soit lorsque la colle commençait à sortir déborder près de la fenêtre de biopsie. Il a aussi fallu s'assurer que la colle ne recouvre pas l'extrémité polie des fibres, ce qui n'a pas été le cas pour ce prototype. Un délai de 24h minimum doit être respecté afin de s'assurer que l'époxy soit bien solidifié.

Par la suite, les fibres le long de l'aiguille ont été recouvertes d'une gaine thermorétractable et biocompatible de polytétrafluoroéthylène (diamètre interne avant réduction de 3,56mm, diamètre interne après réduction de 2,03mm, épaisseur de $0,20 \pm 0,05$ mm, OPN 39902 PTFE;HS, Zeus inc.). Plus communément appelé téflon, le matériau de cette gaine n'adhère pas très bien à d'autres matériaux lorsque des adhésifs courants sont utilisés. Il a donc fallu effectuer un prétraitement de la surface intérieure de la gaine thermorétractable permettant de faciliter son adhésion à l'aiguille. Ainsi, avant d'être installée sur les fibres, la gaine a été placée pendant environ 5 minutes dans un four à plasma d'argon afin d'affaiblir les liens moléculaires du téflon (voir détails à l'Annexe A). Par la suite, l'intérieur de la gaine a trempé pendant 25 minutes dans un promoteur d'adhérence spécialement conçu pour ce type de matériau (Loctite 7701).

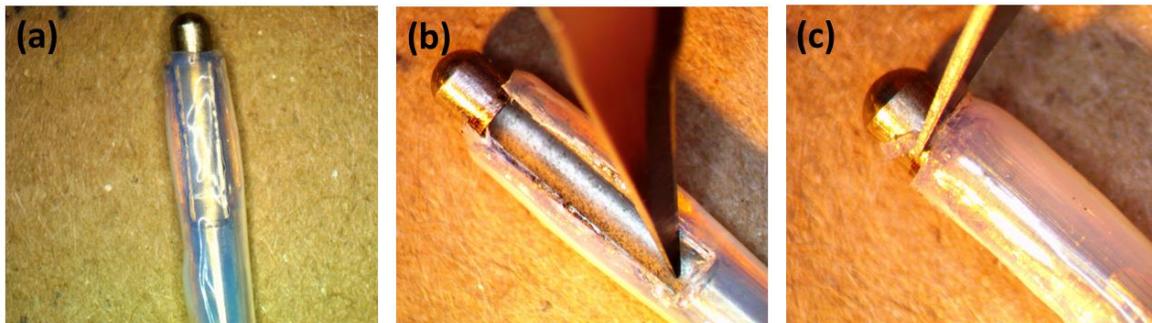


Figure 2-9 : a) Extrémité de la sonde où il a fallu couper la gaine pour b) dégager la fenêtre où l'échantillon est aspiré et c) libérer l'extrémité des fibres afin d'assurer la bonne propagation de la lumière.

Finalement, la gaine a été positionnée sur l'aiguille et rétrécie à l'aide d'un pistolet à air chaud (JS-HG12AII, Addison Électronique) spécialement conçu pour les gaines thermorétractables. Suite à cette étape, il a fallu libérer l'extrémité de la sonde en coupant la gaine de PTFE qui avait complètement recouvert la fenêtre d'échantillonnage et le bout des fibres. Pour ce faire, un microscope optique (grossissement 4X) a été utilisé afin de guider la coupe de la gaine à l'aide d'un scalpel (Figure 2-9). L'extrémité des fibres a ainsi été libérée, ce qui permet la bonne propagation de la lumière.

La prochaine étape consiste à sceller le prototype de manière à ce qu'aucun liquide ne puisse entrer entre la gaine et les fibres. La surface de la gaine ayant préalablement été préparée au plasma et avec le promoteur mentionné ci-haut, de l'adhésif spécialisé (Loctite 4011) a été utilisé et inséré entre la gaine et les fibres à l'aide d'une seringue. Après une attente de plusieurs heures pour faire sécher cette colle, le prototype a été trempé pendant une vingtaine de minutes dans de l'isopropanol pour vérifier qu'il était bien scellé et qu'il n'y avait pas d'infiltration de liquide entre la gaine et les fibres.

Les fibres sortant de l'aiguille de biopsie par son extrémité proximale, qui ont maintenant une longueur approximative de 2,5 mètres, ont été recouvertes de tubes de copolyester thermoplastique (Hytrel) possédant un diamètre interne de 500 μ m et un diamètre externe de 900 μ m (FT900SM, Thorlabs). Cette étape est nécessaire afin de protéger les fibres jusqu'à ce qu'une protection permanente ait pu être ajoutée (voir section 2.2.3). Le résultat final de cette première étape de fabrication de prototype est présenté à la Figure 2-10, où on peut voir les tubes d'Hytrel en jaune à gauche et la gaine protectrice transparente recouvrant les fibres sur l'aiguille. Tout au long du procédé de fabrication, les fibres étaient identifiées afin de ne pas les confondre et de connaître l'ordre dans lequel elles sont placées à l'extrémité de l'aiguille.



Figure 2-10 : Fibres et tube de métal collés sur l'aiguille de biopsie et recouverts d'une gaine thermorétractable comme protection.

2.2.2 Fabrication du miroir et installation sur l'aiguille

Le miroir à 45° permet d'émettre et de récolter la lumière à 90° par rapport à l'axe vertical de l'aiguille de biopsie. Sa fabrication était un défi en soi, principalement à cause de sa petite taille et de la difficulté à l'aligner précisément et le fixer au bout de l'aiguille sans l'abimer. Pour faciliter

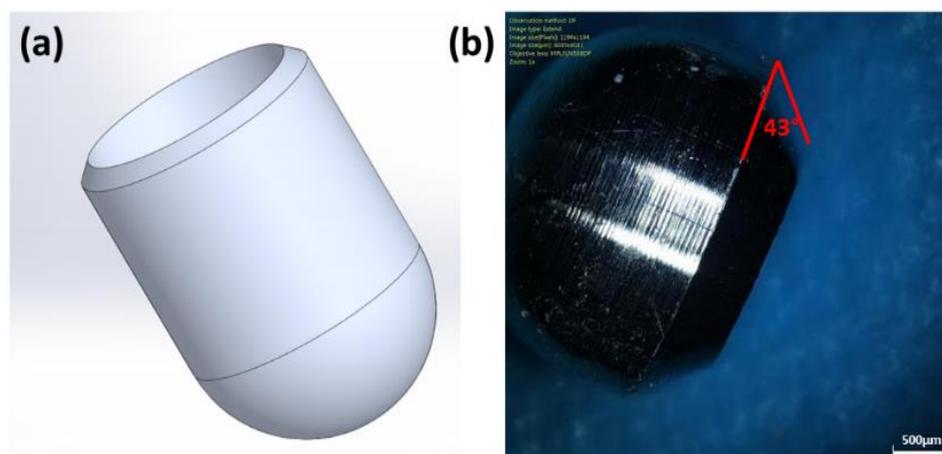


Figure 2-11 : a) Schéma et b) pièce usinée pour avoir le bon diamètre interne et externe pour être ajusté à l'aiguille, ayant un miroir poli à 43 degrés à l'extrémité.

l'installation et l'usage, le miroir a été conçu sous une forme semblable à un capuchon pouvant se placer sans difficulté au bout de la sonde. Le miroir (aluminium 6061 T-6) a été usiné chez Optech (centre collégial de transfert technologique avec lequel LRO collabore) à l'aide d'un tour numérique et conçu pour épouser et imiter l'extrémité de l'aiguille. L'objectif consistait donc à concevoir un miroir de forme sphéroïde telle que présentée à la Figure 2-11a. Cette forme, similaire à l'extrémité de l'aiguille commerciale, permet d'avoir une surface uniforme et lisse qui n'abimera pas les tissus lors d'une biopsie au cerveau. Le polissage de la surface réfléchissante a également été réalisé chez Optech à l'aide d'un *diamond turning*. Cette dernière étape d'usinage a diminué d'environ 500 microns la hauteur initialement désirée pour la pièce miroir à cause du polissage qui a nécessité quelques microns supplémentaires de métal sur la surface réfléchissante. L'angle final du miroir est de 43° (Figure 2-11b), au lieu du 45° visé.

La dernière étape fut de coller le miroir à l'extrémité de l'aiguille. Pour ce faire, la quantité de colle cyanoacrylate à utiliser a dû être mesurée précisément afin qu'elle ne déborde pas lorsque le miroir est placé sur l'aiguille. Cette quantité a initialement été déterminée en faisant des tests

avec une autre aiguille de biopsie et une pièce miroir en surplus (n'ayant toutefois pas subi l'étape de polissage sur le *diamond turning*) et mesurée à l'aide d'un doseur de fluide (Ultimus, Nordson EFD). Un montage vertical a été fabriqué afin de pouvoir tenir en place le miroir et l'aiguille jusqu'à ce que l'adhésion entre les deux surfaces soit complète (Figure 2-12). Ainsi, le miroir a été placé dans son support transparent (voir l'agrandissement de la Figure 2-12), la quantité de colle préalablement déterminée a été déposée dans sa cavité et l'aiguille y a été insérée et maintenue en place. La Figure 2-13a montre le système d'imagerie intégré avec le miroir. Il est possible de remarquer qu'il y a une espace entre la fin des fibres et le miroir. Ceci est dû, comme expliqué précédemment, aux quelques microns de moins sur la hauteur de la pièce à cause de la dernière étape d'usinage. Afin de bien lier le miroir et les fibres optiques, d'éviter les irrégularités et de faciliter le nettoyage lors des tests, l'espace a été rempli de colle optique, tel que démontré à la Figure 2-13b.

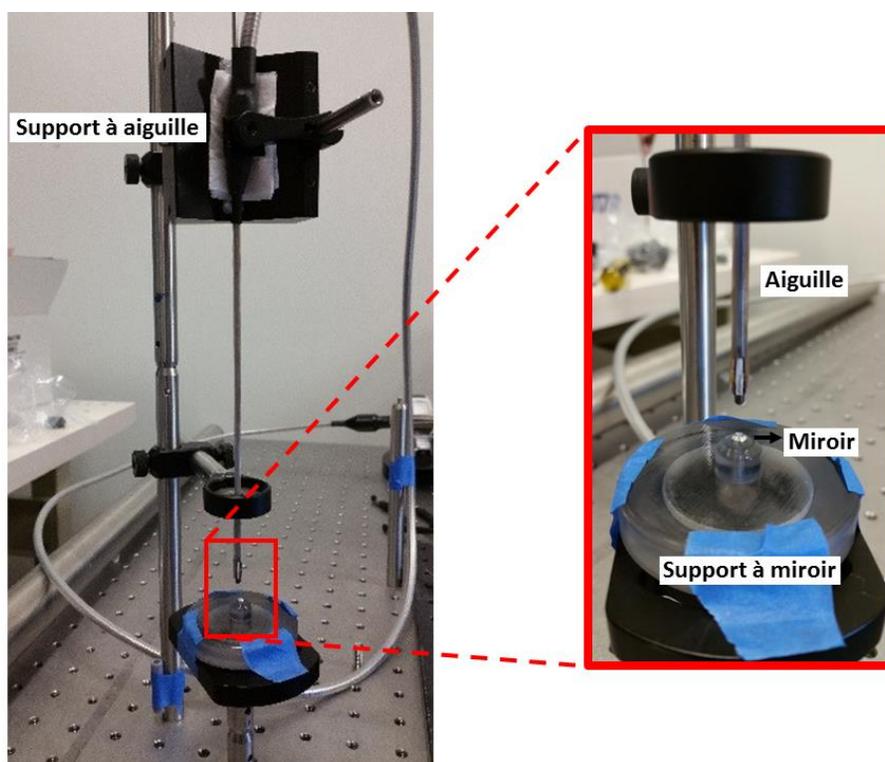


Figure 2-12 : Montage pour coller le miroir à l'extrémité de l'aiguille. Une petite quantité de colle est mise dans la cavité du miroir, ensuite l'aiguille y est insérée et laissée en place le temps que le tout solidifie.



Figure 2-13 : Extrémité de l'aiguille (a) avant et (b) après avoir appliqué la colle optique entre les fibres et le miroir.

2.2.3 Connecteurs, protection et finition du prototype

Les étapes finales pour compléter le prototype consistent à protéger les fibres et à faire l'assemblage des connecteurs. Premièrement, les 18 fibres sortant de la gaine de PTFE sur l'aiguille ont été regroupées et insérées dans un tube métallique protecteur de 5mm de diamètre interne (SMO-5 SS monocoil, Armor Associates Inc.) recouvert d'une gaine transparente, tel que montré à la Figure 2-14a. Ce tube métallique a une longueur d'environ 1,5 mètre. Afin de bien protéger la transition entre l'aiguille et le tube, une pièce protectrice a été conçue grâce à une imprimante 3D (Figure 2-14b). Cette dernière a le diamètre de l'aiguille à une extrémité et s'agrandit pour recouvrir l'aiguille et le tube métallique à l'autre extrémité. À l'aide d'un montage vertical, la pièce protectrice a été mise en place et remplie d'époxy pour être solidifiée. Pour procurer une finition uniforme à cette partie du prototype, une gaine thermorétractable noire a été disposée de manière à recouvrir adéquatement la pièce. Les fibres à la sortie du tube commun ont également été protégées chacune par un tube métallique recouvert d'une gaine transparente (Figure 2-14c). Ces tubes individuels (SMO-1.5 SS monocoil, Armor Associates Inc.) ont un diamètre interne de 1,5mm et sont d'une longueur moyenne d'environ 80cm, dépendamment de la longueur de la fibre qu'ils protègent. Encore une fois, la transition entre le tube commun et les tubes individuels a dû être protégée grâce à une pièce imprimée en 3D, visible à la Figure 2-14d. Afin de s'assurer que les fibres ne s'entremêlent pas et afin de minimiser les risques de petits rayons de courbure à l'intérieur de la pièce, les fibres ont minutieusement été placées selon un motif circulaire tel que

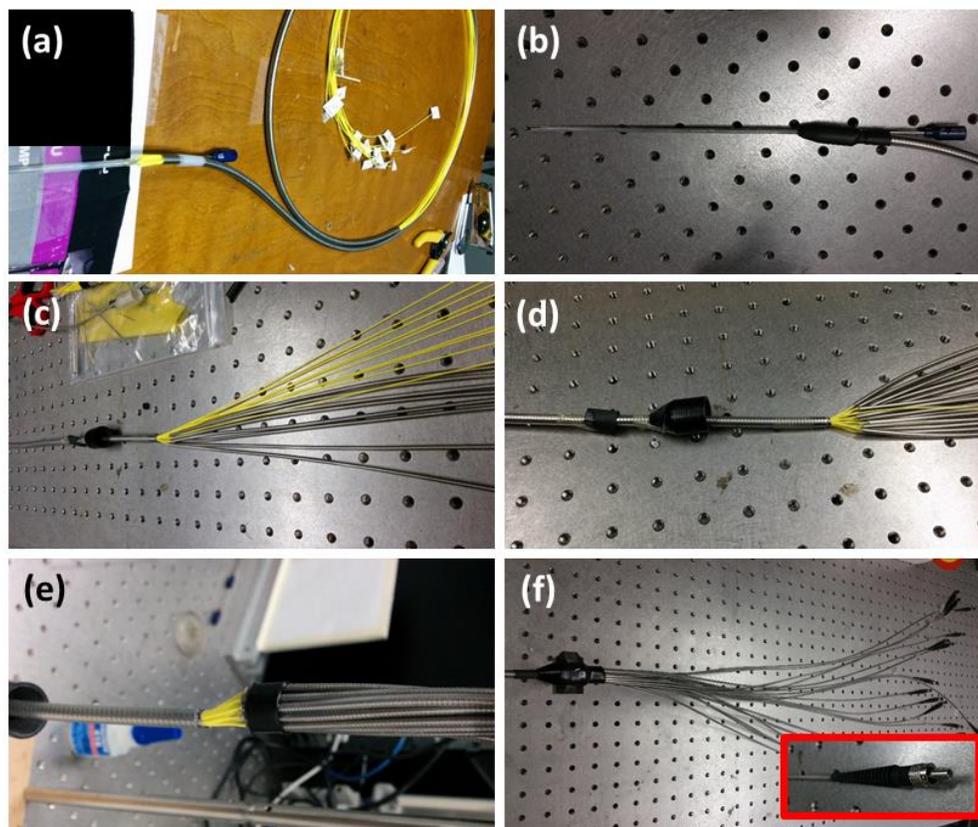


Figure 2-14 : Différentes étapes de protection de l'aiguille et des fibres. (a) À la sortie de l'aiguille, les fibres sont regroupées dans un tube métallique recouvert d'une gaine thermorétractable. (b) La transition entre l'aiguille et les fibres est solidifiée par une pièce en plastique remplie d'époxy et recouverte d'une gaine. (c) Fibres à la sortie du tube commun recouvertes des tubes d'Hytrel jaunes avant d'être protégées par des tubes métalliques individuels recouverts de gaine thermorétractable. (d) La transition entre le tube commun et les tubes individuels est également protégée par une pièce en plastique remplie d'époxy, dans laquelle (e) les fibres individuelles ont été minutieusement positionnées. (f) Finalement, chacune des fibres se termine par un connecteur SMA.

montré à la Figure 2-14e. Suite à cela, la pièce a été collée avec de l'époxy et recouverte d'une gaine thermorétractable. La dernière étape pour compléter le prototype fût d'ajouter des connecteurs SMA (10125A, Thorlabs) à chacune des 18 fibres (Figure 2-14f). Le protocole suivi pour installer les connecteurs est le protocole standard donné par Thorlabs en utilisant l'époxy pour connecteurs F112. Le polissage, quant à lui, a été fait à l'aide d'une machine à polissage

(ULTRAPOL, ULTRA TEC Manufacturing Inc.) et une série de papiers ayant un grain de plus en plus fin (voir détails à l'Annexe A). Le résultat final est donc une sonde comportant 18 fibres alignées avec un miroir à 43°, le tout intégré à une aiguille de biopsie du cerveau pouvant être utilisée pour des expériences *in vitro*, *ex vivo* et, même, *in vivo*.

2.3 Expériences

Plusieurs expériences ont été effectuées au cours de cette maîtrise dans le but de répondre aux objectifs mentionnés dans l'introduction de ce mémoire ainsi que de tester les hypothèses scientifiques associées. Les premières d'entre elles avaient pour but de valider le design optique envisagé à l'aide de la sonde tomographique. Ensuite, un protocole expérimental a été élaboré afin d'évaluer la sensibilité de cette sonde en termes de limites de détection en fonction de la taille et la distance des inclusions absorbantes. Finalement, des expériences ont été planifiées et réalisées afin d'évaluer la fonctionnalité du prototype intégré et de comparer ses performances avec celles de la sonde tomographique.

2.3.1 Méthode tomographique permettant la reconstruction d'absorbeurs de lumière

La série de tests présentée ici a pour objectif de voir si avec le design optique envisagé, soit une tomographie circulaire regardant vers l'extérieur du cercle (voir Figure 2-15), il sera possible de détecter les vaisseaux sanguins. Pour pouvoir tester cette hypothèse, plusieurs techniques ont été envisagées, mais celle retenue consistait à utiliser des absorbeurs quasi parfaits, des tiges de carbone, afin de faire une preuve de concept. La méthodologie pour ces expériences est décrite dans l'article présenté au prochain chapitre et ne sera donc pas approfondie dans cette section-ci. Essentiellement, un montage expérimental similaire à celui décrit à la section 2.1 a été utilisé. Des acquisitions dites homogènes ont été prises dans un fantôme d'Intralipide 1% alors que les acquisitions hétérogènes utilisent des tiges de carbone dans ce même fantôme. Différentes configurations hétérogènes ont été testées et comparées, soit une tige de carbone de 1 mm de diamètre collé à la sonde, deux tiges de 1 mm séparées d'un angle de 90° et collées à la sonde ainsi que deux tiges séparées du même angle, mais une collée et une à 1 mm de la sonde (voir Figure 3-4 pour plus de détails). Une acquisition complète implique que toutes les sources illuminent séquentiellement l'échantillon et tous les détecteurs sont utilisés pour chaque illumination. Les

résultats sont présentés sous forme de sinogramme optique représentant la différence normalisée entre l'acquisition homogène et hétérogène (voir Figure 3-3 et Figure 3-4). Toutes les données sont calibrées à partir des données homogènes en déterminant et appliquant un gain pour chaque paire source-détecteur, permettant d'homogénéiser les données. Le gain est calculé de telle sorte que toutes les paires source-détecteur de même distance aient environ la même intensité. Ceci limite les variations causées par la géométrie intrinsèque de la sonde, mais laisse intactes les variations causées par des facteurs externes tels que des tiges de carbone. Dans l'article, une méthode de reconstruction des vaisseaux sanguins développée par un collègue (Dr. Julien Pichette, postdoc, LRO) est également présentée pour la géométrie de la sonde tomographique.

Ces expériences et le protocole peuvent être également utilisés avec le prototype intégré, à quelques différences près. La nouvelle sonde comporte 18 fibres au total, ainsi, 9 sont utilisées comme source et 9 comme détecteurs (voir Figure 2-15). Contrairement à la sonde tomographique, les sources et détecteurs du prototype intégré ne se trouvent jamais à la même position angulaire sur la sonde. Les expériences ont donc été refaites avec le prototype intégré afin de comparer ses résultats à ceux obtenus avec la sonde tomographique. Il est à noter qu'il est impossible de faire une reconstruction sur 360° avec le prototype intégré puisque les fibres ne couvrent que 200° , la méthode de reconstruction présentée au Chapitre 3 n'est donc pas directement utilisable avec celui-

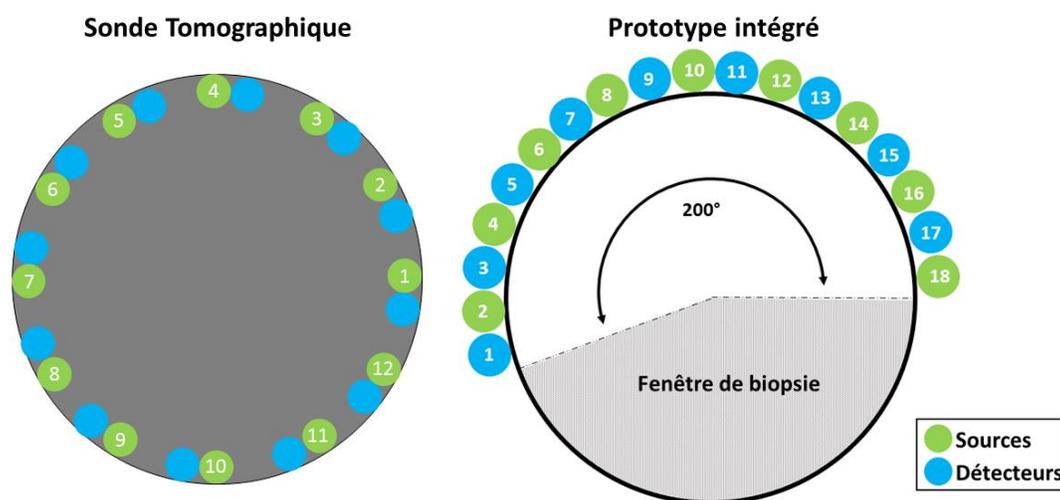


Figure 2-15 : Comparaison entre une coupe transversale de la sonde tomographique et le prototype d'imagerie intégré sur l'aiguille de biopsie. Les sources utilisées lors d'une acquisition tomographique sont illustrées en vert alors que les détecteurs sont en bleus

ci. Pour pouvoir y arriver, toutes les simulations Monte Carlo devront être refaites. Pour avoir des données sur 360° avec le prototype intégré, il faudra également évaluer la possibilité de faire une rotation de 180° avec l'aiguille en plus de trouver une méthode pour corrélérer ces deux séries de données en une seule et unique.

2.3.2 Évaluation de la sensibilité de détection de la sonde tomographique

L'évaluation de la sensibilité de la sonde tomographique a pour objectif d'établir les limites en termes de distances et de tailles à partir desquelles il est possible de détecter les absorbeurs de lumière. Pour ce faire, le montage expérimental décrit dans la section 2.1 a été développé. Ce dernier permet de déplacer précisément la sonde par rapport aux tiges de carbone. Un fantôme biologique liquide plus réaliste a été utilisé en ajoutant un colorant dans l'Intralipide afin d'imager dans un milieu ayant un coefficient d'absorption non négligeable. Les résultats des tests de sensibilité ont fait l'objet d'un article qui relate aussi la relation entre les simulations Monte Carlo et les données expérimentales. Cet article a été soumis à la revue *Biomedical Optics Express* en date du 6 juillet 2015 et sera publié prochainement [78]. L'auteure de ce mémoire a développé le protocole et le montage expérimental ainsi que supervisé les manipulations en laboratoire, alors que le Dr. Julien Pichette a fait les simulations et l'analyse des résultats. La contribution notoire de Fabien Picot (étudiant à la maîtrise au LRO) est aussi à mentionner puisqu'il a effectué, sous ma supervision, les manipulations en laboratoire. L'analyse de sensibilité présente les limites de détection en comparant des simulations Monte Carlo et des résultats expérimentaux dans des fantômes biologiques. Ces expériences ont permis de démontrer qu'il est possible de détecter, avec la sonde tomographique, des absorbeurs ayant un diamètre de $300\mu\text{m}$ et plus jusqu'à une distance d'environ 2mm du centre de l'aiguille de biopsie.

2.3.3 Tests goniophotométriques afin de caractériser le système optique intégré

Le goniophotomètre est un instrument utilisé pour mesurer l'intensité de la lumière émise par une source à différents angles dans l'espace. Cela permet donc de vérifier l'homogénéité de l'illumination ou de la détection. Chaque fibre est imagée une à la suite de l'autre afin de bien caractériser chacune d'entre elles. Non seulement ceci permet de caractériser les fibres utilisées comme source, mais les résultats se transposent pour la détection grâce au principe de la réversibilité des rayons en optique géométrique. En effet, si un rayon lumineux suit un trajet

particulier dans une direction, il suivra le même trajet dans la direction opposée, dans un même système. Ces tests permettront ainsi de valider que toutes les fibres fonctionnent de manière appropriée. Idéalement, chaque source devrait avoir une illumination circulaire, avec une intensité plus grande en son centre. Cette analyse permettra de déterminer si certains canaux ont été négativement affectés par la méthode de fabrication ou le design. Cette étude fournira des indications quant au design des futurs prototypes.

Les tests ont été effectués chez Optech en utilisant un goniophotomètre commercial (SIG-400, Radiant Vision Systems). Le système comprend une caméra CCD qui est positionnée sur un stage rotatif permettant de prendre des acquisitions en angle par rapport à la verticale (voir Figure 2-16). La sonde est placée sur un support horizontal personnalisé qui est relié à un stage de rotation dans le plan horizontal, en plus d'un stage de translation permettant d'aligner la source au début des acquisitions. Avant de commencer les acquisitions, la première fibre est connectée à une lumière blanche et alignée au centre de l'axe de rotation (axe vertical sous la caméra sur la Figure 2-16b). Pour ce faire, le point lumineux (la sortie de la fibre) doit illuminer vers le haut. Il est aussi possible d'utiliser l'échelle de translation pour l'alignement horizontal. Ainsi, la source lumineuse

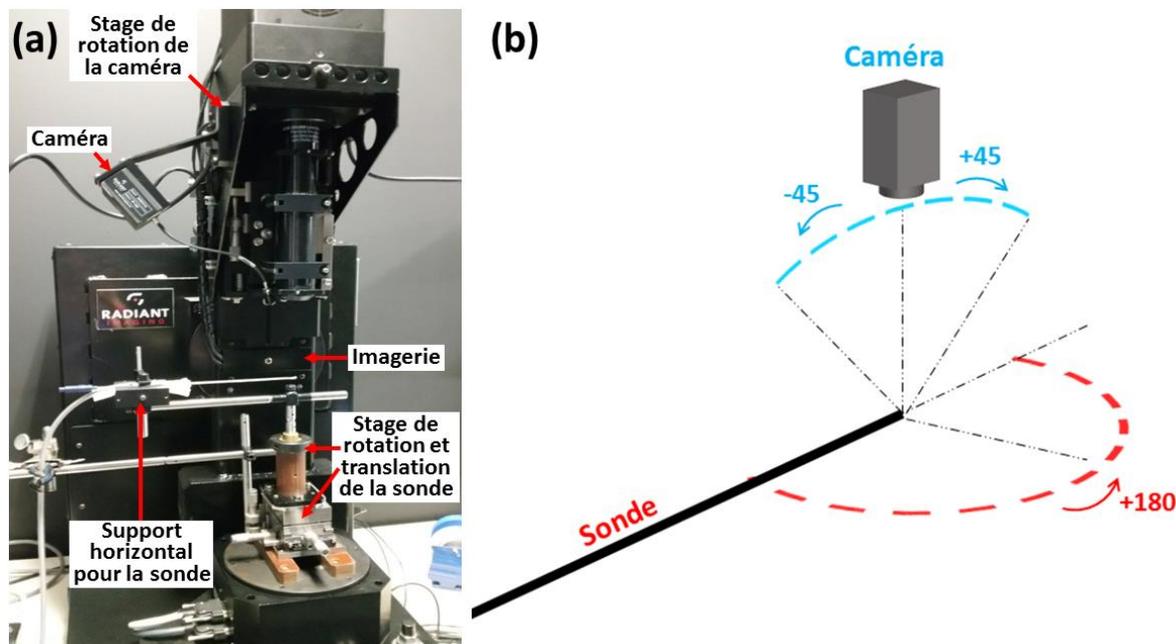


Figure 2-16 : (a) Goniophotomètre (SIG-400, Radiant Vision Systems) avec la sonde installée horizontalement. (b) Rotation faite par la sonde et déplacement angulaire de la caméra pour l'imagerie.

se retrouve en tout temps au centre de la caméra, indépendamment de l'angle où elle se trouve. La caméra doit également être ajustée au focus.

Une acquisition complète consiste des mesures pour une amplitude de rotation de $90^\circ (\pm 45^\circ)$ pour la caméra, à chaque angle de rotation de la sonde qui se déplace sur 180° (voir Figure 2-16b). Dans tous les cas, l'incrément utilisé est de 2° et le temps d'acquisition choisi est de 200ms pour chaque image afin d'avoir un temps d'acquisition total inférieur à 3h. Cette expérience doit être répétée pour les 18 fibres, donnant ainsi la distribution spatiale de l'illumination pour chacune d'entre elles. Les résultats de cette expérience sont présentés sous forme de cartographie représentant l'intensité lumineuse détectée en fonction de l'angle de la caméra et de la source.

CHAPITRE 3 ARTICLE 1 : SUB-DIFFUSE INTERSTITIAL OPTICAL TOMOGRAPHY TO IMPROVE THE SAFETY OF BRAIN NEEDLE BIOPSIES : A PROOF-OF-CONCEPT STUDY

3.1 Présentation de l'article

Le présent article scientifique se concentre sur la reconstruction d'absorbeurs de lumière situés en périphérie de la sonde et répond au premier objectif de ce mémoire. Il a permis de valider la géométrie envisagée pour l'intégration d'un système d'imagerie sur l'aiguille de biopsie commerciale avant d'amorcer sa fabrication. Il présente et valide donc une géométrie d'imagerie en optique diffuse qui n'a jamais été utilisée auparavant, c'est-à-dire une géométrie circulaire qui regarde vers l'extérieur au lieu de l'intérieur.

Cet article a été publié le 15 janvier 2015 dans la revue *Optics Letters* [9]. La contribution de l'auteure est estimée à environ 75%. C'est-à-dire qu'en plus de la rédaction de l'article et de la gestion des commentaires des réviseurs, elle a fabriqué le montage expérimental, établi le protocole et fait les expériences menant à une preuve de concept en ce qui a trait à la détection d'absorbeurs dans un milieu diffus. L'auteure n'a toutefois pas fait les simulations Monte Carlo ni les reconstructions tomographiques.

3.2 Sub-diffuse interstitial optical tomography to improve the safety of brain needle biopsies : a proof-of-concept study

Andréanne Goyette,^{1,*} Julien Pichette,¹ Marie-Andrée Tremblay,¹ Audrey Laurence,¹ Michael Jermyn,^{1,2} Kelvin Mok², Keith D. Paulsen³, David W. Roberts⁴, Kevin Petrecca², Brian C. Wilson,⁵ Frédéric Leblond¹

¹ Department of Engineering Physics, Polytechnique Montreal, 2900 blvd Edouard-Montpetit, Campus de l'Université de Montréal, Montreal, Que, H3T 1J4, Canada

² Brain Tumour Research Centre, Montreal Neurological Institute and Hospital, Dept. of Neurology and Neurosurgery, McGill University, 3801 University St., Montreal, QC, H3A 2B4, Canada

³ Thayer School of Engineering, Dartmouth College, 14 Engineering Dr, Hanover, NH, 03755

⁴ Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Section of Neurosurgery, Lebanon, NH, 03756

⁵ Division of Biophysics and Bioimaging, Ontario Cancer Institute, 610 University Avenue, Toronto, ON, M5B 2K3

*Corresponding author: andreanne.goyette@polymtl.ca

Received October 21, 2014; revised December 3, 2014; accepted December 3, 2014; posted December 8, 2014 (Doc. ID 224752); published January 7, 2015

The extraction of tissue samples during brain needle biopsy can cause life-threatening hemorrhage due to significant blood vessels injury during the procedure. Vessel rupture can have significant consequences for patient health, ranging from transient neurological deficits to death. Here, we present a sub-diffuse optical tomography technique that can be integrated into neurosurgical workflow to detect the presence of blood vessels. A proof-of-concept performed on a realistic brain tissue phantom is presented and demonstrates that interstitial optical tomography (iOT) can detect several 1 mm-diameter high-contrast absorbing objects located < 2 mm from the needle.

OCIS Codes: (060.2350) Fiber optics imaging, (170.0110) Imaging systems, (170.3010) Image reconstruction techniques, (170.1610) Clinical applications.

When a neurological lesion is detected through standard-of-care imaging technology (e.g. magnetic resonance imaging or computed tomography), a brain needle biopsy (BNB) can be performed in order to obtain further diagnostic information. The main indications for BNB are instances where open cranial surgical resection is deemed too risky, e.g., for deep-seated lesions, certain tumors that are treated with only radiotherapy and chemotherapy (lymphoma), infections, and/or patients with poor health. Relative to open cranium surgery, BNB is minimally invasive and involves the insertion of a needle (~ 2 mm in diameter) into the brain through a small burr hole. The procedure allows surgeons to collect one or more samples located within pathological areas.

A commercial biopsy needle is composed of 2 hollow tubes, both with rectangular openings (henceforth called window) of dimensions $\sim 1.5 \times 8$ mm close to their distal end. The outer tube is a cannula that is inserted into the brain while the inner tube can be slid in and out of the cannula. When the needle (with cannula and inner tube windows *not* aligned) is inserted into the brain and has reached a location where tissue needs to be collected, the inner tube is rotated so that the two

windows become aligned, exposing brain tissue to the interior of the inner tube. A small volume of air is aspirated from the needle causing a volume ($\sim 20 \text{ mm}^3$) of tissue to be sucked into the window opening. The surgeon then rotates the inner tube (cannula not moving) to excise and trap a piece of tissue within the enclosure. The biopsy needle is then removed from the patient, and the specimen preserved for neuropathology analysis.

Serious health risks are associated with standard BNB procedures, mostly related with hemorrhage due to blood vessels being ruptured in the process of excision of the tissue specimen. Clinical studies suggest that vessel damage occurs on average in 4.7% of BNB cases, and in up to 21.3%, leading to a range of neurological deficits directly impacting quality-of-life including impaired cognition, memory, strength and vision. More dramatic, however, is the statistic that as many as 3.9% of the cases are lethal [1,2]. During BNB, several needle passes are often required to collect a sufficient number of specimens to reduce the risk of misdiagnosis, further increasing the hemorrhage risk. Thus, a need exists for technology that provides in-procedure guidance during BNB that alerts surgeons to the presence of significant blood vessels in the vicinity of the needle prior to biopsy specimen extraction.

We have developed a novel interstitial optical tomography (iOT) technique that can be integrated into neurosurgical workflow and mitigates the hemorrhage risk during BNB procedures. The method relies on the detection of high-absorbing brain areas associated with a large concentration of haemoglobin. We hypothesize that these signatures can be used as surrogates of blood vessels because white and gray matter are relatively low light absorbers when compared to haemoglobin. The iOT technique shares similarities with diffuse optical tomography [3] but with two main differences: (i) the interrogated tissue is exterior to the illumination-detection geometry

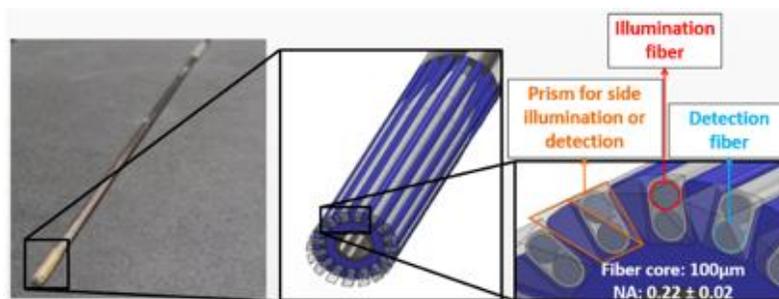


Figure 3-1 : Optical probe with an enlarged view of the tip showing the positioning of the illumination and detection fibres.

(because of the interstitial nature of the method), and (ii) light propagation modeling requires a treatment valid in the sub-diffusive transport regime (because some source-detector pairs are separated by sub-millimeter distances). Implementation of the approach is challenging: a sufficient number of optical fibres must be placed into a small biopsy needle to allow 360° tissue interrogation and reliable tomographic image reconstruction in the sub-diffusive regime is required.

In this letter, we present proof-of-concept that iOT can be implemented based on the design of an optical probe which can be inserted into (and removed from) the cannula whenever optical measurements are needed in order to assess tissue for the presence of significant blood vessels. Although not discussed in detail here, this particular implementation of iOT requires the fabrication of a modified cannula with a transparent section to allow wide-angle 360° optical data acquisition. In this work, preliminary light transport modeling and experimental tissue-simulating phantom reconstruction results are presented to validate and highlight the potential of the new optical needle design for the detection of high-absorbing inclusions embedded in a turbid medium. A novel image reconstruction technique developed for interstitial and sub-diffuse imaging based on Monte Carlo light transport simulation is also introduced.

The optical probe (assembled by FiberTech Optica) is shown in Figure 3-1. It has an outer diameter of 1.7 mm and comprises 24 optical fibres (100µm core diameter, 120µm outer diameter, NA = 0.22) grouped in pairs. Individual micro-prisms are glued to the tip of each fibre pair for side-detection or side-illumination (at 90° angle). Each fibre is connected to a cable ending with an

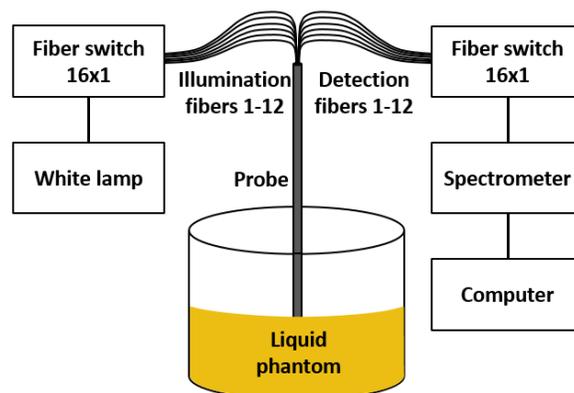


Figure 3-2 : Experimental setup with the optical probe immersed in the brain tissue-simulating phantom

SMA connector; in total a bundle of 24 connectors exit the optical needle as schematically depicted in Figure 3-2. Tissue illumination is achieved with a broadband light source (HL-2000, Ocean Optics) connected to a 1x16 multiplexer (MPM-2000, Ocean Optics) sequentially delivering light to the 12 outermost fibres shown in Figure 3-1. Another 1x16 multiplexer transfers optical signals to a high sensitivity portable spectrometer (QE65pro, Ocean Optics) for sequential detection through the innermost fibres for each illumination point. Light signals are not acquired for the detection fibre sharing the same micro-prism as the illumination fibre. The resulting dataset, therefore, consists of 132 spectra (12 illumination points x 11 detection points) between 400 and 850 nm with ~ 1 nm spectral resolution. All hardware components are controlled with a custom LabView (National Instruments) program.

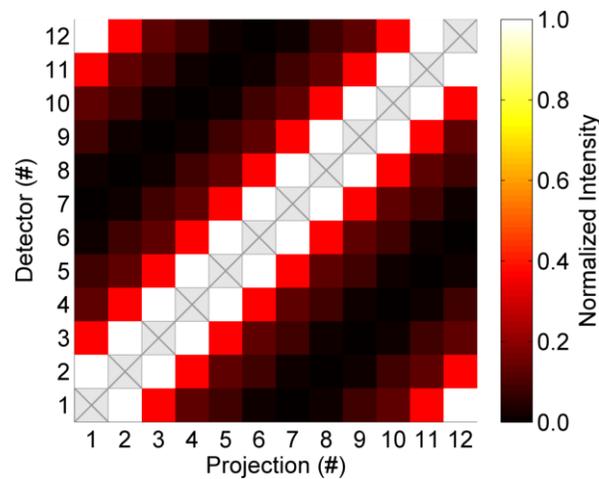


Figure 3-3 : Homogeneous *optical sinogram* acquired at 600nm in a homogeneous diffusive phantom for each source-detector pair. Each projection (x-axis) is associated with one light source and multiple detectors (y-axis). The sinogram is normalized to the maximum value. No measurements were acquired for the detection fibre sharing the same micro-prism as the source fibre: this is represented by an X in those pixels for which projection number is equal to detector number.

The experimental setup used to evaluate the iOT technique is shown in Figure 3-2. Tissue-simulating phantoms were constructed to mimic brain optical properties: (i) a highly scattering, weakly absorbing liquid representing brain matter, and (ii) highly absorbing, weakly scattering tubular structures simulating blood vessels. The bulk medium was created with a fat emulsion (Intralipid 20%) diluted in water (1:20 v/v) to obtain a reduced scattering coefficient of $\mu'_s \cong 1.35$ mm^{-1} that is consistent with brain matter at 600 nm [4,5]. Figure 3-3 shows a typical data subset in

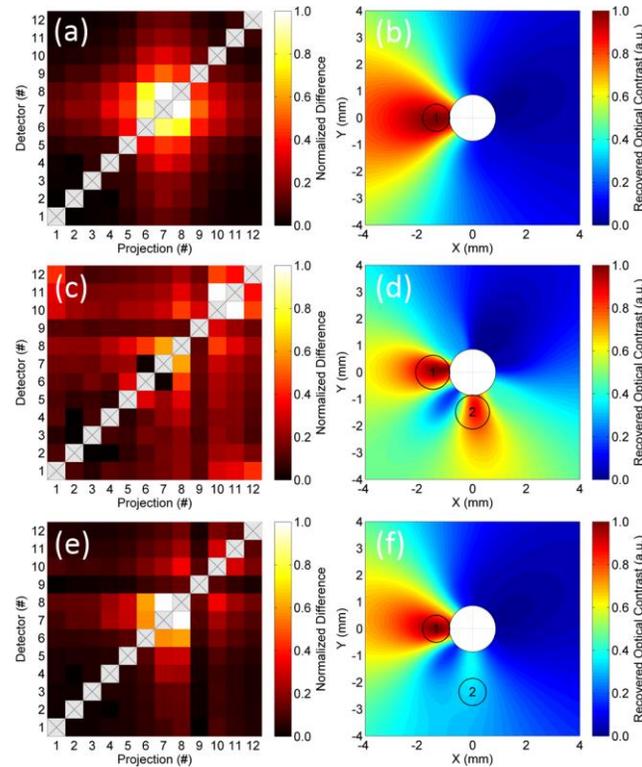


Figure 3-4 : (a) Normalized difference between the homogeneous and heterogeneous optical sinograms for each source-detector pair, obtained for the reconstruction (b) of a single carbon rod positioned as indicated by the circle labeled 1. (c) Normalized difference between the homogeneous and heterogeneous optical sinograms for each source-detector pair, obtained for the reconstruction (d) of two carbon rods positioned as indicated by circles 1 and 2. Rods 1 and 2 both make contact with the probe. (e) Normalized difference between the homogeneous and heterogeneous optical sinograms for each source-detector pair, obtained for the reconstruction (f) of two carbon rods positioned as indicated by circles 1 and 2. Rod 1 is in contact with the probe while rod 2 is located 1 mm (edge-to-edge) from the probe.

the form of a single-wavelength 600 nm *optical sinogram* acquired in the homogeneous bulk medium. The detection time ranges from 18ms to 5s and was adjusted to insure a noise level $< 1\%$ for all source-detector pairs. Heterogeneities were modeled with 1 mm diameter carbon rods placed at different positions relative to the probe. Three configurations were considered: (i) a single carbon rod in direct contact with the optical probe (Figure 3-4b), (ii) two carbon rods in contact with the probe with a 90° rotation with respect to one another (Figure 3-4d), and (iii) same configuration as (ii) but with the second rod located 1 mm (edge-to-edge) away from the probe (Figure 3-4f). Figure

3-4 shows the locations of the rods as well as the normalized difference between the homogeneous (Figure 3-3) and the heterogeneous optical sinograms. The maximum observed difference is higher than 5% in all cases, demonstrating that the probe is able to detect at least one of the absorbing inclusions.

We considered the perturbation limit of light transport modeling under the assumptions that (i) the scattering indices (anisotropy factor g , scattering coefficient μ_s) are constant throughout the imaging domain, and (ii) local variations in absorption are small relative to the homogeneous absorption background ($\Delta\mu_a \ll \mu_a$). Differences between measurements in heterogeneous and homogeneous media were then modeled [6]:

$$I_{s,d} = \int J(\vec{r}, \vec{r}_s, \vec{r}_d) \Delta\mu_a(\vec{r}) d\vec{r} + I_{s,d}^0 \quad (3.1)$$

where \vec{r} is a position in the medium, s is the light source index ranging from 1 to 12, d is the detector index ranging from 1 to 11, \vec{r}_s is the location of source s , and \vec{r}_d is the location of detector d . The physical quantity $J(\vec{r}, \vec{r}_s, \vec{r}_d)$ is the light sensitivity function, which locally quantifies (within the interrogated medium) the relative number of photons having propagated through location \vec{r} between source s and detector d . The sensitivity function for a homogeneous medium was computed using Monte Carlo light transport simulations for each source-detector pair (Figure 3-5) via the reciprocity approach, which equates the sensitivity function to the point-by-point multiplication between (i) the light source distribution obtained for a collimated source at \vec{r}_s , and (ii) the same physical quantity computed for the detector position \vec{r}_d [7]. Because of the cylindrical

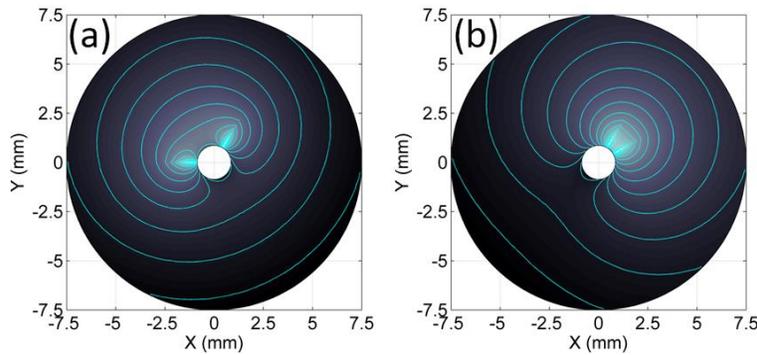


Figure 3-5 : Sensitivity functions for two source-detector pairs where cyan lines are amplitude levels displayed on a logarithmic scale.

symmetry of the problem, only one light source distribution needed to be computed. The simulation was performed using MMC, a mesh-based Monte Carlo technique [8,9]. The optical needle geometry was modeled with a tetrahedral mesh having the appropriate pre-defined source and detector sizes as well as numerical apertures. The mesh for the simulation was cylindrical (radius 40 mm, height 80 mm) and consisted of 196,729 nodes forming 1,212,849 tetrahedral elements leading to a spatial resolution of 0.0036 mm². The extended light source was modeled by 126 punctual sub-sources covering a circular area on the needle of 0.079 mm² consistent with the diameter of the optical fibres in the imaging system. In total, 100 million photon packets illuminated a medium with optical properties consistent with the liquid phantom: $\mu_a = 0.0001 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_s = 5.5 \text{ mm}^{-1}$, $g = 0.75$ and an index of refraction $n = 1.37$. Simulations were conducted on an Intel(R) Core(TM) i7-4820 K CPU @ 3.7 GHz desktop with 32 GB of RAM and required ~4 h for completion.

Image reconstruction was accomplished with a method akin to back-projection in computed tomography. Although Monte Carlo simulations were performed in 3D, reconstructions were achieved in 2D by projecting the sensitivity functions on a high-density 2D triangular mesh composed of 24,463 nodes and 48,473 triangles extending 5 mm from the surface of the probe. Based on Eq. (3.1), data from one source-detector pair implies an average (homogeneous) change in optical properties of

$$\delta\mu_a^{s,d} = \frac{I_{s,d} - I_{s,d}^0}{\int J(\vec{r}, \vec{r}_s, \vec{r}_d) d\vec{r}} \quad (3.2)$$

which is insufficient to estimate specific information on the number of absorbing inclusions, their location, size and contrast. As more sources and detectors are added, the average changes in optical properties from Eq. (3.2) can be back-projected at the specific locations \vec{r} within the medium using a weighted sum (over all sources and detectors) of all $\delta\mu_a^{s,d}$'s. The weighting factors correspond to the product of the sensitivity function and the measured intensity, both associated with a homogenous medium and lead to the reconstruction of an absorption image from

$$R(\vec{r}) = \frac{\sum_{s=1}^N \sum_{d=1, d \neq s}^N I_{s,d}^0 J(\vec{r}, \vec{r}_s, \vec{r}_d) \delta\mu_a^{s,d}}{\sum_{s=1}^N \sum_{d=1, d \neq s}^N I_{s,d}^0 J(\vec{r}, \vec{r}_s, \vec{r}_d)} \quad (3.3)$$

Figure 3-4b demonstrates that a single carbon rod can be detected and that the position of maximum reconstructed intensity approximately corresponds to the geometrical center of the inclusion. Figure 3-4d indicates that the method is able to detect reliably the contrast associated with two rods located at the same distance from the optical probe. Finally, Figure 3-4f indicates that the presence of a second absorber does not affect the detection of the carbon rod that is closer to the optical needle. The reconstructed image also shows that an absorber which is located farther away can be detected, albeit with degraded contrast, which is a limitation of diffuse optical tomography techniques [10].

A clinical need to improve the safety of BNB procedures involves the detection of blood vessels within ~ 1.5 mm from the outer surface of the cannula, since this distance is representative of the volume of tissue that can be aspirated within the inner tube given its dimensions. The clinical need does not require accurate detection of the exact location and geometry of the vessels, but rather an assessment of whether large vessels (i.e., optical absorbers) are in the vicinity of the needle. In practice, images would be acquired by the surgeon at different locations along the needle insertion track during the BNB procedure. These images would be compared in order to determine the safest area to collect a biopsy specimen based on the reconstructed optical coefficients at the periphery of the needle. Here, we have presented a proof-of-concept study that suggests a sub-diffuse interstitial optical tomography (iOT) technique can achieve the clinical goal. Further studies are needed to develop an all-fibre system directly integrated onto the cannula, and a sub-diffuse multi-spectral tomography algorithm using the spectral signature of haemoglobin to improve the depth resolution and specificity to blood vessels, and, finally, to incorporate high-power light emitting diodes to improve the signal-to-noise ratio and the speed of acquisition of the system. Moreover, to go beyond the proof-of-concept presented here, a detailed multi-parametric study will be conducted to assess the sensitivity limits of the approach in terms of the size, number and optical contrast of blood vessels as well as for a range of bulk optical properties consistent with normal and cancerous brain tissue.

References

- [1] R. Dammers, J.W. Schouten, I.K. Haitsma, A.J.P.E. Vincent, J.M. Kros, and C.M.F. Dirven, *Acta Neurochir. (Wien)*. 152, 1915 (2010).

- [2] N.L. Dorward, T.S. Paleologos, O. Alberti, and D.G.T. Thomas, *Br. J. Neurosurg.* 16, 110 (2002).
- [3] H. Dehghani, S. Srinivasan, B.W. Pogue, and A. Gibson, *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 367, 3073 (2009).
- [4] L. Spinelli, M. Botwicz, N. Zolek, M. Kacprzak, D. Milej, P. Sawosz, a Liebert, U. Weigel, T. Durduran, F. Foschum, a Kienle, F. Baribeau, S. Leclair, J.-P. Bouchard, I. Noiseux, P. Gallant, O. Mermut, a Farina, a Pifferi, a Torricelli, R. Cubeddu, H.-C. Ho, M. Mazurenka, H. Wabnitz, K. Klauenberg, O. Bodnar, C. Elster, M. Bénazech-Lavoué, Y. Bérubé-Lauzière, F. Lesage, D. Khoptyar, a a Subash, S. Andersson-Engels, P. Di Ninni, F. Martelli, and G. Zaccanti, *Biomed. Opt. Express* 5, 2037 (2014).
- [5] A.N. Yaroslavsky, P.C. Schulze, I. V Yaroslavsky, R. Schober, F. Ulrich, and H.-J. Schwarzmaier, *Phys. Med. Biol.* 47, 2059 (2002).
- [6] S.R. Arridge and W.R. Lionheart, *Opt. Lett.* 23, 882 (1998).
- [7] F. Leblond, H. Dehghani, D. Kepshire, and B.W. Pogue, *J. Opt. Soc. Am. A. Opt. Image Sci. Vis.* 26, 1444 (2009).
- [8] Q. Fang, *Biomed. Opt. Express* 1, 4747 (2010).
- [9] Q. Fang and D.R. Kaeli, *Biomed. Opt. Express* 3, 3223 (2012).
- [10] B. Pogue, T. McBride, U. Osterberg, and K. Paulsen, *Opt. Express* 4, 270 (1999).

CHAPITRE 4 PROTOTYPE D'IMAGERIE INTÉGRÉ

Ce chapitre relate les résultats supplémentaires obtenus suite à l'article présenté au chapitre précédent. En réponse au second objectif présenté dans l'introduction, un prototype d'imagerie a été intégré à une aiguille de biopsie pour le cancer du cerveau. La première partie présente l'allure et les dimensions finales du prototype intégré. Ensuite, des tests de propagation de la lumière ont été effectués et sont présentés dans la seconde section. Finalement, une expérience tomographique de localisation d'absorbeurs de lumière a été effectuée, tel qu'il avait été fait avec l'ancien prototype.

4.1 Prototype intégré : aspect général

La Section 2.2 détaille les étapes de fabrication ayant permis d'obtenir le prototype intégré qui est présenté à la Figure 4-1. Il est important de mentionner que bien que le prototype d'imagerie soit le résultat final, le processus de fabrication consiste également en un résultat en soi puisqu'il est l'aboutissement de multiples tests et itérations. En ce qui a trait à l'aiguille, elle reste manipulable et utilisable par le chirurgien. La canule interne peut être insérée et retirée de la canule



Figure 4-1 : Prototype final avec les 18 fibres intégrées sur l'aiguille, sortant par un tube de 1,62 mètre, se séparant ensuite en 18 petits tubes protecteurs individuels d'environ 85cm de longueur et se terminant chacun par un connecteur SMA.

externe permettant d'extraire un échantillon de biopsie tout en procédant à l'acquisition de données spectroscopiques. Le diamètre de l'aiguille de biopsie a été augmenté à environ 2,9 mm, comparativement à 2,11 mm auparavant. Toutefois, près de la fenêtre d'échantillonnage ce diamètre est un peu plus élevé, soit d'environ 3,6 mm. Cette augmentation observable sur la Figure 4-2 fut causée par la colle sous les fibres et entre celles-ci ainsi que par la gaine protectrice qui a formé une bulle inattendue à cet endroit. La longueur de l'aiguille pouvant être insérée dans le cerveau est de 16,2 cm. Le diamètre de la pièce protectrice pour la transition entre l'aiguille et le tube commun est de 11,5 mm. Le tube commun pour sa part mesure 1,62 m alors que les tubes individuels mesurent entre 76 cm et 105 cm, pour une moyenne de 85 cm, permettant ainsi environ 2,2 m entre le chirurgien et le système dans la salle d'opération.

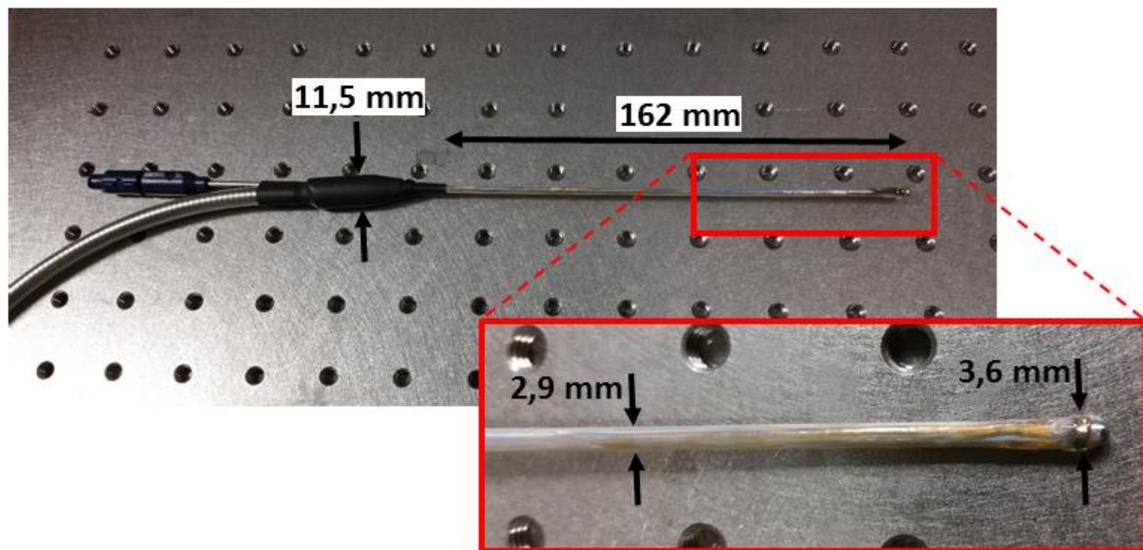


Figure 4-2 : Agrandissement de l'aiguille avec les fibres intégrées et son extrémité où le diamètre est plus grand.

4.2 Caractérisation de l'illumination

Des tests de propagation de la lumière ont été effectués à l'aide d'un goniophotomètre commercial, tel que défini dans la Section 2.3.3. Les résultats sont illustrés aux Figure 4-3 et Figure 4-4. Chaque cartographie représente la propagation de la lumière dans l'air autour de chaque fibre. Ainsi, il est possible de voir si l'illumination ou la détection se fera relativement uniformément. Au centre de chacun des graphiques, le détecteur de photons est aligné verticalement avec la source.

Il se déplace ensuite angulairement jusqu'à 45° en captant l'intensité à chaque angle. Le processus est ainsi réitéré sur 360° afin d'obtenir une cartographie de l'illumination de chacune des fibres dans l'air. Cette cartographie peut ensuite être analysée pour valider ou non l'uniformité de l'illumination.

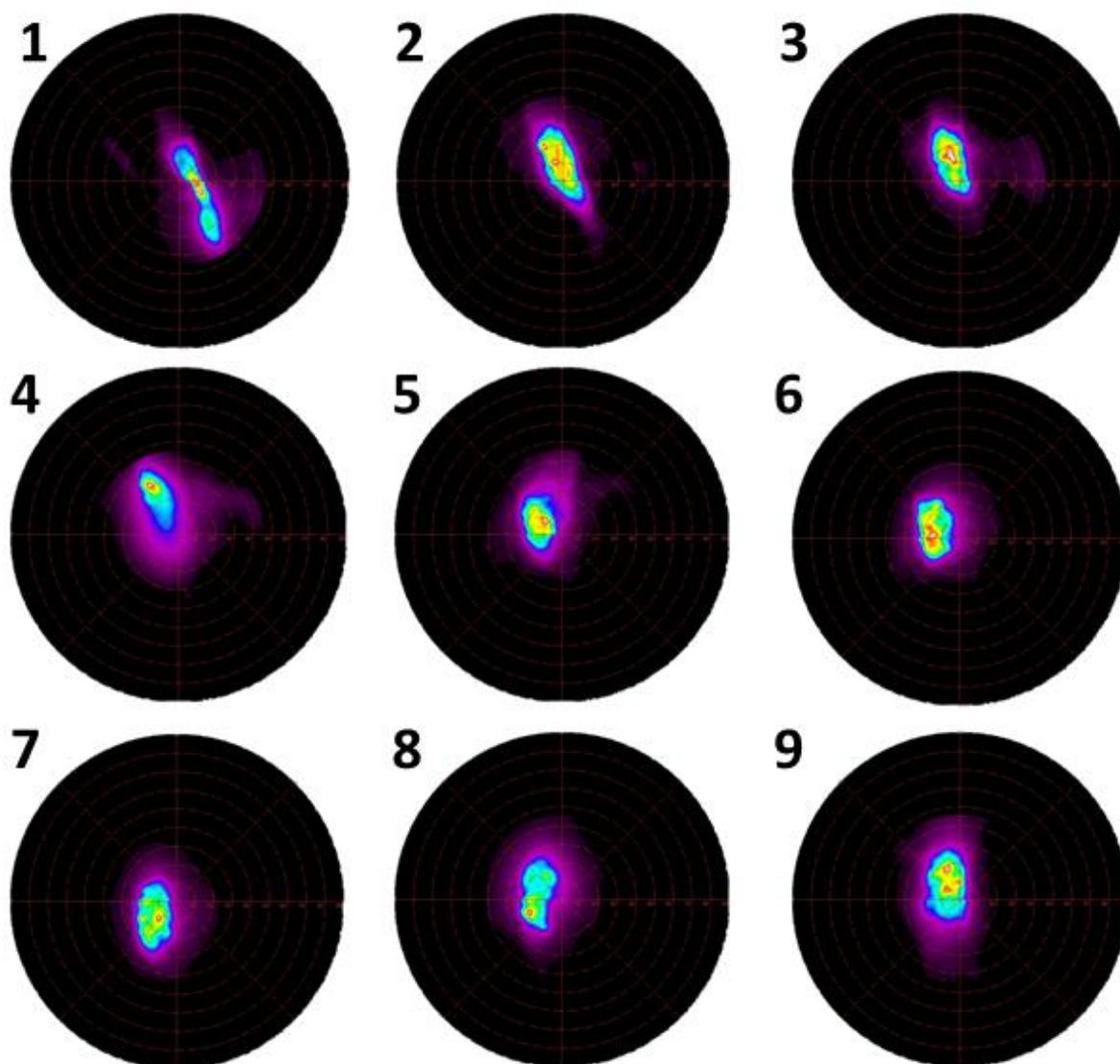


Figure 4-3 : Propagation de la lumière dans l'air pour les fibres 1 à 9 vues de haut. Au centre du graphique, à zéro degré, le capteur est directement au-dessus de la source. Plus on s'éloigne du centre sur le graphique, plus la caméra est placée à angle par rapport à la source, jusqu'à 45° d'angulation. Les données sont acquises pour 360°.

Cette expérience a été effectuée pour toutes les sources ainsi que pour les détecteurs. En effet, observer l'uniformité de la propagation de la lumière à la sortie d'un détecteur est également indicateur de l'uniformité de son volume d'échantillonnage. Il est possible de remarquer sur la Figure 4-3 que les fibres 2 à 9 présentent une illumination relativement uniforme, bien qu'aucune ne soit circulaire. Il en est de même pour les fibres 10 à 18 sur la Figure 4-4. Toutefois, il est évident que l'illumination de la fibre 1 est directionnelle, vu l'étiement visible sur la cartographie.

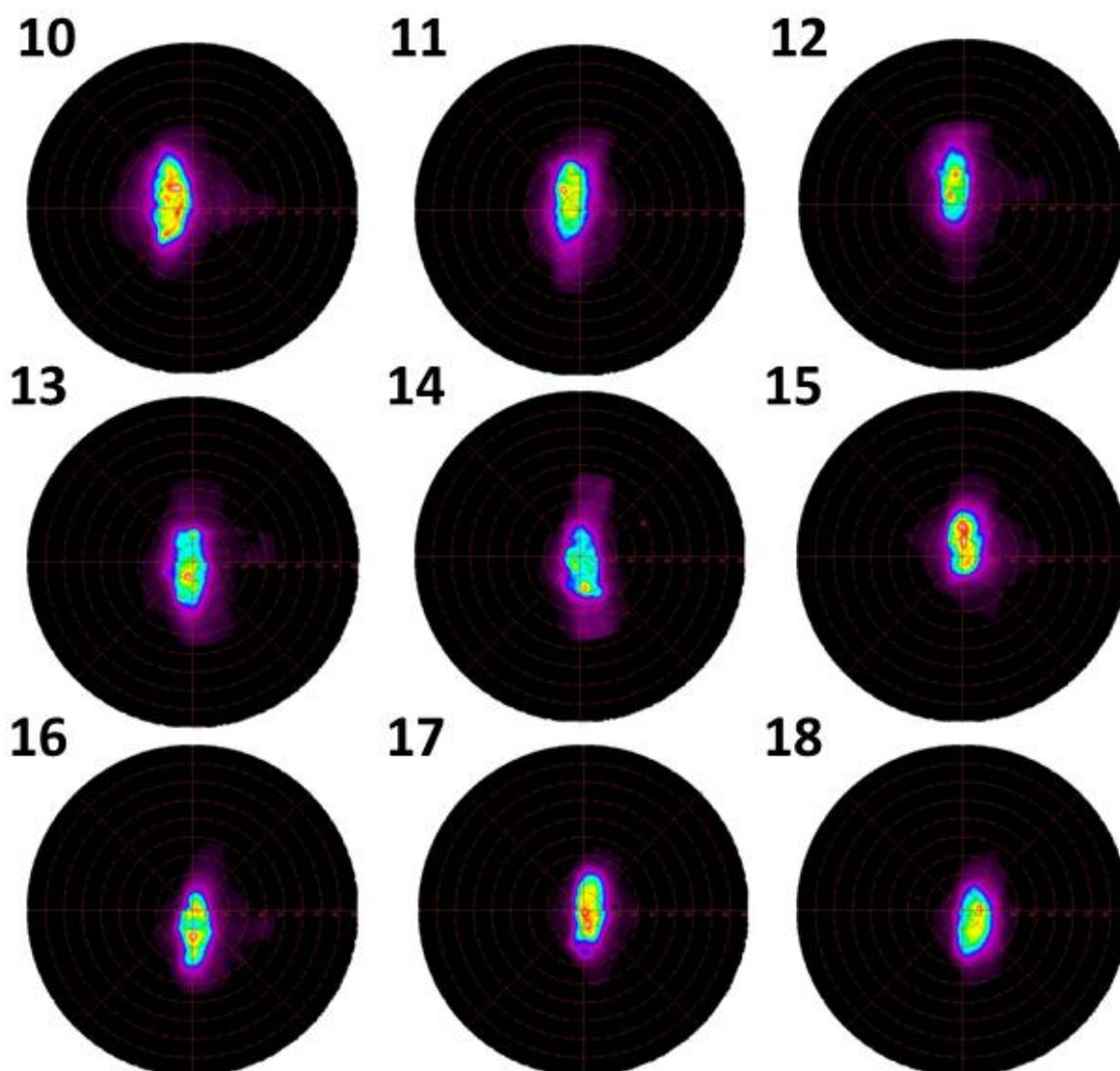


Figure 4-4 : Propagation de la lumière dans l'air pour les fibres 10 à 18. De même que pour les fibres 1 à 9, au centre de chaque cartographie, la caméra est placée au-dessus de la source. Plus on s'éloigne du centre, plus cette caméra est placée à angle par rapport à la verticale.

4.3 Expérience tomographique

Une expérience tomographique a été effectuée avec le prototype d'imagerie intégré afin de vérifier s'il est possible d'obtenir des sinogrammes optiques similaires à ceux obtenus dans l'article du Chapitre 3. Les simulations MC permettant les reconstructions tomographiques n'ont toutefois pas encore été refaites pour la nouvelle géométrie, mais le contraste optique observé sur les sinogrammes démontre indirectement que la reconstruction tomographique est possible à l'aide du prototype intégré.

Le protocole d'acquisitions de données est le même que celui décrit dans l'article du chapitre précédent. Une acquisition homogène réfère à une acquisition prise directement dans l'Intralipide 1%, se rapprochant ainsi du coefficient de diffusion réduit du cerveau à 600 nm de $\mu'_s \cong 1.35 \text{ mm}^{-1}$. Les acquisitions hétérogènes ont été effectuées avec des tiges de carbones de 1 mm de diamètre selon trois configurations distinctes, exactement comme dans l'article : (i) une tige de carbone en contact avec la sonde (Figure 4-5b), (ii) deux tiges de carbones en contact avec la sonde avec un angle d'environ 90° entre elles (Figure 4-5c) et (iii) la même configuration que (ii), mais avec la deuxième tige à une distance de 1 mm la séparant de la sonde (Figure 4-5d). Les temps d'acquisition varient entre 70 ms et 3 s dans le but d'obtenir un signal aussi élevé pour les grandes distances que pour les petites distances entre les sources et les détecteurs. La Figure 4-5a présente un sinogramme optique normalisé pour une acquisition tomographique dans un milieu diffus homogène avec le nouveau prototype d'imagerie. En abscisse, chaque projection est composée de l'illumination avec une des 9 sources (fibres paires 2 à 18 tel qu'illustré à la Figure 2-15) et détectée par tous les détecteurs en ordonnées (fibres impaires 1 à 17 tel qu'illustré à la Figure 2-15). En post-traitement, les données homogènes ont été calibrées en déterminant un gain à appliquer à chaque paire source-détecteur afin d'uniformiser l'intensité pour les mêmes distances. Les acquisitions hétérogènes ont été faites dans le même milieu diffus que l'acquisition homogène, mais avec une ou deux tiges de carbone de 1 mm de diamètre placées vis-à-vis différentes sources. Le gain calculé avec les données homogènes a été appliqué aux données homogènes. Par la suite, la différence entre les données homogènes et hétérogènes a été calculée et normalisée afin d'obtenir les sinogrammes de la Figure 4-5b, c et d.

Les résultats se retrouvant à la Figure 4-5 doivent être comparés à ceux obtenus à l'aide de la sonde tomographique à la Figure 3-4. Il y a des différences qualitatives entre les deux figures puisque le nouveau prototype ne comporte que 9 sources et détecteurs comparativement à 12, ce qui donne l'impression d'avoir des sinogrammes moins bien définis. Il faut toutefois noter que ces 18 fibres totales sont distribuées sur une section de 200° comparativement aux 12 paires de fibres

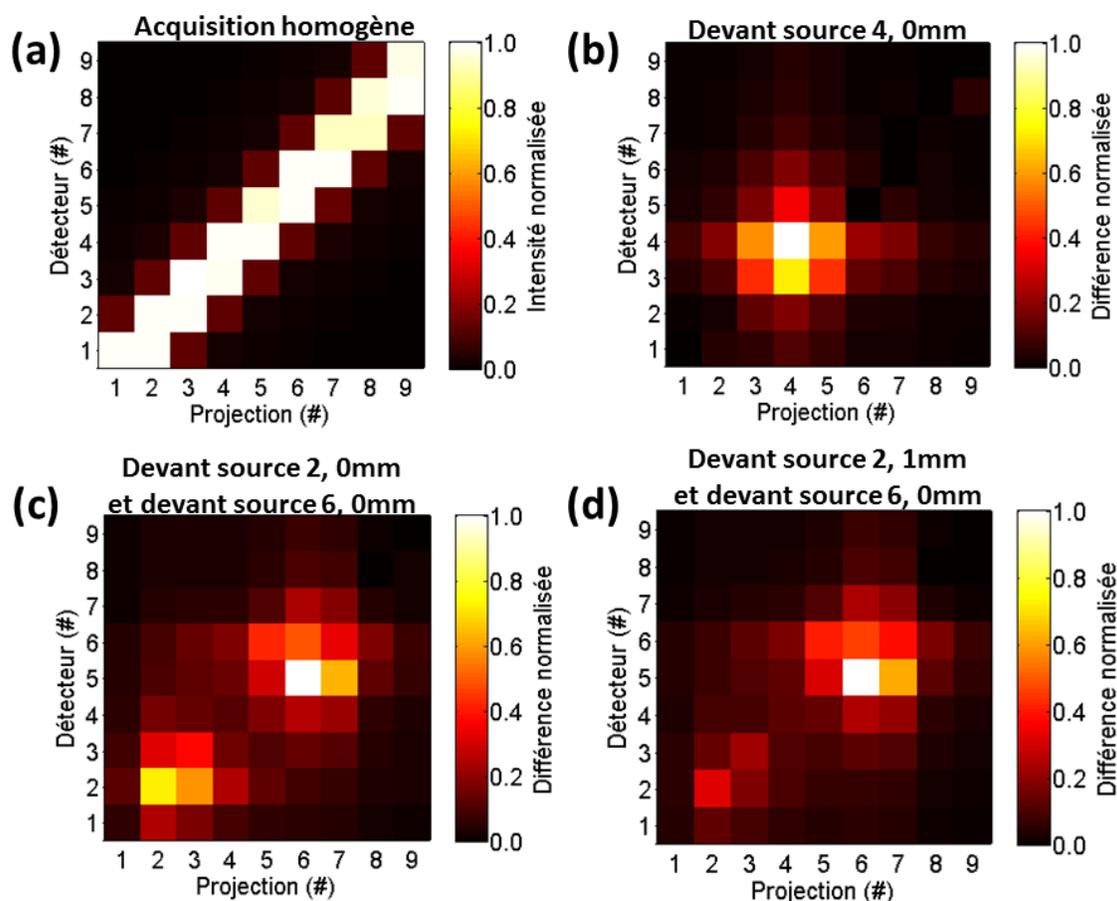


Figure 4-5 : (a) Sinogramme optique normalisé acquis dans un milieu diffus homogène autour de 600 nm (bande spectrale de détection sélectionnée sur le spectromètre) pour chacune des paires source-détecteur. Chaque projection (axe des x) est associée à une source (fibres paires 2 à 18) et plusieurs détecteurs (fibres impaires 1 à 17). (b) Sinogramme optique de la différence normalisée entre une acquisition homogène et une hétérogène pour une tige de carbone de 1mm placée devant la source 4. (c) Différence normalisée pour une tige de carbone de 1mm à 0mm de la source 2 et une tige de 1mm également collée à la source 6. (d) Même configuration qu'en (c), mais la tige devant la source 2 est à 1mm de distance par rapport à la sonde.

qui sont sur une section de 360° . À titre de référence, pour un même nombre de sources et détecteurs, l'ancien prototype couvrirait une section de 270° . Une autre différence notable est l'asymétrie par rapport à la diagonale des nouveaux sinogrammes. Contrairement à la sonde tomographique, les sources et détecteurs du prototype intégré ne sont jamais à une même position angulaire, causant des séries de données qui sont asymétriques par rapport à la diagonale.

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de cette maîtrise était de concevoir et de fabriquer un système d'imagerie intégré à une aiguille de biopsie pour le cancer du cerveau. Le but clinique éventuel est de minimiser les risques associés à cette opération chirurgicale en localisant les vaisseaux sanguins et d'augmenter son rendement en identifiant les cellules tumorales. Ce mémoire se concentre davantage sur la faisabilité de la détection de vaisseaux sanguins avec l'optique diffuse et de l'intégration du système d'imagerie sur l'aiguille de biopsie. Les deux objectifs spécifiques présentés dans l'introduction ont été définis afin d'atteindre cet objectif principal.

En premier lieu, le design optique envisagé a été validé (**Objectif 1**) puisqu'il ne suivait pas la géométrie standard de l'optique diffuse. En effet, il est coutume en TOD d'utiliser une géométrie circulaire interrogeant la région intérieure au cercle formé par les sources et détecteurs (voir section 1.3). Cependant, cela n'était pas possible dans ce cas-ci vu l'intégration sur l'aiguille de biopsie et la nécessité d'interroger vers l'extérieur de la géométrie de détection. Ainsi, afin de répondre au premier objectif, un prototype initial sous forme de sonde tomographique a été réalisé. Cette dernière a été utilisée pour effectuer les premières expériences et vérifier la capacité du design à imager des absorbeurs imitant des vaisseaux sanguins dans un milieu diffus.

Suite à cela, un prototype d'imagerie intégré à une aiguille de biopsie commerciale a été conçu et fabriqué (**Objectif 2**). Malgré l'apparente simplicité du design, plusieurs défis technologiques ont été rencontrés au cours de la fabrication entre autres à cause de la taille limitée que devait avoir l'aiguille finale afin de pouvoir être éventuellement intégrée au travail des neurochirurgiens. Pour valider le bon fonctionnement du prototype construit selon la méthodologie décrite à la section 2.2, plusieurs tests et expériences ont été effectués.

Ce chapitre présente un bref aperçu des principaux résultats, suite à quoi ces derniers seront discutés et analysés en fonction des résultats escomptés, des objectifs et des améliorations possibles du système et du prototype. Finalement, les perspectives futures de ce projet dans le Laboratoire de Radiologie Optique seront discutées.

5.1 Synthèse des principaux résultats

5.1.1 Preuve de concept pour la détection de vaisseaux sanguins

L'article apparaissant au Chapitre 3 présente une preuve de concept pour la détection et la reconstruction du contraste optique associé à des absorbeurs imitant des vaisseaux sanguins. Pour y arriver, la sonde tomographique a été utilisée. L'imagerie a été effectuée dans un fantôme biologique composé d'un milieu diffus (Intralipide 1%) comprenant des absorbeurs de lumière (tiges de carbones), permettant d'imiter les propriétés optiques du cerveau. Les expériences effectuées dans le cadre de cet article ont permis de démontrer que le design optique est apte à détecter au moins une inclusion absorbante, répondant ainsi au premier objectif de ce mémoire.

Premièrement, pour toutes les acquisitions de cette expérience la différence observée entre les acquisitions homogènes et hétérogènes était toujours d'au moins de 5%. Ceci indique qu'il était possible de détecter au moins une des inclusions dans tous les cas présentés dans l'article. Ce seuil de 5% avait préalablement été déterminé par un collègue comme étant le bruit maximal du système bien que des études subséquentes ont démontré que des niveaux de bruit de l'ordre de 1% peuvent être atteints simplement en utilisant des temps d'intégration plus élevés. Deuxièmement, cet article démontre à la Figure 3-4 qu'il est également possible de détecter et localiser de manière fiable un ou deux absorbeurs de lumières. Lorsqu'il y a deux tiges de carbone situées à une même distance, l'intensité relative de chacune est similaire. Lorsqu'une des deux est éloignée de la sonde, cette dernière est tout autant détectée que l'autre, en ayant toutefois une intensité moindre. Il est à noter que la méthode de reconstruction de cet article est limitée de sorte qu'elle n'est pas sensible en profondeur. Elle ne fera donc pas la différence entre une tige de carbone de grande taille situé à quelques millimètres de la sonde et une tige de carbone de petite taille située tout près de la source. Plus de détails sur les limites de détection, en termes de tailles et distances des absorbeurs de lumières, se trouvent dans l'article soumis pour publication dans *Biomedical Optics Express* [78].

Les sinogrammes optiques associés à deux inclusions (Figure 3-4c et e) sont beaucoup plus difficiles à interpréter que lorsqu'il n'y a qu'une seule inclusion. La méthode de reconstruction, bien qu'elle ne soit pas optimale, est tout de même essentielle pour bien distinguer les deux inclusions. De plus, les temps d'acquisition avec ce prototype varient entre 18 ms et 5 s dépendamment de la distance entre une source et un détecteur. Pour une acquisition tomographique

complète, le temps d'attente peut donc aller jusqu'à 10 minutes dans certains cas, ce qui est inacceptable pour une application en salle d'opération. Ainsi, plusieurs améliorations possibles, discutées à la section 5.2.1, seraient nécessaires pour accélérer le processus.

5.1.2 Performances du prototype intégré

Le Chapitre 4 décrit le prototype intégré et les divers tests qui ont été effectués pour valider son bon fonctionnement, répondant ainsi au second objectif spécifique de ce mémoire. Tout d'abord, les dimensions finales du prototype ont été prises afin d'évaluer si son intégration en salle d'opération est réaliste. Le diamètre final de l'aiguille était de loin la mesure la plus importante. Sur presque toute sa longueur, la canule externe de l'aiguille fait environ 2,9 mm ce qui est sous la barre des 3 mm visés. Toutefois, certaines manipulations plus difficiles ont augmenté le diamètre externe à 3,6 mm à son extrémité. Ainsi, il a été possible d'intégrer un système d'imagerie sur une aiguille de biopsie du cerveau, mais les limites imposées de tailles n'ont pas été respectées. En modifiant le protocole de fabrication, il serait cependant possible de maintenir le diamètre sous les 3 mm, comme il a été fait pour la majeure partie de l'aiguille.

Les tests sur le goniophotomètre ont permis de vérifier l'uniformité de l'illumination ou la détection pour chacune des fibres. En règle général, l'illumination est sensiblement homogène, bien que non circulaire, pour toutes les fibres, mis à part pour la 1. Le fait que toutes les sources présentent une cartographique plutôt ellipsoïde est probablement dû à la présence de colle optique entre les fibres et le miroir. L'imagerie avec le goniophotomètre s'est fait à la sortie de la colle optique, impliquant que la lumière a déjà commencé sa propagation dans l'espace, sans être guidée par une fibre. D'autre part, le problème d'homogénéité de la fibre 1 peut être causé par un polissage non uniforme à l'extrémité du tube métallique ou bien par la bordure de la gaine de téflon qui aurait mal été dégagée. Il est également possible qu'une non-uniformité de la colle optique près de la fenêtre d'échantillonnage, donc près de la fibre 1, ait créé un effet de bord qui explique la dispersion de la lumière sortante. Ces différences en homogénéités sont toutefois compensées dans le traitement des données par l'application d'un gain en fonction de l'intensité relative des sources et des détecteurs. Ce gain, calculé à partir de données homogènes, permet de limiter les différences entre toutes les paires ayant une même distance entre leur source et leur détecteur.

Finalement, des acquisitions tomographiques ont été effectuées avec le nouveau prototype afin de tester sa capacité à localiser un absorbeur de lumière et de comparer ses performances avec

la sonde tomographique. Des acquisitions suivant des configurations similaires à celles de l'article ont été réalisées. Dans le premier cas, une tige de carbone de 1mm a été placée devant la source 4 (fibre 8). Il est possible de voir sur la Figure 4-5b que la tige de carbone peut être effectivement localisée au bon endroit. La Figure 4-5c présente une acquisition avec deux tiges de carbone de 1 mm collées à deux différentes sources, la 2 et la 6. Alors que la Figure 4-5d montre la même configuration, mais avec la tige devant la source 2 éloignée de 1mm. Il est possible de remarquer que cet éloignement cause une diminution en intensité devant la source 2, indiquant bel et bien un éloignement de l'inclusion absorbante. En comparant les sinogrammes de la sonde tomographique avec ceux du prototype intégré, on remarque que les deux inclusions sont plus facilement discernables pour cette dernière. Toutefois, ce problème est réglé dès lors qu'une reconstruction est faite. Malheureusement, la reconstruction complète telle que montrée dans le Chapitre 3 n'a pas été faite puisqu'il aurait été nécessaire de refaire toutes les simulations Monte Carlo pour la nouvelle géométrie du prototype intégré. Cela sera cependant fait dans les étapes suivantes de ce projet.

5.2 Limitations et améliorations possibles du système

Ce mémoire a permis de démontrer qu'il est possible d'intégrer des fibres optiques sur l'extérieur d'une aiguille de biopsie et d'utiliser l'optique diffuse selon une nouvelle configuration pour détecter les vaisseaux sanguins. Toutefois, cette maîtrise ayant eu pour objectif la preuve de concept, plusieurs processus peuvent encore être améliorés afin d'être optimisés et éventuellement rendre l'outil prêt pour la salle opératoire. Certains d'entre eux sont discutés dans cette section.

5.2.1 Montage expérimental, acquisitions tomographiques et méthodes de reconstruction

Le montage expérimental, bien que fonctionnel, n'est pas optimal en termes de pertes lumineuses, de bruit et de temps d'acquisition. D'une part, l'utilisation de deux multiplexeurs pour sélectionner les sources et les détecteurs entraîne des délais et des pertes importantes. En effet, le multiplexeur utilisé (MPM-2000, Ocean Optics) peut avoir des pertes allant jusqu'à 40%, selon les spécifications de la compagnie. Ainsi, ces pertes s'accumulent doublement dans le montage actuel. De plus, le fait que les multiplexeurs utilisent un moteur pour changer de port, c'est-à-dire pour sélectionner séquentiellement la source et le détecteur à utiliser, entraîne des délais d'attente

additionnels. Afin de limiter ces problèmes, il serait avantageux d'utiliser un spectromètre ayant plusieurs ports permettant l'acquisition simultanée de tous les spectres des détecteurs, rendant obsolète l'utilisation du second multiplexeur. D'autre part, puisque les temps d'acquisition sont assez élevés (pouvant aller jusqu'à 10 minutes pour un ensemble de données complet), les expériences peuvent prendre plusieurs heures. De ce fait, on induit un bruit dans nos signaux qui est créé par la dérive optique de la sortie lumineuse de la source utilisée. Ainsi, trouver une méthode pour minimiser le temps d'acquisition pour les expériences (tout en gardant un bon ratio signal sur bruit) aiderait également à réduire ce type de bruit. Finalement, il serait intéressant d'analyser la pertinence des acquisitions faites pour les sources et détecteurs les plus éloignés. En inspectant les données homogènes, il est évident qu'il y a plus d'informations dans les détecteurs les plus près de la source et il serait possible d'éliminer les détecteurs les plus éloignés dans le but d'accélérer les acquisitions tomographiques.

La méthode de reconstruction présentée au Chapitre 3 n'a pas été développée dans le cadre de cette maîtrise, mais a tout de même été utilisée pour démontrer certains résultats. Bien que cette dernière soit très utile pour visualiser la position angulaire de l'inclusion par rapport à la sonde, elle ne donne aucune information quant à la taille ni à la position radiale de l'inclusion. Ainsi, il serait intéressant d'améliorer l'algorithme afin de développer une méthode résolue en profondeur, permettant ainsi de donner la distance entre les vaisseaux sanguins et la sonde. Une autre amélioration qui serait pertinente serait de pouvoir donner une indication de la concentration d'hémoglobine. Une méthode de reconstruction est en cours de développement au LRO afin d'apporter ces améliorations en utilisant l'information multispectrale des données acquises.

5.2.2 Fabrication du prototype intégré

La fabrication du prototype intégré fut un processus long, requérant beaucoup de minutie et comportant plusieurs étapes délicates. Il n'est donc pas surprenant que ce processus puisse être amélioré afin de minimiser les difficultés et perfectionner le résultat final. Lors de la première partie de la fabrication, soit l'assemblage et le polissage des fibres sur le tube de carbone (Section 2.2.1), les fibres étaient assez difficiles à placer sur le tube. En effet, malgré le montage vertical et le design serré qui empêchait la création d'espaces entre les fibres, ces dernières avaient une tendance à bouger et se mélanger. De plus, cette technique fonctionnerait beaucoup mieux pour un cercle complet plutôt que sur une section de cercle. Les fibres aux extrémités (1 et 18 sur la Figure

2-15) avaient tendance à se positionner au mauvais endroit, soit n'étant plus sur le tube métallique, soit en se superposant aux fibres adjacentes (2 et 17 sur la Figure 2-15). Ainsi, cette partie de la fabrication a tout de même bien fonctionné pour un premier prototype, mais ne serait pas envisageable pour un système commercial. En effet, cette étape doit être effectuée selon un processus très long et méticuleux pouvant apporter des variations importantes sur la géométrie de la sonde. D'autre part, suite à l'assemblage des fibres sur le tube métallique, il a fallu les polir. Ceci s'est fait manuellement, sans l'aide d'un disque à polissage. Cette étape étant cruciale à l'uniformité de la lumière sortante de chaque source, il serait donc important de développer un processus plus fiable. Il serait possible de fabriquer un disque à polissage adapté à cette sonde pour un polissage manuel plus uniforme ou bien de concevoir un support pour polir le prototype à l'aide d'une machine similaire à celle utilisée pour les connecteurs. Lors de la deuxième grande étape de fabrication, les fibres et l'aiguille ont été recouvertes d'une gaine thermorétractable et biocompatible de polytétrafluoroéthylène. Cette gaine étant très peu propice à l'adhésion, deux traitements de surface ont dû être effectués avant de pouvoir l'utiliser sur le prototype. Ces traitements ont aidé à activer la surface et ont permis de pouvoir coller cette gaine sur le prototype. Idéalement, un autre matériau biocompatible ne nécessitant pas ces étapes superflues devrait être trouvé pour protéger les fibres. Il serait par exemple approprié de fabriquer à la place une canule métallique avec des petits trous à l'intérieur de tout son long pouvant accueillir les fibres et s'emboitant parfaitement sur la canule externe de l'aiguille, permettant aussi de mieux contrôler le diamètre final du prototype. D'autre part, le miroir a initialement posé problème quant à la méthode de fabrication. Ce processus de fabrication a toutefois déjà été optimisé en usinant une pièce sur mesure pour pouvoir immobiliser la pièce en aluminium lors de la confection du miroir sur le tour numérique. Toutes les autres étapes de fabrication relevaient de méthodes relativement standards et n'ont pas posé de grands défis technologiques. Toutefois, au final, les tubes flexibles en métal utilisés pour protéger les fibres sont un peu lourds et risqueraient peut-être d'obstruer les mouvements du chirurgien. Pour remédier à la situation, des tubes plus minces ou en plastique seront à envisager pour un prochain prototype. En bref, la méthodologie de fabrication du prototype intégré fut une bonne première itération fonctionnelle, mais requiert encore plusieurs modifications avant de pouvoir transférer cette technologie à l'industrie. Il serait d'ailleurs intéressant d'implémenter de meilleures étapes de vérification entre chaque étape de fabrication afin d'éviter de poursuivre si le prototype est déjà compromis. Par exemple, si la propagation de la lumière ne

se fait pas adéquatement après l'étape de polissage, cette dernière pourrait être réitérée ou bien le prototype recommencé.

Lorsque le processus de fabrication aura été amélioré et optimisé, il sera alors possible de produire ce prototype d'imagerie à moindre coût. Présentement, les frais les plus élevés de la fabrication sont liés à l'achat de l'aiguille de biopsie (~1000 \$) alors que le coût total pour le reste des composantes est d'environ 1500\$. Le processus de fabrication optimisé sera beaucoup moins coûteux puisque le temps accordé à ce dernier pourrait passer d'environ deux semaines à moins d'une journée par prototype. Ainsi, il est réaliste de penser que ce système pourrait être commercialisable.

5.2.3 Intégration en salle opératoire

Le prototype intégré final présenté dans ce mémoire comporte également quelques lacunes, bien qu'il fonctionne bien et soit facilement manipulable. Comme présenté dans les résultats, son extrémité distale, près de la fenêtre d'échantillonnage, est plus large que l'épaisseur visée de 3mm. De plus, les traitements de surface effectués sur la gaine thermorétractable pourraient avoir affecté la biocompatibilité de celle-ci. Ainsi, pour ces deux raisons, il est possible que le prototype actuel augmente les risques lors de la chirurgie. Il faudrait donc, tel que mentionné ci-haut, revoir ces deux procédés en plus d'ajouter des étapes permettant de valider la biocompatibilité de l'outil. De plus, les fibres du prototype intégré font en moyenne 2,47m de longueur (incluant les tubes séparés et commun). Idéalement, pour être certain de ne pas envahir le champ opératoire stérile, il serait préférable de les allonger jusqu'à environ 3m. De ces 3m, environ 2,5m devraient être le tube commun pour minimiser l'encombrement du système. Le tube commun n'était pas très flexible, il peut rendre la manipulation de l'aiguille un peu moins fluide. Il serait préférable de le modifier pour une taille moindre et plus flexible pour les prochains prototypes. Finalement, l'aiguille de biopsie commerciale actuelle n'est pas conçue pour être réutilisable et la biocompatibilité du prototype n'a pas été testée, ce qui devra être considéré lors des prochaines itérations du prototype.

Si toutes ces modifications sont apportées, et que le prototype peut être amené en salle d'opération, certains ajustements devront être apportés à la procédure chirurgicale et aux instruments utilisés. Premièrement, un programme permettant de contrôler automatiquement le système d'acquisition devra être conçu afin d'éliminer la nécessité d'utiliser LabView et de devoir choisir les temps d'acquisitions manuellement. D'autre part, tel que mentionné précédemment, le

montage pour l'utilisation de l'aiguille de biopsie devra être modifié. Si le cadre stéréotaxique est utilisé, la manche qui tient l'aiguille devra être agrandie pour accommoder le nouveau diamètre. Si c'est une procédure sans cadre, il faut s'assurer d'ajouter boules réfléchissantes pour le positionnement et localisation de l'aiguille dans l'espace. De plus, il serait idéal d'ajouter une pièce qui permettrait de contrôler exactement la rotation nécessaire de 180°. Soit un stage de rotation gradué ou bien une pièce rotative avec un butoir pour permettre seulement les demi-rotations. D'autre part, les aiguilles de biopsies traditionnelles sont jetables alors que ce prototype aurait besoin d'être stérilisable. Toutefois, ceci n'est pas un requis pour l'aiguille entière. Seulement la canule externe a besoin d'être réutilisable alors que la canule interne pourrait être jetable.

5.3 Perspectives futures

Les deux objectifs spécifiques de ce mémoire ont été atteints, mais plusieurs étapes sont encore nécessaires entre la fin de cette maîtrise et l'introduction de ce système dans la salle d'opération. Les prochaines étapes importantes avec le prototype intégré seraient d'évaluer sa sensibilité aux inclusions absorbantes tel qu'il a été fait avec la sonde tomographique en plus de développer les algorithmes Monte Carlo pour la reconstruction. De plus, un nouvel algorithme de reconstruction basé sur les données spectrales est en cours de développement afin d'être sensible en profondeur. Afin d'évaluer adéquatement le bon fonctionnement du prototype intégré, des nouveaux tests seront effectués avec le prototype intégré. Ces tests se feront *in vivo* avec des modèles porcins afin de valider le prototype dans des conditions opératoires. De plus, la bonne détection des vaisseaux sanguins sera validée grâce à un appareil d'angiographie 3D. Finalement, les tests effectués avec le prototype intégré pourront également guider la fabrication d'un nouveau prototype.

Outre les améliorations possibles mentionnées dans la section précédente, il serait pertinent d'intégrer également une méthode de détection des cellules cancéreuses. Cela permettrait d'aider à répondre à la deuxième problématique liée aux biopsies du cerveau, c'est-à-dire les risques de mauvais diagnostic. Le prototype intégré actuel serait d'ailleurs déjà apte à détecter de la fluorescence, moyennant l'ajout des composantes nécessaires. Plusieurs études ont montré qu'il est possible d'utiliser la fluorescence de la PpIX pour la détection de gliomes de haut grade [65], [67], [75]. Ainsi, le système actuel pourrait être modifié pour pouvoir imager la fluorescence. Une autre option serait de créer un prototype permettant de faire de la spectroscopie Raman, en plus de

la TOD. La spectroscopie Raman est une méthode d'imagerie qui a fait ses preuves en termes de détection de cellules cancéreuses [72], mais qui est plus complexe à intégrer à l'aiguille de biopsie puisqu'elle se base sur un signal extrêmement faible et complexe à imager. Finalement, il existe une autre source potentielle associée aux risques d'hémorragie liés aux biopsies du cerveau qui n'a pas été mentionnée dans ce mémoire. Il y a plusieurs spéculations sur le fait que l'insertion de l'aiguille dans le cerveau peut également causer la rupture de vaisseaux sanguins. À l'instar de la détection de cellules cancéreuses, cette autre source potentielle d'hémorragie est un problème clinique indépendant de celui traité dans ce texte mais qui serait intéressant d'adresser dans le cadre de projets futurs et, si possible, d'intégrer à ce système d'imagerie.

CONCLUSION

Le projet présenté dans ce mémoire avait pour objectif principal d'intégrer un système d'imagerie sur une aiguille de biopsie pour le cancer du cerveau afin de réduire les risques liés à cette procédure. Afin d'y parvenir, deux objectifs spécifiques ont été identifiés et atteints. Premièrement, une nouvelle géométrie de tomographie optique diffuse a été testée dans le but de détecter des inclusions absorbantes. Cette géométrie circulaire utilise l'optique diffuse pour interroger le tissu extérieur au cercle formé par les optodes, contrairement à la géométrie standard qui interroge le tissu intérieur. Ce design a été testé à l'aide d'une sonde tomographique et d'un fantôme biologique imitant les propriétés optiques du cerveau. Des tiges de carbone ont été utilisées comme inclusions absorbantes afin de simuler les vaisseaux sanguins. La sonde tomographique a prouvé être capable de détecter deux inclusions, même si une d'entre elles est située plus loin que l'autre. L'étude de sensibilité a également montré que cette sonde peut détecter les inclusions $>300 \mu\text{m}$ à $\sim 2 \text{ mm}$ du centre de la sonde [78]. Pour répondre au deuxième objectif, une méthode de fabrication pour le prototype d'imagerie a été développée. Celle-ci a été élaborée afin de pouvoir intégrer le plus grand nombre de fibres possible sur l'espace disponible derrière la fenêtre. Il a finalement été possible d'intégrer 18 fibres sur ces 200° . Sur ces 18 fibres, 9 sont utilisées comme sources (fibres paires) et 9 comme détecteurs (fibres impaires). La sonde finale fait en moyenne 2,9 mm de diamètre sur sa longueur, mis à part à son extrémité où elle fait 3,6 mm.

Les tests avec le prototype intégré ont permis non seulement de valider son bon fonctionnement tel qu'il avait été fait avec la sonde tomographique, mais également d'évaluer les failles dans le processus de fabrication. Les prochaines étapes pour ce système impliquent des tests *in vivo* avec des modèles porcins qui serviront à valider le bon fonctionnement de la méthode de reconstruction et du prototype en salle opératoire. D'ailleurs, un nouvel algorithme de reconstruction sensible en profondeur est en cours de développement. Finalement, une nouvelle sonde intégrée plus solide et uniforme sera créée en améliorant le processus de fabrication développé lors de cette maîtrise.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. B. Newton MD, “Biopsy, brain,” in *The 5-Minute Neurology Consult*, J. Lynn, J. B. Newton, and A. D. Rae-Grant, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, 2012, p. 464.
- [2] I. M. Germano and S. Kondo, “Image-Guided Brain Tumor Resection,” in *Advanced Techniques in Image-Guided Brain and Spine Surgery*, I. M. Germano, Ed. Thieme Medical Publishers, 2011, p. 248.
- [3] R. Dammers, J. W. Schouten, I. K. Haitsma, A. J. P. E. Vincent, J. M. Kros, and C. M. F. Dirven, “Towards improving the safety and diagnostic yield of stereotactic biopsy in a single centre.,” *Acta Neurochir. (Wien).*, vol. 152, no. 11, pp. 1915–21, Nov. 2010.
- [4] S. Eibach, L. Weise, M. Setzer, V. Seifert, and C. Senft, “Intraoperative bleeding in stereotactic biopsies and its implication on postoperative management: Can we predict CT findings?,” *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 92, no. 2, pp. 80–85, 2014.
- [5] A. O. Heper, E. Erden, A. Savas, K. Ceyhan, I. Erden, S. Akyar, and Y. Kanpolat, “An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: A prospective clinicopathologic study,” *Surg. Neurol.*, vol. 64, no. SUPPL. 2, 2005.
- [6] N. L. Dorward, T. S. Paleologos, O. Alberti, and D. G. T. Thomas, “The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy.,” *Br. J. Neurosurg.*, vol. 16, no. 2, pp. 110–118, 2002.
- [7] M. Field, T. F. Witham, J. C. Flickinger, D. Kondziolka, and L. D. Lunsford, “Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy.,” *J. Neurosurg.*, vol. 94, no. 4, pp. 545–51, Apr. 2001.
- [8] A. Gibson and H. Dehghani, “Diffuse optical imaging.,” *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 367, no. 1900, pp. 3055–3072, 2009.
- [9] A. Goyette, J. Pichette, M. Tremblay, A. Laurence, M. Jermyn, K. D. Paulsen, D. W. Roberts, K. Petrecca, B. C. Wilson, and F. Leblond, “Sub-diffuse interstitial optical tomography to improve the safety of brain needle biopsies : a proof-of-concept study,” *Opt. Lett.*, vol. 40, no. 2, pp. 170–173, 2015.
- [10] “Statistique canadiennes sur le cancer 2015,” *Comité consultatif de la Société canadienne du cancer*, 2015. [Online]. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=qc>.
- [11] L. M. DeAngelis, “Brain Tumors,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 2, pp. 114–123, 2001.
- [12] W. Stummer, H. J. Reulen, T. Meinel, U. Pichlmeier, W. Schumacher, J. C. Tonn, V. Rohde, F. Oettel, B. Turowski, C. Woiciechowsky, K. Franz, T. Pietsch, F. Oettel, A.

- Brune, W. Lanksch, C. Woiciechowsky, M. Brock, J. Vesper, J. C. Tonn, C. Goetz, J. M. Gilsbach, L. Mayfrank, M. F. Oertel, V. Seifert, K. Franz, A. J. W. Bink, G. Schackert, T. Pinzer, W. Hassler, A. Bani, H. J. Meisel, B. C. Kern, H. M. Mehdorn, A. Nabavi, A. Brawanski, O. W. Ullrich, D. K. Böker, M. Winking, F. Weber, U. Langenbach, M. Westphal, U. Kähler, H. Arnold, U. Knopp, T. Grumme, T. Stretz, D. Stolke, H. Wiedemayer, B. Turowski, T. Pietsch, O. D. Wiestler, H. J. Reulen, and W. Stummer, "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias," *Neurosurgery*, vol. 62, no. 3, pp. 564–574, 2008.
- [13] D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvett, B. W. Scheithauer, and P. Kleihues, "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system," *Acta Neuropathol.*, vol. 114, no. 2, pp. 97–109, 2007.
- [14] E. N. Marieb, *Anatomie et physiologie humaines*, 3e ed. ERPI, 2005.
- [15] I. Khurana, *Essentials of Medical Physiology*. Elsevier India, 2008.
- [16] D. Hanahan and R. a. Weinberg, "Hallmarks of cancer: The next generation," *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011.
- [17] E. Pérez-Herrero and A. Fernández-Medarde, "Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 93, pp. 52–79, 2015.
- [18] P. Carmeliet and R. K. Jain, "Angiogenesis in cancer and other diseases.," *Nature*, vol. 407, no. 6801, pp. 249–257, 2000.
- [19] I. Nissilä, T. Noponen, J. Heino, T. Kajava, and T. Katila, "Diffuse optical imaging," in *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*, Springer US, 2005, pp. 77–129.
- [20] a P. Gibson, J. C. Hebden, and S. R. Arridge, "Recent advances in diffuse optical imaging.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 4, pp. R1–R43, 2005.
- [21] C. Boudoux, "GBM8802 Biophotonique : Notes de cours," *notes de cours pour GBM8802 Biophotonique*. Génie Physique, École Polytechnique de Montréal, 2012.
- [22] a H. Hielscher, a Y. Bluestone, G. S. Abdoulaev, a D. Klose, J. Lasker, M. Stewart, U. Netz, and J. Beuthan, "Near-infrared diffuse optical tomography.," *Dis. Markers*, vol. 18, no. 5–6, pp. 313–337, 2002.
- [23] A. H. Hielscher, "Optical tomographic imaging of small animals," *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 16, no. 1 SPEC. ISS., pp. 79–88, 2005.
- [24] S. J. Madsen and B. C. Wilson, *Optical Methods and Instrumentation in Brain Imaging and Therapy*. New York, NY: Springer New York, 2013.

- [25] R. Weissleder, "A clearer vision for in vivo imaging," *Nat. Biotechnol.*, vol. 19, no. April, pp. 316–317, 2001.
- [26] D. a. Boas, D. H. Brooks, E. L. Miller, C. a. Dimarzio, M. Kilmer, R. J. Gaudette, and Q. Zhang, "Imaging the body with diffuse optical tomography," *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 18, no. 6, pp. 57–75, 2001.
- [27] D. Jakovels, J. Spigulis, and I. Saknite, "Multi-spectral mapping of in vivo skin hemoglobin and melanin," *SPIE Proc.*, vol. 7715, p. 77152Z–77152Z, 2010.
- [28] T. O. McBride, B. W. Pogue, S. Poplack, S. Soho, W. a Wells, S. Jiang, U. L. Osterberg, and K. D. Paulsen, "Multispectral near-infrared tomography: a case study in compensating for water and lipid content in hemoglobin imaging of the breast.," *J. Biomed. Opt.*, vol. 7, no. 1, pp. 72–79, 2002.
- [29] M. A. O’Leary, "Imaging with diffuse photon density waves," University of Pennsylvania, 1996.
- [30] a a Sari, M. Mobinizadeh, and M. Azadbakht, "A systematic review of the effects of diffuse optical imaging in breast diseases," *Iran. J. Cancer Prev.*, vol. 6, no. 1, pp. 44–51, 2013.
- [31] S. Fantini and A. Sassaroli, "Near-Infrared Optical Mammography for Breast Cancer Detection with Intrinsic Contrast," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 40, no. 2, pp. 398–407, 2013.
- [32] H. Zhang, D. Qin, Z. Yang, K. Wang, F. Sun, B. Li, and G. Cui, "Comparison of diffuse optical tomography, ultrasound elastography and mammography in the diagnosis of breast tumors," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 40, no. 1, pp. 1–10, 2014.
- [33] R. Choe and T. Durduran, "Diffuse Optical Monitoring of the Neoadjuvant Breast Cancer Therapy.," *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, vol. 18, no. 4, pp. 1367–1386, 2012.
- [34] W. Zhi, X. Gu, J. Qin, P. Yin, X. Sheng, S. P. Gao, and Q. Li, "Solid Breast Lesions: Clinical Experience with US-guided Diffuse Optical Tomography Combined with Conventional US," *Radiology*, vol. 265, no. 2, pp. 371–378, 2012.
- [35] J. P. Van Houten, D. A. Benaron, S. Spilman, and D. K. Stevenson, "Imaging brain injury using time-resolved near infrared light scanning," *Pediatr Res*, vol. 39, no. 3, pp. 470–476, 1996.
- [36] H. Singh, R. J. Cooper, C. Wai Lee, L. Dempsey, A. Edwards, S. Brigadoi, D. Airantzis, N. Everdell, A. Michell, D. Holder, J. C. Hebden, and T. Austin, "Mapping cortical haemodynamics during neonatal seizures using diffuse optical tomography: A case study," *NeuroImage Clin.*, vol. 5, pp. 256–265, 2014.

- [37] H. Dehghani, B. R. White, B. W. Zeff, A. Tizzard, and J. P. Culver, "Depth sensitivity and image reconstruction analysis of dense imaging arrays for mapping brain function with diffuse optical tomography.," *Appl. Opt.*, vol. 48, no. 10, pp. D137–D143, 2009.
- [38] A. T. Eggebrecht, S. L. Ferradal, A. Robichaux-Viehoever, M. S. Hassanpour, H. Dehghani, A. Z. Snyder, T. Hershey, and J. P. Culver, "Mapping distributed brain function and networks with diffuse optical tomography," *Nat. Photonics*, vol. 8, no. 6, pp. 448–454, 2014.
- [39] S. L. Jacques and B. W. Pogue, "Tutorial on diffuse light transport.," *J. Biomed. Opt.*, vol. 13, no. 4, p. 041302, 2013.
- [40] J. C. Schotland, J. C. Haselgrove, and J. S. Leigh, "Photon hitting density.," *Appl. Opt.*, vol. 32, no. 4, pp. 448–453, 1993.
- [41] J. Chang, H. L. Graber, and R. L. Barbour, "Image reconstruction of dense scattering media from cw sources using constrained CGD and a matrix rescaling technique," 1995, vol. 2389, pp. 682–691.
- [42] M. A. O'Leary, D. A. Boas, B. Chance, and A. G. Yodh, "Experimental images of heterogeneous turbid media by frequency-domain diffusing-photon tomography.," *Opt. Lett.*, vol. 20, no. 5, pp. 426–428, 1995.
- [43] S. R. Arridge, P. van der Zee, M. Cope, and D. T. Delpy, "Reconstruction methods for infrared absorption imaging," 1991, vol. 1431, pp. 204–215.
- [44] D. A. Boas, M. A. O'Leary, B. Chance, and A. G. Yodh, "Detection and characterization of optical inhomogeneities with diffuse photon density waves: a signal-to-noise analysis.," *Appl. Opt.*, vol. 36, no. 1, pp. 75–92, 1997.
- [45] S. Fantini, M. A. Franceschini, S. A. Walker, J. S. Maier, and E. Gratton, "Photon path distributions in turbid media: applications for imaging," *Internal*, pp. 340–349, 1995.
- [46] A. Lev and B. G. Sfez, "Direct, noninvasive detection of photon density in turbid media.," *Opt. Lett.*, vol. 27, no. 7, pp. 473–475, 2002.
- [47] E. Granot, A. Lev, Z. Kotler, B. G. Sfez, and H. Taitelbaum, "Detection of inhomogeneities with ultrasound tagging of light.," *J. Opt. Soc. Am. A. Opt. Image Sci. Vis.*, vol. 18, no. 8, pp. 1962–1967, 2001.
- [48] A. Sassaroli, A. Pifferi, D. Contini, A. Torricelli, L. Spinelli, H. Wabnitz, P. Di Ninni, G. Zaccanti, and F. Martelli, "Forward solvers for photon migration in the presence of highly and totally absorbing objects embedded inside diffusive media.," *J. Opt. Soc. Am. A*, vol. 31, no. 3, pp. 460–9, 2014.

- [49] B. C. Wilson and G. Adam, "A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue," *Med. Phys.*, vol. 10, no. 6, pp. 824–830, 1983.
- [50] L. Wang, S. L. Jacques, and L. Zheng, "MCML--Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues.," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 47, no. 2, pp. 131–146, 1995.
- [51] S. A. Prahl, M. Keijzer, S. L. Jacques, and A. J. Welch, "A Monte Carlo model of light propagation in tissue," *Dosim. Laser Radiat. Med. Biol.*, pp. 102–111, 1989.
- [52] H. Key, E. R. Davies, P. C. Jackson, and P. N. Wells, "Monte Carlo modelling of light propagation in breast tissue.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 36, no. 5, pp. 591–602, 1991.
- [53] T. J. Pfefer, J. K. Barton, E. K. Chan, M. G. Ducros, B. S. Sorg, T. E. Milner, J. S. Nelson, and A. J. Welch, "A three-dimensional modular adaptable grid numerical model for light propagation during laser irradiation of skin tissue," *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, vol. 2, no. 4, pp. 934–941, 1996.
- [54] D. Boas, J. Culver, J. Stott, and A. Dunn, "Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head.," *Opt. Express*, vol. 10, no. 3, pp. 159–170, 2002.
- [55] Q. Fang and D. A. Boas, "Monte Carlo simulation of photon migration in 3D turbid media accelerated by graphics processing units.," *Opt. Express*, vol. 17, no. 22, pp. 20178–20190, 2009.
- [56] E. Margallo-Balbás and P. J. French, "Shape based Monte Carlo code for light transport in complex heterogeneous Tissues.," *Opt. Express*, vol. 15, no. 21, pp. 14086–14098, 2007.
- [57] N. Ren, J. Liang, X. Qu, J. Li, B. Lu, and J. Tian, "GPU-based Monte Carlo simulation for light propagation in complex heterogeneous tissues.," *Opt. Express*, vol. 18, no. 7, pp. 6811–6823, 2010.
- [58] H. Shen and G. Wang, "A tetrahedron-based inhomogeneous Monte Carlo optical simulator.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 4, pp. 947–962, 2010.
- [59] Q. Fang, "Mesh-based Monte Carlo method using fast ray- tracing in Plücker coordinates," *Biomed. Opt. Express*, vol. 1, pp. 4747–4755, 2010.
- [60] Q. Fang and D. R. Kaeli, "Accelerating mesh-based Monte Carlo method on modern CPU architectures.," *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, pp. 3223–30, 2012.
- [61] H. Dehghani, S. Srinivasan, B. W. Pogue, and A. Gibson, "Numerical modelling and image reconstruction in diffuse optical tomography.," *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 367, no. 1900, pp. 3073–93, Aug. 2009.

- [62] J. Schotland, "Inversion formula for diffusion imaging in an absorbing medium," *PROCEEDINGS-SPIE THE*, vol. 2570, pp. 301–306, 1995.
- [63] S. R. Arridge and M. Schweiger, "Image reconstruction in optical tomography.," *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 352, no. 1354, pp. 717–726, 1997.
- [64] W. A. Hall and C. L. Truwit, "High-Field Brain Biopsy," in *Intraoperative MRI-Guided Neurosurgery*, W. A. Hall, C. Nimsy, and C. L. Truwit, Eds. Thieme Medical Publishers, 2011, p. 272.
- [65] H. Stepp, W. Beyer, D. Brucker, A. Ehrhardt, S. Fischer, W. Goebel, M. Goetz, B. Guenther, G. Hennig, J. Herms, K.-M. Irion, A. Johansson, Y. Kienast, G. Kniebuehler, P. Li, A. Ruehm, and S. Sandner, "Fluorescence guidance during stereotactic biopsy," vol. 8207, p. 82074H–82074H–9, Feb. 2012.
- [66] A. Kim, M. Khurana, Y. Moriyama, and B. C. Wilson, "Quantification of in vivo fluorescence decoupled from the effects of tissue optical properties using fiber-optic spectroscopy measurements.," *J. Biomed. Opt.*, vol. 15, no. 6, p. 067006, 2010.
- [67] G. Von Campe, M. Moschopoulos, and M. Hefti, "5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence as immediate intraoperative indicator to improve the safety of malignant or high-grade brain tumor diagnosis in frameless stereotactic biopsies," *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 154, no. 4, pp. 585–588, Apr. 2012.
- [68] P. A. Valdés, F. Leblond, A. Kim, B. T. Harris, B. C. Wilson, X. Fan, T. D. Tosteson, A. Hartov, S. Ji, K. Erkmen, N. E. Simmons, K. D. Paulsen, and D. W. Roberts, "Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker.," *J. Neurosurg.*, vol. 115, no. 1, pp. 11–7, Jul. 2011.
- [69] W. Göbel, D. Brucker, Y. Kienast, A. Johansson, G. Kniebühler, A. Rühm, S. Eigenbrod, S. Fischer, M. Goetz, F.-W. Kreth, A. Ehrhardt, H. Stepp, K.-M. Irion, and J. Herms, "Optical needle endoscope for safe and precise stereotactically guided biopsy sampling in neurosurgery.," *Opt. Express*, vol. 20, no. 24, pp. 26117–26, 2012.
- [70] S. G. Proskurin and S. V Frolov, "Visualization of blood vessels using optical coherence tomography," *Biomed. Eng. (NY)*, vol. 46, no. 3, pp. 9–13, 2012.
- [71] R. C. K. Wong, S. Yazdanfar, J. A. Izatt, M. D. Kulkarni, J. K. Barton, A. J. Welch, J. Willis, and M. V. Sivak, "Visualization of subsurface blood vessels by color Doppler optical coherence tomography in rats: Before and after hemostatic therapy," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 55, no. 1, pp. 88–95, 2002.
- [72] M. Jermyn, K. Mok, J. Mercier, J. Desroches, J. Pichette, K. Saint-Arnaud, L. Bernstein, M.-C. Guiot, K. Petrecca, and F. Leblond, "Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans," *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, no. 274, pp. 274ra19–274ra19, Feb. 2015.

- [73] O. a. C. Stevens, J. Hutchings, W. Gray, and J. C. Day, "A low background Raman probe for optical biopsy of brain tissue," vol. 8939, no. 0, p. 89390W, Mar. 2014.
- [74] A. A. Potapov, S. A. Goryaynov, V. B. Loschenov, T. A. Saveleva, A. G. Gavrilov, V. A. Ohlopkov, V. Y. Zhukov, P. V Zelenkov, D. A. Golbin, V. A. Shurhay, L. V Shishkina, P. V Grachev, M. N. Holodtsova, S. G. Kuzmin, G. N. Vorozhtsov, and A. P. Chumakova, "Intraoperative Combined Spectroscopy (Optical Biopsy) of Cerebral Gliomas," *N.N. Burdenko J. Neurosurg.* 2, pp. 3–10, 2013.
- [75] P. A. Valdés, F. Leblond, V. L. Jacobs, B. C. Wilson, K. D. Paulsen, and D. W. Roberts, "Quantitative, spectrally-resolved intraoperative fluorescence imaging," *Sci. Rep.*, vol. 2, Nov. 2012.
- [76] L. Spinelli, M. Botwicz, N. Zolek, M. Kacprzak, D. Milej, P. Sawosz, a Liebert, U. Weigel, T. Durduran, F. Foschum, a Kienle, F. Baribeau, S. Leclair, J.-P. Bouchard, I. Noiseux, P. Gallant, O. Mermut, a Farina, a Pifferi, a Torricelli, R. Cubeddu, H.-C. Ho, M. Mazurenka, H. Wabnitz, K. Klauenberg, O. Bodnar, C. Elster, M. Bénazech-Lavoué, Y. Bérubé-Lauzière, F. Lesage, D. Khoptyar, a a Subash, S. Andersson-Engels, P. Di Ninni, F. Martelli, and G. Zaccanti, "Determination of reference values for optical properties of liquid phantoms based on Intralipid and India ink.," *Biomed. Opt. Express*, vol. 5, no. 7, pp. 2037–53, Jul. 2014.
- [77] A. N. Yaroslavsky, P. C. Schulze, I. V Yaroslavsky, R. Schober, F. Ulrich, and H.-J. Schwarzmaier, "Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 12, pp. 2059–73, Jun. 2002.
- [78] J. Pichette, A. Goyette, F. Picot, M. Tremblay, G. Soulez, B. C. Wilson, and F. Leblond, "Sensitivity analysis aimed at blood vessels detection using interstitial optical tomography during brain needle biopsy procedures," *Biomed. Opt. Express*, p. Document soumis pour publication, 2015.
- [79] M. Mastanduno, "Combined MRI and near-infrared spectroscopy for increased specificity of breast cancer imaging," Dartmouth College, 2013.

ANNEXE A – DÉTAILS SUPPLÉMENTAIRES SUR LA FABRICATION

Le tableau suivant décrit le programme exécuté avec le four à plasma d'argon pour le traitement de surface de la gaine thermorétractable de PTFE. Ce protocole peut varier grandement d'un four à l'autre et il est suggéré de faire des essais avant de procéder selon ces instructions.

Tableau 1 : Étapes pour le traitement de surface de la gaine thermorétractable dans le four à plasma d'argon.

Étape	Tâche effectuée	Temps nécessaire
1	Faire le vide (environ 1 torr)	1 min 30 sec
2	Ajuster la quantité de gaz d'argon dans le four	1 min
3	Plasma	10 min
4	Évacuer le gaz de la chambre	15 sec
5	Ventilation et refroidissement	2 min
6	Repos de l'échantillon	30 sec

De même, le tableau ci-dessous présente les étapes détaillées du processus de polissage pour les connecteurs SMA du prototype intégré. Tout comme pour le traitement de surface, ce protocole peut varier grandement en fonction du type de polisseuse utilisée et il est suggéré de tester ce protocole avant de l'appliquer pour la fabrication d'un prototype.

Tableau 2 : Étapes à suivre pour le polissage des connecteurs SMA avec la polisseuse ULTRAPOL de ULTRA TEC Manufacturing Inc.

Étape	Papier	Poids appliqué	Vitesse de rotation	Épaisseur *	Temps
1	30 µm	Max (100)	50	Juste pour qu'il frôle la feuille	Jusqu'à ce qu'on ne voit plus d'époxy
2	12 µm	Max	250	3 X 10 µm	Jusqu'à ce que ça soit grugé par la feuille
3	5 µm	Max	250	10 µm	1 min 30
4	1 µm	Max	250	10 µm	1 min 30
5	0.3 µm	Moy (70)	250	10 µm	2 min 30
6	ultrafilm	Min (45)	250	10 µm	2 min 30 Rincer le connecteur avec de l'eau 2 min 30

* Ici, on désigne l'épaisseur comme étant le nombre de microns qu'on permet à la feuille de gruger lors du polissage. Lorsque le connecteur touche la feuille, on descend alors le bras de cette distance supplémentaire.