

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MODÉLISATION ET REPRÉSENTATION DANS L'ESPACE DES PHÉNOMÈNES
PHOTONIQUES INÉLASTIQUES EN BIOPHOTONIQUE

CATHERINE ST-PIERRE

DÉPARTEMENT DE GÉNIE PHYSIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES

(GÉNIE PHYSIQUE)

DÉCEMBRE 2017

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

MODÉLISATION ET REPRÉSENTATION DANS L'ESPACE DES PHÉNOMÈNES
PHOTONIQUES INÉLASTIQUES EN BIOPHOTONIQUE

présenté par : ST-PIERRE Catherine

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

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

M. GERVAIS Thomas, Ph. D., président

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

Mme TRUDEL Dominique, Ph. D., membre et codirectrice de recherche

M. COHEN-ADAD Julien, Ph. D., membre

REMERCIEMENTS

Merci à GRSTB pour le support financier. Merci à Pr Frédéric Leblond et Dre Dominique Trudel pour leur supervision et leur encadrement. Merci à Pr Pierre Poulin pour son aide, son support et son expertise pour m'avoir guidée dans le développement et les choix technologiques entourant le simulateur de photons. Merci à Pr Alain Rocheford, Pr Antoine Saucier, Pr Bernard Clément, Pre Caroline Boudoux, Pr Christopher Pal, Pre Farida Cheriet, Pr Frédéric Leblond, Pr Pierre Poulin et Pr Sébastien Francoeur pour leur enseignement.

Merci à Dre Julie-Wendy Madore et Dr Étienne De Montigny pour leur soutien continu et leur aide. Merci à Dr Micheal Jermyn pour ses discussions enrichissantes entourant la classification de données.

Merci à Thierry Delisle pour son soutien, son aide et ses conseils entourant tous les aspects du projet.

RÉSUMÉ

Ce présent mémoire s'intéresse à la modélisation mathématique pour aborder la spatialité de signaux de spectroscopie Raman et de fluorescence dans des problématiques d'assistance au diagnostic et d'aide à l'instrumentation.

Dans un premier temps, ce mémoire expose une technique de simulation adaptée à un large spectre d'interaction photon-matière basée sur la résolution par tracé de chemin Monté-Carlo pour des domaines discrets. L'algorithme développé, *le parcours caché des photons*, supporte notamment les phénomènes linéaires, soit l'absorption et l'émission spontanée, les diffusions élastiques et inélastiques (Raman), les réflexions, les réfractions et la fluorescence.

Le modèle a été conçu dans l'objectif d'être adapté à la complexité des milieux biologiques, soit la complexité des interactions et des géométries. La représentation discrète de l'espace est réalisée par *Marching Cube* et l'ensemble des phénomènes est simulé simultanément, pour plusieurs longueurs d'onde discrètes, afin de supporter les interactions entre les phénomènes (diaphonie) et de produire une solution physiquement exacte. La solution a été implémentée dans un format de calcul générique sur un processeur graphique par adaptation du pipeline 3D.

L'algorithme présenté aborde aussi des méthodes pour limiter l'utilisation de la mémoire afin de présenter une solution non prohibitive aux phénomènes Raman et de fluorescence à plusieurs longueurs d'onde. De plus, la solution proposée intègre une caméra, une visualisation de la fluence et une visualisation 3D des photons afin d'être adaptée au domaine de la biophysique. Finalement, les algorithmes développés sont validés par la prédiction de résultats déterminés selon une base théorique et expérimentale. Le simulateur propose une méthode théorique pour calibrer les instruments de mesure optiques et pour évaluer la portée d'un signal.

Dans un second temps, ce mémoire propose des méthodes de réduction de dimensionnalité pour optimiser la reconnaissance automatisée de volumes de données rattachés à des modalités optiques dans un contexte biomédical. Deux modalités optiques sont plus spécialement visées, soit la microscopie Raman et la tomographie en cohérence optique. Dans le premier cas, un outil effectuant des analyses chimiométriques a été mis au point pour reproduire les images de coloration histologique avec la microscopie traditionnelle. L'algorithme a été proposé pour des échantillons fixés sur des lames d'aluminium. En évaluant la contribution du signal mesuré sur une lame vierge, l'algorithme cherche à évaluer la baisse de concentration des composés d'intérêt, faisant analogie à

la transparence graduelle en histologie, pour ainsi d'offrir une représentation plus fidèle. L'impact sur la reconnaissance automatique d'une réduction des volumes a été évalué avec un cas clinique. Un descripteur multicouche, basé sur le profil de rétrodiffusion, est proposé pour la tomographie en cohérence optique. Ce descripteur a permis de réduire la complexité informatique et les ressources nécessaires pour obtenir des performances de classification convenables même dans des problèmes multi-classes. D'autres modalités d'imagerie optique pourraient en bénéficier, comme des piles 3D d'images confocales ou des piles d'images non linéaires.

ABSTRACT

This master's thesis focuses on mathematical modelling to address the spatiality of Raman spectroscopy and fluorescence signals to assist instrumentation and diagnostics.

Firstly, this thesis presents a simulation technique adapted to a broad spectrum of photon-matter interaction based on the Monte Carlo path tracing resolution for discrete domains. The developed algorithm, *the hidden path of photons*, notably supports linear phenomena, namely absorption and spontaneous emission, elastic and inelastic scattering (Raman), reflections, refractions and fluorescence.

The model was designed with the objective of being adapted to the complexity of biological environments, of interactions and of geometries. The discrete representation of space is performed by *Marching Cube* and the set of phenomena is simulated simultaneously, for several discrete wavelengths, in order to support the interactions between the phenomena (crosstalk) and to produce a physically exact solution. The solution has been implemented in a general-purpose processing on graphics processing units format by adaptation of the 3D pipeline.

The presented algorithm also addresses methods to limit the use of memory in order to present a non-prohibitive solution to Raman diffusion and fluorescence at several wavelengths. In addition, the proposed solution integrates a camera, a visualization of fluence and a 3D visualization of photons to be adapted to the field of biophysics. Finally, the algorithms developed are validated by the prediction of known results on a theoretical and empirical basis. The simulator represents a theoretical method for calibrating optical measuring instruments and determining the spatial range of a signal.

Secondly, this thesis proposes dimensionality reduction methods to optimize the automated recognition of data volumes related to optical modalities in biomedical contexts. Two optical modalities are more specifically targeted, namely Raman microscopy and optical coherence tomography. In the first case, a tool performing chemometrics analysis was developed to reproduce histologic staining images with traditional microscopy. The algorithm has been proposed for samples fixed on aluminium microscope slides. By evaluating the contribution of the measured signal on an empty slide, algorithm seeks to evaluate the drop in concentration of the compounds of interest, making analogy to the gradual transparency in histology, thus offering a more faithful representation. The impact on the automatic recognition of a reduction in volumes has been

evaluated with a clinical case. A multilayer descriptor based on the backscattering profile is proposed for optical coherence tomography. This descriptor has reduced the computing complexity and resources needed to achieve proper classification performance even in multi-class problems. Other optical imaging modalities could benefit, such as 3D stacks of confocal images or stacks of non-linear images.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	III
RÉSUMÉ	IV
ABSTRACT.....	VI
TABLE DES MATIÈRES	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XVII
LISTE DES ANNEXES	XXII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Éléments de la problématique.....	1
1.1.1 Modélisation	1
1.1.2 Réduction de dimensionnalité.....	5
1.2 Objectifs de recherche et hypothèses scientifiques.....	8
1.3 Plan du mémoire	12
CHAPITRE 2 THÉORIE	14
2.1 Mécanismes d'interaction lumière-tissu.....	14
2.1.1 Absorption.....	14
2.1.2 Processus de relaxation	15
2.1.3 Réflexion et réfraction	21
2.2 Calcul générique sur un processeur graphique (GPGPU).....	21
2.2.1 Pipeline 3D programmable	22
2.2.2 Caractéristiques de l'architecture des cartes graphiques	23

2.3	Simulation de Monté-Carlo.....	24
2.3.1	Générateurs de nombres pseudo-aléatoires.....	24
2.4	Concepts de classification de données.....	24
2.4.1	Apprentissage profond et méthodes de classifications classiques.....	25
CHAPITRE 3 REVUE DE LITTÉRATURE.....		29
3.1	Modélisation de la lumière.....	29
3.1.1	Tracé de chemin Monté-Carlo (an.: <i>Monte Carlo Path Tracing</i>).....	29
3.2	Classification de volume.....	38
3.2.1	Imagerie moléculaire Raman.....	39
CHAPITRE 4 MODÉLISATION PHOTONIQUE MONTÉ-CARLO.....		42
4.1	Le parcours caché des photons.....	42
4.1.1	Notion de poids.....	45
4.1.2	Le parcours libre.....	46
4.1.3	Diffusion des photons et fonction de phase.....	46
4.1.4	Transition Raman.....	47
4.1.5	Interfaçage des milieux discrets.....	48
4.1.6	Absorption et post-absorption d'un photon.....	53
4.1.7	Synthèse.....	56
4.2	Cadre de simulation et implémentation.....	56
4.2.1	Les textures 3D.....	57
4.2.2	Sources et capteurs.....	59
4.2.3	Détails d'implémentation.....	60
4.3	Mesures.....	63
4.3.1	Validation.....	64

4.4	Résultats	75
4.5	Discussion partielle	82
4.5.1	Retour sur les résultats	82
CHAPITRE 5 RÉDUCTION DE LA DIMENSIONNALITÉ ET CLASSIFICATIONS DE VOLUMES OPTIQUES		86
5.1	Chimiométrie sur des surfaces	86
5.1.1	Mesure	89
5.2	Preuve de concept pour la tomographie en cohérence optique	90
5.2.1	Classification automatique	91
5.2.2	Mesures	93
5.3	Résultats	94
5.3.1	Chimiométrie sur des surfaces	94
5.3.2	Preuve de concept pour la tomographie en cohérence optique	98
5.4	Discussion partielle	99
5.4.1	Chimiométrie sur des surfaces	99
5.4.2	Preuve de concept pour la tomographie en cohérence optique	100
CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE		101
6.1	Retour sur les objectifs	101
6.2	Avantages et limitations	102
6.2.1	Parcours caché des photons	102
6.2.2	Méthode de réduction	107
CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS		110
BIBLIOGRAPHIE		113
ANNEXES		130

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Propriétés des relaxations proportionnelles à I [2] [9].....	20
Tableau 2: Exemple d'algorithme de génération de nombres pseudo-aléatoires.....	24
Tableau 3: Méthodes régressions linéaires [50] [51].....	27
Tableau 4: Variables aléatoires et expressions.....	56
Tableau 5: Paramètres des capteurs/caméras.....	59
Tableau 6: Énumération des <i>shaders</i> et de leur fonction.....	60
Tableau 7 : États possibles des photons et encodage employé.....	63
Tableau 8 : Propriétés employées pour les validations des mécanismes de diffusion et d'absorption.	65
Tableau 9: Propriétés optiques et angles d'incidence employés pour les validations du mécanisme de réflexion et réfraction.....	66
Tableau 10: Sources incidentes à une interface.....	67
Tableau 11: Sources employées sur un miroir courbe.....	69
Tableau 12: Coefficient de diffusion du milieu de synthèse selon la concentration <i>d'Intralipid</i> ..	70
Tableau 13 : Cadre de simulation de diaphonie Raman-fluorescence.....	74
Tableau 14: Temps de simulation de 100 000 photons pour la simulation de la diffusion et de l'absorption.....	76
Tableau 15: Résultats de réfraction/réflexion sur une surface plane.....	77
Tableau 16: Banque de spectres Raman mesurés avec un microscope Raman équipé d'un laser de 785 nm.....	87
Tableau 17: Performance d'un l'analyse chimiométrique pour 5488 spectres sur un processeur <i>Intel</i> <i>I5 7e</i> génération.....	97
Tableau 18: Comparaison de fonctionnalité entre différents simulateurs.....	103
Tableau 19: Propriétés et concentration des la fluorescéine.....	136

Tableau 20: Concentration d'intralipides.....	136
Table 1 : Numbers of patients and OCT regions for each class constituting the dataset. One FFPE block per patient was obtained and from each block between 3 and 6 independent and non-overlapping 3D regions of interest were extracted from the OCT volumes to match the tissue types (HGS, En, CC or Healthy) identified by histopathology.....	143
Table 2 : Data subsets used to build each classifier.....	151
Table 3 : Healthy versus HGS classification performances in terms of sensitivity, specificity, accuracy, and area under ROC curve for the three classifiers.	157
Table 4 : Healthy versus cancer classification performances in terms of sensitivity, specificity, accuracy, and area under ROC for the three classifiers built.....	158
Table 5 : Four-class classification performances in terms of accuracy for the three classifiers and each class. The global accuracy is also given for the whole classifier.	159

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple de vibration active/inactive en spectroscopie Raman.	17
Figure 2 : Exemple de vibration active/inactive en spectroscopie infrarouge.	17
Figure 3: Angles de propagation selon un vecteur de propagation initiale (noir) et le vecteur de propagation suite à un événement de diffusion (bleu).	18
Figure 4 : Pipeline 3D [36].	22
Figure 5: Processus de simulation de parcours de paquets de photons [50] : (a) Simulation d'un paquet de photons sans changement de longueur d'onde, (b) Simulation impliquant la création de photons issus de la diffusion Raman et la fluorescence. La variable l représente le libre parcours des photons.	31
Figure 6: Procédé de création d'images moléculaires pour des échantillons enrobés de paraffine [19].	40
Figure 7: Diagramme de flux du parcours caché des photons.	44
Figure 8: Diagramme de flux du processus de vérification de condition frontière basé sur les scalaires (m) de <i>Marching Cube</i>	50
Figure 9: Scalaire voisinant un voxel P employé pour <i>Marching Cube</i>	51
Figure 10: Exemple d'effet global sur l'absorption d'un trajet fragmenté.	54
Figure 11 : Cas d'angle d'incidence de rayon sur une surface.	66
Figure 12 : Géométrie et propriétés optiques d'une demi-sphère.	68
Figure 13: Cadre de simulation de la validation de la fluorescence : modèle simulé présentant une couche mince illuminée de bas en haut avec une caméra de capture (haut de l'image) en transmission et propriété optique de la couche mince.	71
Figure 14: Cadre de simulation de diaphonie de fluorescence : Modélisation d'une sphère incluse de rayon de diamètre de 0.5cm dans un domaine de $2 \times 2 \times 2$ cm présentant une illumination ponctuelle située centre supérieur du domaine et les propriétés optiques associées.	72
Figure 15: Cadre de simulation du décalage spatial de Raman : (a) Modélisation d'une sphère incluse de rayon de diamètre de 0.5cm dans un domaine de $2 \times 2 \times 2$ cm présentant une	

illumination ponctuelle au centre supérieur du domaine et les propriétés optiques associées.	73
Figure 16: Variation du coefficient de diffusion : Fluence du simulateur développé pour 10^6 photons et un facteur de détection de 0.001 avec	75
Figure 17: Variation du coefficient d'absorption: Fluence du simulateur développé pour 10^6 photons et un facteur de détection de 0.004 avec	75
Figure 18: Interaction de photons à une interface plane dans un domaine cubique pour les angle incidents : 0° rouge, 15° vert, 30° angle critique, bleu, 45° jaune et 90° (gris).	76
Figure 19: Interaction simulée de photons à une interface courbe selon différentes positions initiales des sources : vert ($[0, 0.1, 1]$ et $[0, -0.1+2/Ny, 1]$), bleu ($[0, 0.2, 1]$ et $[0, -0.2+2/Ny, 1]$) jaune ($[0, 0.3, 1]$ et $[0, -0.3+2/Ny, 1]$), rouge ($[0, 0.4, 1]$ et $[0, -0.4+2/Ny, 1]$), gris ($[0, 0.5, 1]$ et $[0, -0.5+2/Ny, 1]$).	78
Figure 20: Intensité de fluorescence transmise d'un milieu de synthèse.....	79
Figure 21: RMSE entre la simulation et les résultats expérimentaux pour le cas de validation du mécanisme de fluorescence.....	80
Figure 23 : Fluence en surface de diffusion Raman pour une source ponctuelle (située au centre de l'image) dirigée sur une superposition de deux couches : l'intensité dans le canal vert représente la couche supérieure (λ_2), l'intensité dans le canal rouge représente la couche inférieure (λ_3) et le jaune illustre la superposition des deux signaux (<i>vert + rouge</i> : λ_2 et λ_3).....	81
Figure 25: Schéma d'un profil classique d'intensité pour les mesures de tomographie en cohérence optique.....	92
Figure 26: Banque spectrale pour le Renishaw avec une excitation de 785 nm.....	95
Figure 27: Validation de l'analyse sur un échantillon de rein : (a) H&E du spécimen de rein et les résultantes des analyses chimiométriques sur le rein (98×58 spectres): hémoglobine(rouge), phénylalanine (vert), ADN (bleu), lame d'aluminium (<i>basea</i>) : (b) régression linéaire multiple, (c) régression par composante principale, (d) régression par erreur de moindre carré et (e) régression des moindres carrés partiels.	96

- Figure 28: Validation de l'analyse sur un échantillon de prostate: (a) H&E du spécimen de prostate et les résultantes des analyses chimiométriques sur la prostate employant (51x40 spectres) : collagène IV (rouge), phénylalanine (vert), ADN (bleu), lame d'aluminium (*basea*) : (b) régression linéaire multiple, (c) la régression par composante principale, (d) la régression par erreur de moindre carré et (e) la régression des moindres carrés partiels..... 98
- Figure 29: Exemple de division qui peut être employée pour la subdivision en *Quadtree* ou pour le *Mip mapping*. 133
- Figure 30: Les cas de *Marching Cubes* [106] , 2010. Reproduit avec permission. 134
- Figure 31: Preclassification steps with CTSW: (1 to 5) Reclassification steps to obtain en-face gray-level image stack (6 and 7) tissue segmentation (8 and 9) creation of three-channel images to represent OCT volume, and (10 to 12) CTSW descriptor extraction. 147
- Figure 32 : Creation of the composite images with sample of each layer and each class. 153
- Figure 33: Haralick's features of the dataset for the multilayer descriptor. The vertical axis presents the features (366 minus the all zero features for display) in each layer (intensity, DHI, and σ), with the quantitative value associated with the scale bar. 154
- Figure 34: Haralick's features for multilayer images and CTSW algorithm. The multilayer descriptor serves as the principal image input to the algorithm. LBP are then extracted in the three orientations to generate the images in XY, XC, and YC planes. The Haar wavelet transform is then applied to the four images. Histograms are then generated and concatenated to build the output vector named H-descriptor. 155
- Figure 35: Classification performances for healthy versus HGS specimens: (a) ROC curve for each method with the corresponding AUC and (b) confusion matrices showing the fraction of samples being correctly classified on the diagonal and the number of misclassified samples in the off-diagonal elements. The number in parenthesis is the actual number of specimens with the column labeled "total" presenting the total number of samples in each class. 156
- Figure 36 : Classification performances for healthy versus cancer specimens. (a) Shows the ROC curves for each method with the corresponding area under the ROC. (b) Details the associated confusion matrices for each method with the normalized success score (number of samples in parenthesis). The column total gives the total number of samples in each class..... 157

Figure 37 : Classification performances for four classes: (a) to (c) present in order the confusion matrices for Haralick's features on B-scan images (2-D), then based on the multilayer descriptor (3-D), and finally the CTSW algorithm performed on the multilayer descriptor.	158
Figure 38 : Example of gray-level co-occurrence matrix (<i>pGLCM</i>) calculation.	166
Figure 39 : Example of LBP calculation. An image of 3×3 pixels is composed of gray levels. The center pixel is selected for this calculation example. Every surrounding pixel's intensity is then compared to the reference pixel to generate a binary map. The binary map is then organized into a sequence of eight bits generated from the values of the binary map read clockwise from the top left corner. This sequence of bit is then written as the value of the reference pixel in the 3D-LBP descriptor.	167

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Symbols

α	Polarisabilité d'une molécule
ΔE_{photon}	Bilan énergétique d'un photon
ε	Erreur statistique
θ	Déviaton par rapport à un vecteur direction
θ_i	Angle d'incidence
θ_r	Angle de réflexion
θ_t	Angle de transmission
θ_t	Angle de transmission
λ	Longueur d'onde
$\mu_a(x, y, z, \lambda)$	Coefficient de diffusion défini selon l'espace et les longueurs d'onde
$\mu_s(x, y, z, \lambda)$	Coefficient de diffusion selon l'espace et les longueurs d'onde
μ_s'	Coefficient de diffusion corrigé
μ_T	Coefficient d'atténuation total
ξ	Variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1
P (<i>Rho maj.</i>)	Position sur la surface de fluence
σ_{bruit}^2	Variance du bruit de simulation
σ_{Raman}	Section efficace Raman
σ_{Rayleigh}	Section efficace Rayleigh
ϕ	Déviaton par rapport à un système d'axe perpendiculaire à un vecteur de direction
Φ_{fluo}	Rendement quantique de fluorescence
$\Phi_{\text{Phos.}}$	Rendement quantique de phosphorescence
ω	Fréquence angulaire

d	Facteur de détection
$E_0(r)$	Amplitude d'un oscillateur
l	Parcours libre
$p(\cos(\theta))$	Fonction de phase (diffusion)
$p_{Rayleigh}$	Moment dipolaire Rayleigh
p_k	Moment dipolaire Raman
\vec{P}_{photon}	Position d'un photon
m	Champ scalaire de <i>Marching Cube</i>
$n(x, y, z, \lambda)$	Indice de réfraction perçu défini selon l'espace et les longueurs d'onde
N_{photon}	Nombre de photons
N_z	Nombre de voxels selon l'axe des Z
N_y	Nombre de voxels selon l'axe des Y
$g(x, y, z, \lambda)$	Coefficient d'anisotropie défini selon l'espace et les longueurs d'onde
I	Intensité
$I(P)$	Intensité d'un pixel à une position $P \in \mathbb{R}^3$
$n(x, y, z, \lambda)$	Indice de réfraction
R	Réfectivité
$R(\rho_{source})$	Réflectance en surface d'un milieu à un rayon (ρ_{source}) d'éloignement d'une source
t	temps
T	Transmittance
W_{poids}	Facteur de poids
\mathcal{D}	Domaine

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
BSA	Albumine de sérum bovin
CARS	Spectroscopie Raman Anti-Stoke cohérente (de l'anglais : <i>Coherent Anti-Stoke Raman Spectroscopy</i>)
GPU	Processeur graphique (de l'anglais: <i>Graphics processing unit</i>)
GPGPU	Calcul générique sur un processeur graphique (de l'anglais : <i>General-purpose computing on graphics processing units</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
cdf	Fonction de répartition (de l'anglais : <i>Cumulative distribution function</i>)
CNN	Réseau neuronal convolutif (de l'anglais : <i>Convolutional neural network</i>)
CPU	Processeur : unité centrale de traitement (de l'anglais : <i>central processing unit</i>)
FS	Fragment shader
GS	Geometry shader
H&E	Coloration à l'Hématoxyline et à l'Érosine
HDR	Images à grande gamme dynamique (de l'anglais <i>high-dynamic-range</i>)
LDA	Analyse discriminante linéaire
MCML	Monte Carlo Multi-Layered
MLR	Régression linéaire Multiple
MIP	<i>Multum in parvo</i>
PCA	Analyse en composantes principales (de l'anglais : <i>Principal component analysis</i>)
PCR	Régression appliquée sur les composantes principales
PLSR	Régression des moindres carrés partiels (de l'anglais : <i>Partial least squares regression</i>)

NDC	Coordonnée normalisée par rapport à un dispositif (de l'anglais : <i>Normalized device coordinates</i>)
OCT	Tomographie en cohérence optique (de l'anglais: <i>Optical coherent tomography</i>)
OpenGL	Open Graphics Library
RGB	Format d'imagerie : rouge-vert-bleu (de l'anglais: <i>red-green-blue</i>)
RMSE	Racine de l'erreur quadratique moyenne (de l'anglais : <i>root-mean-square error</i>)
ROC	Fonction d'efficacité du récepteur (de l'anglais : <i>receiver operating characteristic</i>)
SORS	Spectroscopie Raman décalée spatialement (de l'anglais : <i>Spatially Offset Raman Spectroscopy</i>)
SVM	Séparateurs à vaste marge (de l'anglais : <i>Support vector machine</i>)
SR	Spectroscopie Raman
SIR	Spectroscopie infrarouge
VS	Vertex shader

Abréviations (Article 1)

AUC	Aire sous la courbe de fonction d'efficacité du récepteur (de l'anglais : <i>Area under the curve</i>)
BT	Arbre de décision par augmentation du gradient (de l'anglais : <i>Boosted trees</i>)
Ca	Cancer
CC	Tumeurs à cellules claires (de l'anglais : <i>Clear cell tumors</i>)
CTSW	Descripteur basé sur la couleur, la texture, la forme et la décomposition en ondelettes (de l'anglais : <i>Descriptors based on color, texture, shape, and wavelets</i>)
DHI	Profondeur à mi-intensité (de l'anglais : <i>Depth at half intensity</i>)
En	Tumeurs endométrioïdes (de l'anglais : <i>Endometrioid tumors</i>)

FFPE	Fixés au formol et enrobés en paraffine (de l'anglais : <i>Formalin-fixed paraffin-embedded</i>)
FF-OCT	Tomographie en cohérence optique plein champ (de l'anglais: <i>Full-field OCT</i>)
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (de l'anglais : <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>)
GLCMs	Matrices de cooccurrence (de l'anglais : <i>Gray-level cooccurrence matrices</i>)
HGS	Tumeurs séreuses de haut grade (de l'anglais : <i>High-grade serous tumors</i>)
LBP	Motif binaire local (de l'anglais : <i>Local binary patterns</i>)
MEMS	Microsystème électromécanique (de l'anglais : <i>Microelectromechanical System</i>)
NN	Réseau de neurones (de l'anglais : <i>Neural network</i>)
RF	Forêt d'arbres décisionnels (de l'anglais : <i>Random forest</i>)
ROI	Région d'intérêt (de l'anglais : <i>Region of interest</i>)
VCSEL	Diode laser à cavité verticale émettant par la surface (de l'anglais : <i>Vertical-cavity surface-emitting laser</i>)

Organismes

CÉR	Comité d'éthique de la recherche
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CRCHUM	Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal
GRSTB	Centre de recherche en sciences et technologies biomédicales
LODI	Laboratoire d'optique diagnostique et d'imagerie
LRO	Laboratoire de radiologie optique

LISTE DES ANNEXES

Annexe A – Liste non exhaustive de phénomènes non couverts par le modèle de simulation ..	130
Annexe B - Choix de modélisation des volumes	132
Annexe C - Expérience de quantification de la fluorescence par mesure sur des fantômes.....	136
Annexe D - Article 1 - Dimension reduction technique using a multilayered descriptor for high-precision classification of ovarian cancer tissue using optical coherence tomography: a feasibility study	137

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Ce présent mémoire répond à des problématiques entourant la spatialité des signaux optiques. Dans un premier temps, il présente un algorithme résolvant la réponse spatiale de spectroscopie Raman et de fluorescence pour des domaines hétérogènes et discrets/discontinus. La solution proposée s'étend à une méthode de simulation complète adaptée à un large spectre d'interactions photon-matière. Dans un second temps, une méthode d'optimisation, exploitant les propriétés intrinsèques des signaux optiques, est proposée à des fins de classification permettant de réduire la dimensionnalité de volumes. Les solutions proposées ont été appliquées au domaine de la biophotonique dans un contexte de support mathématique à l'instrumentation et à l'assistance au diagnostic.

Le cadre de ce projet est principalement axé sur deux interactions photoniques d'intérêt : la diffusion inélastique Raman et la fluorescence. La réduction de la dimensionnalité des volumes optique s'intéresse aussi à la tomographie en cohérence optique (OCT, de l'anglais : *Optical Coherent Tomography*).

1.1 Éléments de la problématique

1.1.1 Modélisation

Premièrement, ce mémoire propose une méthode pour résoudre les réponses spatiales du mouvement collectif de photons se propageant dans un domaine et interagissant avec le milieu. Les interactions d'intérêt dans le cadre de ce projet se limitent au phénomène directement linéaire à l'intensité lumineuse, telles la diffusion Raman spontanée et la fluorescence. Cette méthode permettrait notamment de calibrer des systèmes d'imagerie et d'identifier la portée d'un signal. L'accessibilité à une telle technique pourrait affecter positivement différents domaines : biochimie, biologie, chimique, science de l'environnement, industrie pharmaceutique, médecine physique [1].

La biophotonique (domaine combinant médecine, physique et biologie) est l'un des champs d'application pour lequel un tel procédé et les actions résultantes pourraient être exploités à bon escient. À cet effet, en médecine moderne, les techniques d'instrumentation se basant sur des phénomènes physiques sont en large expansion. L'évolution des procédés et de certains appareils

donne lieu à des mesures plus précises et des images ayant de meilleures résolutions, facilitant ainsi la recherche et les procédures médicales.

La photonique, qui est synonyme de mesures précises et informatives, est fortement compatible avec l'étude de la science du vivant. Elle permet d'étudier des structures très fines et d'offrir des informations caractéristiques, offrant une opportunité d'observer les structures physiques et les compositions moléculaires et ainsi de démystifier leurs relations avec des caractéristiques biologiques [2] (ex. : tissu bénin ou malin, état d'avancement d'une maladie, stade de division cellulaire, etc.). Parmi les mesures de photonique exploitées figurent la spectroscopie Raman et la fluorescence. Agencées ou employées seules, elles se sont présentées très compétentes pour la détection et l'étude des pathologies et conditions médicales [3] [4] [5] [6] [7] [8].

La spectroscopie Raman est une méthode permettant d'interroger les niveaux vibrationnels des molécules. Cette spectroscopie offre l'option d'évaluer la composition moléculaire et les concentrations. Pour les tissus, la spectroscopie Raman est généralement employée pour la détection de molécules endogènes. La fluorescence est une autre technique d'imagerie qui permet aussi d'interroger les niveaux vibrationnels [9]. Elle peut être employée pour des molécules endogènes ou exogènes [2]. Dans le cas des marqueurs endogènes, l'expression « autofluorescence » est généralement employée [10]. En biophotonique, les marqueurs exogènes de fluorescence sont aussi très prisés puisqu'ils peuvent présenter un contraste très important [2]. Concrètement, la spectroscopie Raman et la fluorescence sont employées afin d'interroger et différencier des tissus qui présentent une composition moléculaire distinctive. Ces deux modalités se sont, en autres, présentées efficaces pour faire le diagnostic de tissus malins et bénins pour le cancer du cerveau [3] [6], du sein [4], de la peau [8]. Employées de concert, elles présentent un potentiel d'autant plus grand [5].

Ces méthodes d'imagerie constituent donc une alternative aux solutions existantes employées pour évaluer les marges d'une tumeur. En comparaison, les systèmes d'acquisition de spectroscopie et de fluorescence présentent toutefois les avantages d'effectuer des mesures rapides et d'être portative, par opposition aux méthodes actuelles, comme l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) [11] et la tomodensitométrie, ce qui facilite leur intégration aux manipulations chirurgicales. De plus, les systèmes dédiés peuvent être fibrés [5] ou à larges champs [12] [13] pour permettre des acquisitions plus adaptées. Certains éléments de littérature suggèrent aussi que

la spectroscopie puisse accroître la précision de détection du cancer : selon une étude axée sur la recherche en instrumentation pour la neurochirurgie, une aiguille de mesure basée sur la spectroscopie Raman permettrait d'identifier des cellules tumorales en périphérie d'un gliome qui sont invisibles à l'imagerie par résonance magnétique [3]. Or, la précision lors de l'exérèse de cellules tumorales permet d'améliorer les pronostiques en limitant les risques de récidives [14] [15] [16] [17] et les répercussions causées par le retrait de tissus sains attaché à des fonctions.

Cette avenue d'imagerie présente ainsi un intérêt au niveau médical. Néanmoins, afin d'obtenir une précision de pointe, les appareils doivent être calibrés et l'origine spatiale d'un signal et le profil de contribution doivent pouvoir s'exprimer au moyen d'une solution théorique afin de faciliter l'interprétation. Or, les outils mathématiques disponibles permettant d'établir une réponse théorique d'un signal de spectroscopie et de fluorescence, pour des contraintes aussi complexes que celles trouvées en biologie, sont très limités. La méthode de résolution numérique qui demeurait la plus complète, en supportant la diffusion Raman et la fluorescence, reposait sur une technique à plusieurs phases, ce qui empêche la convergence simultanée des différents phénomènes et peut engendrer des incohérences dans les résultats générés. Or, pour être optimale, la méthode de calcul doit évaluer simultanément la fluorescence et la diffusion Raman afin de permettre une correspondance exacte avec les méthodes expérimentales. En fait, les mesures de diffusion Raman spontanée Stokes se superposent au signal d'autofluorescence. Ainsi, pour que les résultats simulés s'apparentent aux signaux mesurés, il est préférable de modéliser les deux phénomènes pour s'assurer de faire une correspondance adéquate. De ce fait, il serait aussi possible d'évaluer la contribution propre à chacun des phénomènes afin de confirmer qu'ils sont isolés congrûment par un post-traitement. De plus, le processus indirect n'est pas adapté à la diaphonie qui peut se produire entre les effets photoniques (voir section 1.2).

Ce mémoire répond à ces problématiques en présentant une technique permettant de résoudre spatialement la diffusion Raman et la fluorescence au moyen d'une méthode numérique qui combine la simulation de tous les phénomènes à toutes les longueurs d'onde d'intérêt en une seule étape. Plus spécifiquement, un simulateur complet de tracés de chemins Monté-Carlo permettant d'intégrer les interactions présentes dans les tissus a été développé pour résoudre plusieurs longueurs d'onde discrètes simultanément.

Le tracé de chemin Monté-Carlo (décrit dans la section 2.1), le modèle mathématique envisagé, constitue un outil très puissant et polyvalent pour évaluer la réponse associée aux interactions photon-matière. La polyvalence de cette modélisation vient principalement du fait qu'il est possible de modéliser les phénomènes physiques par leur probabilité d'occurrence. Afin de résoudre les phénomènes de fluorescence et de diffusion Raman, un vaste ensemble de phénomènes optiques concurrentiels à la fluorescence et la diffusion Raman ont été intégrés à l'algorithme de parcours de photons. Ces autres phénomènes simulés comprennent entre autres : l'absorption, l'émission spontanée, la diffusion de Rayleigh et de Mie, la réfraction, la réflexion.

Pour procéder, un programme de calcul générique sur processeur graphique, permettant de modéliser la morphologie, au moyen de *Marching Cube* (voir 3.1.1.4), et les propriétés optiques des milieux biologiques, a été développé. Des *shaders* ont été écrits pour évaluer le parcours des photons, autorisant des réorientations et des échanges d'énergie à chaque interaction. Ce faisant, un photon peut interagir plus d'une fois lors de son parcours.

Ainsi, la méthode élaborée subvient au besoin d'un simulateur adapté à des modèles complexes supportant les deux modalités : elle présente un outil pour faire la correspondance entre des données expérimentales et des estimations théoriques. Tel que mentionné, afin de pouvoir bien interpréter les mesures rattachées à ces modalités, il est nécessaire de connaître le profil de la réponse en fonction de milieux connus. Ce processus permettrait donc de calibrer les outils de mesures et de pouvoir envisager l'élaboration de modèles de reconstructions tomographiques basées sur ces modalités [18]. De plus, un simulateur permettrait d'évaluer les volumes interrogés lors d'une prise de mesures afin de pouvoir retirer la quantité de tissus adéquate lorsqu'une mesure est jugée maligne, ce qui améliorerait le pronostic du patient. Plus spécifiquement, l'évaluation du volume qui contribue au signal Raman permettrait d'identifier des marges pour l'ablation des tissus malins.

De plus, une modélisation mathématique présente un intérêt supplémentaire dans des contextes d'instrumentation, de traitement et de diagnostic impliquant des lasers. En effet, les algorithmes de simulation tels que Monté-Carlo sont notamment utilisés pour observer les régions d'absorption de lumière dans les tissus. Une forte absorption s'accompagne d'une augmentation de température et, si elle n'est pas contrôlée, peut engendrer des effets indésirables tels que la dénaturation des protéines, une vaporisation au sein des tissus, voir même une carbonisation [2]. Par conséquent, la conception d'un simulateur complet incluant la fluorescence et la diffusion Raman apporterait un

support très utile à la conception d'instruments en offrant simultanément une estimation de l'impact sur les échantillons ainsi que de la mesure escomptée. Bref, la simulation est une étape essentielle dans le développement d'outils photo-médicaux afin d'évaluer l'effet d'une prise de mesure ou d'un traitement sur les tissus impliqués.

En complément, ce mémoire aborde aussi brièvement certains éléments qui facilitent l'adoption de la solution. Notamment, la faible occurrence des phénomènes engendre des coûts importants pour les approches stochastiques¹, il est donc essentiel d'offrir une méthode de calcul optimisée afin d'éviter des temps de calcul prohibitifs ou encore un sous-échantillonnage qui engendre des résultats bruités. Dans cette optique, la solution est portée sur une architecture massivement parallèle : une carte graphique. La solution est intégrée au pipeline 3D et l'architecture logicielle est présentée par souci de reproductibilité. En addition, la méthode de discrétisation est aussi choisie dans une optique de performance. Par ailleurs, les coûts en mémoire associés à une simulation multi-spectrale sont aussi significatifs, ainsi quelques méthodes de compression des données (par approximation du polynôme de Taylor ou *fit* exponentiel) sont abordées afin d'offrir des solutions moins prohibitives pour l'architecture matérielle. La représentation des données proposée a été choisie pour concorder avec les milieux biologiques. Enfin, ce mémoire présente aussi l'intégration d'outils qui facilitent la correspondance entre les simulations et les acquisitions telles que l'intégration d'une caméra et l'extraction de la fluence pour un domaine.

1.1.2 Réduction de dimensionnalité

Deuxièmement, ce mémoire présente une technique pour réduire la complexité de la reconnaissance automatique des volumes optiques présentant une certaine redondance au niveau du contenu informationnel. En fait, un signal optique, une fois localisé, doit être traité et interprété afin d'être utile à des fins de caractérisation du tissu interrogé. La démarche peut être plus ou moins complexe selon la structure des données impliquées. Le format des données optiques destinées à une interprétation peut prendre une empreinte différente : donnée ponctuelle, linéaire, surfacique (image), volumique, etc. Le décodage des spectres de fluorescence et de spectroscopie Raman, qui

¹ Cette caractéristique implique la perte de plusieurs itérations lorsque le phénomène d'intérêt est absent du parcours de rayons.

correspond à un format linéaire ($1 \times$ nombre de longueurs d'onde), est d'intérêt pour identifier la composition moléculaire d'une position donnée. La mesure de spectroscopie sur un plan (ex. : microscopie Raman) offre un résultat encore plus riche puisqu'elle permet de combiner des informations structurelles et biochimiques. Pour les modalités spectrales, comme la spectroscopie Raman et la fluorescence, une cartographie d'une surface à plusieurs longueurs d'onde implique un volume de données parfois appelé *cube hyperspectral*.

Les données rattachées à la microscopie Raman peuvent devenir rapidement volumineuses (nombre d'acquisitions verticales \times nombre d'acquisitions horizontales \times nombre de longueurs d'onde). Ces données, de par leur taille et la présence d'information spectrale et spatiale, rendent la tâche d'apprentissage machine intriquée. De surcroît, les preuves de concept en biophotonique impliquent normalement un nombre restreint de données indépendantes, ce qui nuit à la recherche de descripteurs sur une base automatique par apprentissage profond (voir section 2.4.1).

Les caractéristiques citées orientent le procédé vers une approche plus traditionnelle impliquant l'extraction d'un descripteur permettant d'isoler les informations plus pertinentes associées à un cube hyperspectral au vu d'une application donnée (ex. : classification entre tissu bénin et malin). De plus, les volumes issus de modalités spectroscopiques présentent une redondance entre les différentes longueurs d'onde qu'il est possible d'exploiter puisque les spectres peuvent être décomposés en une superposition de différents spectres (le spectre est en fait une somme de spectres associés aux molécules de composition). Donc, afin de réduire la dimensionnalité et par le fait même la complexité de classification, un outil appliquant une analyse chimiométrique sur chacun des spectres a été développé. Cette analyse permet d'évaluer la concentration relative de certaines molécules et d'encoder l'information dans un pixel afin de former une image de concentration. Ce procédé n'est pas inconnu de la littérature existante. Toutefois, la notion de transparence n'est pas adéquatement développée, mais pourtant nécessaire pour offrir des représentations fidèles.

Ce mémoire propose donc une méthode pour la création d'images moléculaires de tissus mis sur des lamelles d'aluminium cherchant à offrir une représentation plus conforme. Le logiciel développé comprend une banque de données de base pour la décomposition spectrale qui est extensible. Quatre méthodes d'analyse ont été intégrées afin de permettre une flexibilité

supplémentaire à l'utilisation. Enfin, la solution est intégrée dans un code générique afin de permettre l'utilisation du même procédé pour différents instruments.

La technique développée permet de sélectionner trois spectres de molécules caractéristiques pour encoder le résultat dans une image couleur, où chaque canal correspond à une molécule d'intérêt. Le spectre acquis sur la lame vierge est ajouté à la base de projection pour modérer les autres canaux afin de permettre d'évaluer une contribution exacte des molécules d'intérêt. La décomposition se fait donc sur les quatre spectres et les résultats sont normalisés sur l'ensemble pour générer une image couleur ayant différents facteurs de saturation. Ce faisant, il devient possible d'appliquer des algorithmes de reconnaissance d'image en couleur, qui est un problème très commun, à la classification de volume de spectroscopie Raman.

Même sans l'étape finale de classification, l'acquisition et la première interprétation d'images spectroscopiques sont des sujets d'intérêt puisqu'elles proposent une alternative non destructive comparativement aux colorations histologiques (ex. : marqueurs hématoxyline et éosine : H&E) [19]. La méthode de réduction de dimensionnalité a d'ailleurs été employée sur la microscopie Raman afin de reproduire des colorations histologiques virtuelles ce qui offre une alternative moins coûteuse, plus reproductible et plus rapide. De plus, la possibilité d'appliquer une reconnaissance automatique dans un second temps pourrait permettre de réduire les temps de laboratoire en effectuant un premier classement ou en offrant un facteur quantitatif pour aider à guider le diagnostic.

D'autre part, la technique de réduction de dimensionnalité visant à représenter l'information dans un format d'image standard peut aussi s'appliquer à d'autres modalités optiques. D'ailleurs, en absence de quantité de volumes Raman suffisamment importante pour compléter l'aspect de classification de cette étude, une autre modalité est employée pour boucler la preuve de concept. Les formats volumiques étant assez communs en optique; il est possible de faire une analogie avec la tomographie en cohérence optique ou la microscopie confocale. La tomographie en cohérence optique est une modalité d'imagerie qui offre un contraste structurel basé sur les propriétés optiques (absorption, diffusion et indice de réfraction). Elle repose sur un principe de cohérence optique où une source de faible cohérence optique interfère avec une rétrodiffusion d'elle-même pour mesurer la lumière réfléchie en profondeur [20].

La méthode sera mise à l'épreuve avec un cas réel de données acquises par le laboratoire d'optique diagnostique et d'imagerie (LODI) de Polytechnique Montréal. Le cas clinique ayant permis la validation de la technique encadre la classification de tissus pour le diagnostic de cancer de l'ovaire.

Ainsi, pour la tomographie OCT et la microscopie Raman, une méthode d'encodage des propriétés des tissus (profil de rétrodiffusion et composition spectrale) a été développée pour compresser des données volumiques en images couleur. Pour le cas de validation, différents descripteurs d'images ont ensuite été appliqués pour extraire les facteurs caractéristiques sur les résultantes avant d'appliquer des algorithmes de classification.

Le cas, s'il est concluant, permettrait de proposer une nouvelle méthode de classification de cancer de l'ovaire. Finalement, l'accessibilité de ces technologies non destructives faciliterait le suivi des patients et les stratégies de traitement.

1.2 Objectifs de recherche et hypothèses scientifiques

Le premier objectif vise à concevoir un modèle pour la propagation des photons (**Objectif 1**). L'approche proposée devra permettre de résoudre les interactions photoniques de diffusion Raman et de fluorescence de façon non biaisée. En addition, la solution doit être compatible avec la modélisation de milieux biologiques. Ce critère implique que la solution doit permettre une discrétisation de l'espace et une hétérogénéité des propriétés optiques (i.e. : les corps biologiques ne sont pas des milieux semi-infinis/infinis de composition uniforme). De plus, les composés organiques peuvent être très diversifiés. Il est donc possible qu'il y ait des interactions entre les différents phénomènes; l'émission de fluorescence d'un fluorophore peut être absorbée par un second fluorophore et réémise différemment. L'interaction entre les différents phénomènes ou l'interaction entre les phénomènes de différentes molécules sera nommée diaphonie pour le reste de ce document.

Objectif 1 : Développer un simulateur de photons pour les espaces discrets et hétérogènes supportant les phénomènes élastiques et inélastiques linéaires.

Afin d'assurer la cohérence entre les réponses des différents phénomènes, il est préférable de simuler l'intégralité des possibilités simultanément. D'autant plus, pour que le modèle soit adapté à la diaphonie, la résolution du système pour tous les phénomènes et toutes les longueurs d'onde

d'intérêt doit se faire en une seule phase afin que les résultats soient non biaisés et que le processus soit assuré de converger. Le projet prend donc appui sur l'hypothèse qu'une méthode de tracé de chemin, qui effectue la résolution en une seule phase, permettra d'offrir des solutions qui concordent avec la théorie et l'expérience (**Hypothèse 1**).

Hypothèse 1 : La méthode de tracé de chemin (*path tracing*) Monté-Carlo [21] est modulable afin d'intégrer les phénomènes photoniques présents dans les milieux biologiques, incluant la diffusion Raman et la fluorescence, pour plusieurs longueurs d'onde avec un processus à phase unique et de prédire des résultats expérimentaux à un facteur de correction linéaire près.

Originalité : Les techniques de simulation prévues pour les effets photoniques dans les tissus, incluant fluorescence et Raman, sont basées sur une méthode à plusieurs phases s'apparentant au *photon mapping* [22]. Le *photon mapping* est un estimateur biaisé [23] employé en infographie pour produire des images réalistes qui ne nécessitent pas d'être physiquement exactes. Or les résultats issus de la simulation nécessitent d'avoir une précision accrue pour envisager d'être employée comme standard de référence. De plus, l'utilisation de plusieurs phases empêche la convergence simultanée des différents phénomènes. Ergo, le processus n'est pas adapté à la diaphonie qui peut avoir lieu entre les différents phénomènes (ex. : fluorescence associée à un fluorophore au point x transmis un autre fluorophore au point y). De surcroît, le processus de convergence employant des parcours différents selon la nature du phénomène peut engendrer un manque de cohérence dans les résultats obtenus. Les modèles dits directs, à phase unique, présentés jusqu'ici ne semblent pas supporter la diaphonie, mais, de façon encore plus importante, ne permettent pas de simuler les deux phénomènes, soit Raman et fluorescence.

Réfutabilité: L'hypothèse sera réfutée si les résultats prédits par le modèle divergent avec une erreur supérieure à l'erreur expérimentale. Elle sera réfutée si une modification autre que la multiplication par un facteur fixe est nécessaire pour obtenir la concordance avec les résultats expérimentaux. La correction par un facteur linéaire fixe pour une même expérience sera acceptée à titre de facteur d'échelle.

Dans un second temps, ce mémoire cherche à réduire la complexité de la classification des volumes issus de modalités optiques présentant une certaine redondance. Une méthode d'optimisation exploitant les propriétés des signaux optiques est proposée à des fins de classification. Elle vise à

réduire la dimensionnalité des données volumiques issues de la tomographie en cohérence optique et la microscopie Raman, qui contiennent de l'information utile pour la classification des tissus, mais autrement difficilement interprétable. Pour la tomographie et la microscopie Raman, une méthode d'encodage des propriétés des tissus (profil de rétrodiffusion et composition spectrale) est développée pour compresser les données volumiques en images de types rouge-vert-bleu (RGB de l'anglais *red-green-blue format*), 3 canaux, utilisés pour décrire la couleur (**Objectif 2**). Différents descripteurs d'images peuvent ensuite être appliqués pour extraire les facteurs caractéristiques sur les résultantes avant d'appliquer des algorithmes de classification.

Objectif 2 : Développer une technique de réduction de dimension utilisant un descripteur multicouche pour une classification volume optique pour des tissus.

Dans un contexte d'assistance au diagnostic, les couleurs des images formées par microscopie Raman sont choisies de sorte à représenter des colorations histologiques. Pour construire les images, une analyse de décomposition spectrale est employée. Afin d'offrir des images de qualité, incluant une évaluation précise de la force du signal une projection basée sur quatre spectres incluant le spectre d'une lamelle vierge est envisagée (**Hypothèse 2**). La force du signal, qui reliée à la densité molécule, peut faire analogie à la transparence présente dans les colorations histologiques traditionnelles. L'hypothèse suppose aussi que l'utilisation des lamelles d'aluminium permettra d'obtenir un contraste détectable pour les régions à faible concentration des molécules ciblées.

Hypothèse 2 : L'utilisation d'une quatrième composante, associée au signal acquis sur une lamelle vierge, pour la décomposition spectrale agencée à la microscopie Raman permettra de reproduire des images histologiques virtuelles incluant la notion de transparence graduelle (baisse d'agent chromatophore) adéquatement pour des échantillons fixés sur des lames d'aluminium.

Originalité : La production d'images moléculaires par microscopie Raman n'altère pas l'échantillon et propose donc une méthode non destructive de former des images ce qui permet de répéter le processus pour un même échantillon. Différentes méthodes de reconstitutions histologiques virtuelles, employant la microscopie Raman, présente un indice plus ou moins absolu de la force du signal. Pour certaines méthodes actuelles, l'intensité de pics associés à des modes

vibrationnels ou du spectre complet est employée pour évaluer l'intensité à mettre dans un pixel [24] [19] [25]. Les variations de tonalité engendrées (soit une baisse de concentration des composés d'intérêt qui se traduit par la transparence sur les lames histologiques) sont sensibles à certaines propriétés et à la qualité de la mesure. En fait, en se basant sur l'intensité absolue; ces techniques peuvent être sensibles à : la réflexion, la diffusion et l'absorption qu'il peut y avoir dans un échantillon et le substrat des lames, ainsi qu'aux fluctuations en intensité du système².

Bref, l'évaluation d'intensité du signal n'est pas aussi fiable que si elle était mesurée à partir d'une référence présente dans la mesure (qui est aussi influencé par les effets de la mesure). Le signal sur l'aluminium étant plutôt stable, il constitue une bonne référence. D'autres méthodes se basent une reconnaissance spectrale pour attribuer une couleur par pixel selon la classe évaluée [26]. Ces dernières génèrent habituellement des images de haut contraste, ce qui efface la notion de force du signal ce qui empêche d'obtenir une représentation de la transparence graduelle (voir 3.2.1 pour plus de détail). Dans le but de présenter une réponse la plus fidèle possible à l'histologie traditionnelle, pour faciliter l'intégration de la technique, la méthode cherche à intégrer la transparence dans le cœur de son procédé en intégrant une quatrième composante de projection spectrale. La notion de transparence graduelle dans les images histologiques peut faciliter certaines tâches telles que le dénombrement de cellules d'une même nature agglomérées, ce qui est plus difficile dans les images générées à fort contraste.

En addition, l'aluminium est un choix économique pour la conception des lames, ainsi si la création d'une image histologique virtuelle fonctionne, cela contribuera à confirmer qu'il constitue un bon choix de matériaux pour les expériences futures. De plus, en employant systématiquement un même spectre de composition, soit celui de la lame, il serait possible de faire des analyses comparatives et des superpositions de différentes colorations.

Réfutabilité : L'hypothèse sera réfutée s'il n'est pas possible de distinguer par analyse qualitative la présence de cavité capsulaire, normalement transparente en même temps que des composantes de base d'une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine telle que les érythrocytes et les noyaux. De

² Les fluctuations en intensité du système n'affectent que les algorithmes qui observe l'intensité absolue, ce facteur est négligeable lorsque les spectres sont normalisés.

plus, afin de confirmer l'hypothèse les teintes dans l'échantillon devront être progressives. Pour réfuter ou infirmer l'hypothèse, les images générées seront comparées à une coloration réelle.

Enfin, puisque l'effet sur la classification est validé avec la tomographie en cohérence optique dans un contexte d'assistance au diagnostic pour le cancer de l'ovaire, cette section du projet se base sur l'hypothèse que la modalité en question a le potentiel d'identifier le bon diagnostic (**Hypothèse 3**).

Hypothèse 3 : La tomographie en cohérence optique présente un potentiel, une résolution et un contraste suffisant pour distinguer des cas pathologiques (classe binaire) avec une précision supérieure à 80% dans le cadre d'une étude de faisabilité.

Originalité : La tomographie en cohérence optique a été appliquée pour la reconnaissance automatique de différents tissus [27] [28] [29], mais les pathologies de l'ovaire ne semblent pas avoir été couvertes jusqu'ici. L'emploi de cette modalité pour la validation du procédé permettrait d'étendre des applications de cette technique d'image. De plus, elle présenterait un outil plus flexible pour ce cas clinique qui, à l'état actuel, se base principalement sur l'analyse histologique.

Réfutabilité : L'hypothèse sera réfutée si la précision de classification pour un cas binaire, entre le tissu sain et pathologique, pour la banque de données du LODI est en deçà de 80%. Malgré l'absence d'instrument similaire pour ce cancer, le seuil minimal employé comme objectif ne peut pas être inférieur à ce seuil pour témoigner un intérêt, puisque des impacts médicaux sont en jeu.

1.3 Plan du mémoire

Ce mémoire se sépare en sept chapitres (incluant l'introduction). Le second chapitre présente la théorie et les fondements sur lesquels s'appuie ce mémoire. Le troisième présente une revue de littérature concernant les sujets et les méthodes qui sont abordés dans les chapitres subséquents. Le quatrième chapitre détaille la conception d'un nouveau simulateur Monté-Carlo qui a été développé dans le cadre cette maîtrise. Le cinquième chapitre porte sur la réduction de la dimensionnalité des volumes OCT et Raman. Ce chapitre présente aussi un résumé des algorithmes développés dans le cadre de la preuve de concept de la classification basé sur un cas clinique. Les résultats obtenus sont présentés dans les chapitres correspondants et commentés dans le chapitre de discussion. Finalement, le dernier chapitre présente un résumé des conclusions importantes qui découlent de cette recherche et expose des propositions pour des travaux futurs.

Concrètement, la réalisation de l'**Objectif 1** et la validation d'**Hypothèse 1** sont présentées au Chapitre 4. La résolution de l'**Objectif 2** et l'**Hypothèse 2** sont présentées et validées dans le Chapitre 5. L'**Hypothèse 3** est brièvement abordée au Chapitre 5 et est détaillée dans l'Article 1.

Les annexes A, B et C présentent des détails associés aux choix d'implémentation et des informations relatives à la méthode de simulation. L'annexe A présente des contraintes relatives au modèle de simulation. Dans un second lieu, l'annexe B présente la démarche scientifique qui conduit au choix de modélisation par voxel et à la représentation des normales. L'annexe C offre des détails de l'expérience ayant mené à la validation de la fluorescence. Ensuite, la dernière annexe présente un article en anglais publié présentant les résultats pour la classification de l'ovaire avec la tomographie en cohérence optique. Cette annexe présente aussi les détails deux descripteurs d'images employés pour la classification de données employée dans l'article.

CHAPITRE 2 THÉORIE

2.1 Mécanismes d'interaction lumière-tissu

Cette section introduit les caractéristiques et certaines variables sous-jacentes aux interactions photoniques linéaires concurrentielles permettant de simuler la fluorescence et la diffusion Raman. Dans un second temps, une synthèse des propriétés propres à certains phénomènes photoniques est présentée afin de dégager les mécanismes et les propriétés à définir pour modéliser la diffusion Raman et la fluorescence.

Finalement, certaines notions entourant des techniques employées, telle la propagation de calcul générique sur un processeur graphique, la génération de nombres aléatoires pour des simulations stochastiques et la classification de données, sont introduites.

2.1.1 Absorption

L'absorption consiste en l'excitation d'un électron vers un niveau énergétique supérieur. L'absorption est directement reliée à l'intensité lumineuse incidente et au coefficient d'absorption (μ_a) dont les unités sont habituellement mm^{-1} ou cm^{-1} . Dans un milieu pour lequel le mécanisme d'interaction principal est l'absorption, la probabilité qu'un photon incident traverse une distance l sans événement d'absorption répond à la loi de Beer-Lambert (1).

$$\mathbb{P}(L \geq l) = e^{-\mu_a l} \quad (1) [2]$$

Où l est une distance parcourue et \mathbb{P} représente une probabilité qu'une interaction survienne à une distance L incluse dans l'intervalle $[0, l]$.

Une fois excité, différents mécanismes linéaires permettent la relaxation d'un électron : soit la ré-émission spontanée³ (excitation près d'une fréquence de résonance), la fluorescence, la phosphorescence ou l'émission sous la forme de chaleur [2].

³ et stimulée

2.1.2 Processus de relaxation

2.1.2.1 Diffusion

La diffusion est un processus de relaxation pour un électron à un niveau d'énergie virtuel par émission d'un photon d'énergie équivalente, diffusion élastique, ou d'énergie différente, diffusion inélastique (Raman ou Brillouin), au photon ayant généré l'excitation en premier lieu [30].

2.1.2.1.1 Diffusion élastique

Deux diffusions sont dites élastiques : la diffusion de Mie et la diffusion de Rayleigh [2].

La diffusion de Rayleigh est causée par une onde électromagnétique incidente qui interagit avec une particule de taille comparable ou inférieure à sa longueur d'onde. Le photon diffusé excite un électron à un niveau virtuel (éloigné d'une fréquence de résonance) qui réémet un photon de même énergie dans une direction variable en relaxant. Le dipôle induit par diffusion de Rayleigh ($p_{Rayleigh}$) dépend directement de l'onde d'excitation ($E_0(r)e^{i\omega_{photon}t}$) et de la polarisabilité de la molécule impliquée (α).

$$p_{Rayleigh} = \alpha_0 E_0(r) e^{i\omega_{photon}t} \quad (2) [2]$$

, où ω_p est associé à la longueur d'onde du photon incident et α_0 est la polarisabilité au repos.

La section efficace de la diffusion de Rayleigh (3), soit la probabilité d'interagir avec une particule, décroît avec la longueur d'onde.

$$\sigma_{Rayleigh} \propto \frac{1}{\lambda^4} \quad (3) [2]$$

La diffusion de Rayleigh, pour une lumière non polarisée, est anisotrope, c'est-à-dire que l'émission possède des directions préférentielles basées sur l'incidence du photon ayant causé l'excitation en premier lieu.

La diffusion de Mie intervient avec des éléments de n'importe quelle taille. Plus les éléments d'interaction sont grands, plus la propagation vers l'avant est préférentielle et plus les éléments sont petits, plus l'émission s'apparente à la diffusion Rayleigh [2]. Pour caractériser des matériaux

diffusants, le coefficient de diffusion (μ_s) étant plus général permet de regrouper les deux diffusions élastiques et de les exprimer sous une forme similaire à la loi de Beer-Lambert (4).

$$\mathbb{P}(L > l) = e^{-\mu_s l} \quad (4) [2]$$

Puisque la probabilité de diffusion peut varier selon la direction, le coefficient d'anisotropie est introduit afin de représenter le profil d'émission adapté à la composition microscopique du milieu d'interaction (voir 2.1.2.1.3).

2.1.2.1.2 Diffusion Raman

La diffusion Raman permet d'étudier les modes vibrationnels des molécules qui agissent comme une signature moléculaire. Il existe deux régions du spectre de diffusion Raman symétriques (selon les niveaux énergétiques, et donc dans le domaine spectral) par rapport à la raie de diffusion Rayleigh. La demie plus énergétique que la diffusion de Rayleigh est dite anti-Stokes et celle d'énergie moindre est dite Stokes (bilan énergétique du photon négatif). Ce dernier phénomène est possible, car la lumière ré-émise peut capturer de l'énergie vibrationnelle présente dans le milieu d'interaction.

Le moment dipolaire (p_k) d'un oscillateur associé à l'effet Raman (et à la diffusion élastique) sous l'action d'une excitation externe peut être définie par l'équation (5).

$$p_k = \alpha_0 E_0(r) e^{i\omega_p t} + \left(\frac{d\alpha}{dQ_k} \right)_{Q=0} E_0(r) Q_{k_0} [e^{-i(\omega_p - \omega_k)t} + e^{-i(\omega_p + \omega_k)t}] \quad (5) [30]$$

où $\alpha_0 E_0(r) e^{i\omega_p t}$ est le dipôle induit par l'excitation (diffusion Rayleigh, Mie) et le second terme de l'addition est associé à l'effet Raman : α est la polarisabilité, $\left(\frac{d\alpha}{dQ_k} \right)_{Q=0}$ correspond à la dérivée de la polarisabilité à l'équilibre (condition d'observation), Q_{k_0} est la position à l'équilibre et le terme entre crochets correspond à l'oscillation formée les deux modulations superposées : interne ω_k , associé à un mode vibrationnel (pic Raman), et externe ω_p [9]. Le terme impliquant $(\omega_p - \omega_k)$ tien pour la diffusion Stokes alors que l'expression incluant $(\omega_p + \omega_k)$ permet d'exprimer la diffusion anti-Stoke.

Finalement, la forme du spectre de diffusion Raman ne dépend pas de la longueur d'onde d'excitation (relié à ω_p) puisque la diffusion implique un niveau virtuel. Le décalage énergétique

mènera à une longueur d'onde finale qui dépend de la longueur d'onde d'excitation, toutefois les mêmes transitions quantiques (entre les niveaux vibrationnels des molécules) peuvent être observées entre différentes sources si la plage des spectromètres employés le permet.

La spectroscopie Raman (SR) ne permet pas cependant d'observer l'intégralité des liaisons moléculaires. Afin d'être observables comme une raie spectrale Raman, les vibrations sur les liaisons doivent causer un changement de la polarisabilité au sein de la molécule (6). À titre d'exemple, une liaison d'une molécule triatomique sera active selon l'effet Raman pour les étirements symétriques et sera inactive pour les étirements asymétriques (Figure 1).

$$\sigma_{raman} \propto \left| \left(\frac{d\alpha}{dQ_k} \right)_{Q=0} \right|^2 \neq 0 \quad (6) [2]$$

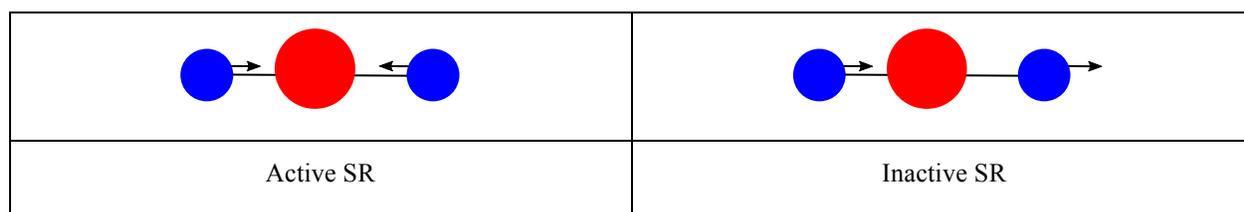


Figure 1 : Exemple de vibration active/inactive en spectroscopie Raman.

À cet effet la spectroscopie par absorption infrarouge (SIr) est souvent dite complémentaire à la spectroscopie Raman puisque les conditions d'observations sont différentes (Figure 2). Un mode de vibration ne sera parfois visible que par Raman ou la spectroscopie infrarouge, ou les deux. La spectroscopie par absorption infrarouge se base sur le principe d'absorption pour observer les niveaux vibrationnels puisqu'ils présentent des différences énergétiques de l'ordre de grandeur de photon appartenant au spectre des infrarouges. Les vibrations visibles par cette modalité induisent un changement de la polarité (déplacement du dipôle moléculaire permanent).

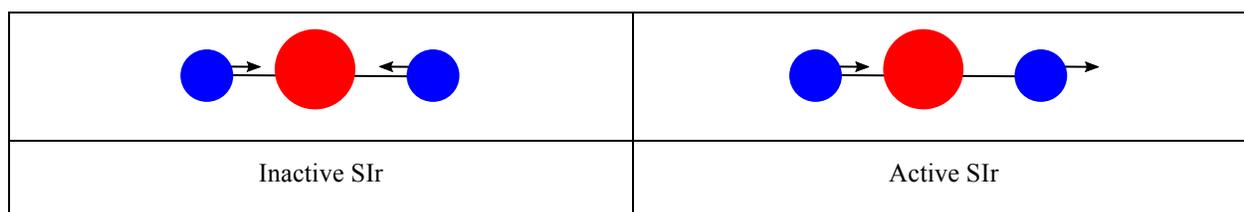


Figure 2 : Exemple de vibration active/inactive en spectroscopie infrarouge.

Il est à noter que les molécules pluriatomiques possèdent plusieurs modes de vibration.

En ce qui concerne l'allure des spectres, bien que la spectroscopie Raman repose sur des variations énergétiques entre des niveaux vibrationnels, les raies observées ne possèdent pas une largeur infinitésimale. Plusieurs principes causent un élargissement des raies. En ordre croissant d'importance, l'élargissement d'un pic d'un mode vibrationnel repose notamment sur l'impact de l'élargissement quantique (naturel), l'élargissement collisionnel, l'élargissement cristallin, l'élargissement par effet doppler et l'élargissement isotopique [30]. L'élargissement quantique est le seul élargissement intrinsèque alors que les autres sont extrinsèques.

2.1.2.1.3 Fonction de phase

La fonction de phase est la notion qui permet d'introduire l'anisotropie associée à la diffusion. La fonction de phase décrit la probabilité qu'un photon se dirigeant dans une direction initiale soit diffusé dans une direction donnée. La réorientation induite par la diffusion est généralement décrite par deux angles (Figure 3) : θ qui correspond à la déviation selon la direction d'incidente et ϕ qui détermine la direction de la projection sur le plan perpendiculaire au déplacement.

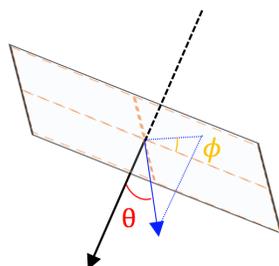


Figure 3: Angles de propagation selon un vecteur de propagation initiale (noir) et le vecteur de propagation suite à un événement de diffusion (bleu).

Le profil d'émission selon ϕ est généralement non préférentiel et symétrique dans les tissus biologiques; la fonction de phase cherche donc davantage à mettre θ en équation. La fonction de phase fait normalement intervenir un coefficient d'anisotropie ($-1 \leq g \leq 1$). Ce coefficient dépend du substrat impliqué: il s'agit d'une propriété optique intrinsèque. Par exemple, un coefficient d'anisotropie de -1, 0 et 1 correspond, respectivement, à une rétrodiffusion complète, une diffusion isotrope (la même pour tout angle θ et ϕ) et une diffusion complète vers l'avant (*forward scattering*).

La fonction de phase ($p(\cos(\theta))$) de Henyey-Greenstein (7) [31] est un modèle qui établit une simple relation entre le coefficient d'anisotropie (g) et θ .

$$p(\cos(\theta)) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{[1 + g^2 - 2g\cos(\theta)]^{3/2}} \quad (7) [31]$$

La fonction de phase doit toutefois être normalisée avant de pouvoir être employée sous la forme d'une probabilité d'émission. La définition employée pour la normalisation est décrite par l'équation (8).

$$\int_0^{2\pi} \left[\int_0^\pi p(\cos(\theta)) \cdot \sin(\theta) d\theta \right] d\phi = 1 \quad (8) [31]$$

Donc l'équation de Henyey-Greenstein peut être réécrite mise sous la forme d'une fonction de répartition (9) et (10) pour exprimer la probabilité cumulative associée à une orientation.

$$\mathbb{P}(\cos(\theta)) = \frac{1}{2} \int_{-1}^{\cos(\theta)} \frac{1 - g^2}{[1 + g^2 - 2g\cos(\theta)]^{3/2}} d(\cos(\theta)) \quad (9) [31]$$

$$\mathbb{P}(\cos(\theta)) = \frac{1 - g^2}{2g} \left((1 + g^2 - 2g\cos\theta)^{-\frac{1}{2}} - (1 + g)^{-1} \right) \quad (10) [31]$$

2.1.2.2 Fluorescence

La fluorescence est un mécanisme de relaxation qui s'apparente à la diffusion Raman mais qui implique un niveau énergétique (à l'absorption) réel plutôt que virtuel [32]. Puisque le niveau énergétique n'est pas virtuel, le temps de vie de l'état excité est typiquement beaucoup plus long que associé celui aux processus de diffusion non-résonante. Cette caractéristique a pour effet que le dipôle a une période de temps suffisante pour se réorienter. La réémission de la fluorescence est par conséquent isotrope ($g = 0$) [2]. La fluorescence fait, comme la diffusion Raman, intervenir à la ré-émission des transitions vers des niveaux vibrationnels causant un décalage vers le rouge, soit une augmentation de longueur d'onde (transition de Stoke).

Une molécule qui émet de la fluorescence prend le nom de fluorophore. Un fluorophore soumis à une excitation réémet de la fluorescence durant une période limitée : l'expression photo blanchiment est employée lorsqu'un fluorophore est dénaturé et ne peut plus émettre de

fluorescence; tous les fluorophores organiques sont soumis à ce phénomène de photoblanchiment [33].

2.1.2.3 Synthèse

Le Tableau 1 résume les propriétés de phénomènes de relaxation radiative linéaires, i.e. dont la probabilité d'interaction est directement proportionnelle à l'intensité (I). En fait, afin de permettre un calcul parallélisable, les mécanismes impliqués doivent partager la caractéristique d'être linéaires. Une description de certains phénomènes et applications qui ne correspondent pas à ce critère de simulation sont présentées en annexe A. Bien que l'émission spontanée n'ait pas d'intérêt pour les applications présentées, elle est tout de même incluse puisqu'il s'agit d'un mécanisme de relaxation concurrentiel à la fluorescence.

Tableau 1: Propriétés des relaxations proportionnelles à I [2] [9].

Phénomènes	Émission spontanée	Fluorescence	Phosphorescence	Diffusion élastique	Diffusion Raman ⁴
Jablonski					
Isotrope	Isotrope	Isotrope	Isotrope	Anisotrope	Anisotrope
Facteur de linéarité	$\propto I$ $\propto \mu_a(\lambda_1)$	$\propto I$ $\propto \mu_a(\lambda_1)$ $\times \phi_{fluor}(\lambda_2)$	$\propto I$ $\propto \mu_a(\lambda_1) \times \phi_{phos.}(\lambda_2)$	$\propto I$ $\propto \mu_s(\lambda_1)$	$\propto I$ $\propto \mu_s(\lambda_1)$ $\times \sigma_{raman}(\lambda_2)$
ΔE_{photon}	0	> 0	> 0	0	$\neq 0$

Dans le tableau, le caractère isotrope ou anisotrope de l'interaction dépend du facteur d'anisotropie $g \in [-1,1]$, Φ_{fluor} (11) correspond au rendement quantique de la fluorescence.

$$\Phi_{fluor}(\lambda) = \frac{\text{nombre de photons fluorescés}}{\text{nombre de photons absorbés}} \quad (11)$$

⁴ Spontanée seulement, la diffusion Raman stimulée n'est pas incluse.

La synthèse du Tableau 1 permet d'extrapoler deux groupes des mécanismes nécessaires pour simuler processus d'interaction linéaires: une réémission isotrope d'un photon ayant une possibilité de changement de longueur d'onde isotrope suite à une absorption, un mécanisme de diffusion qui permet l'anisotropie et une possibilité de changement de longueur d'onde. La probabilité de chacun des mécanismes est associée à une probabilité variant selon la longueur d'onde incidente λ_1 .

2.1.3 Réflexion et réfraction

Alors que l'origine des mécanismes d'interaction décrits jusqu'à présent est microscopique (atomique/moléculaires), certains phénomènes macroscopiques doivent être modélisés dans le cadre de simulations notamment aux interfaces entre différents milieux. Les phénomènes de réflexion et réfraction surviennent lorsque les photons perçoivent un changement d'indice de réfraction (n) (changement de milieu). La probabilité associée à chacun est reliée au coefficient de Fresnel pour des diélectriques (12).

$$R = \frac{1}{2}(R_{polarisationS} + R_{polarisationP}) \quad (12) [34]$$

$$R = \frac{1}{2} \left(\left| \frac{n_1 \cos \theta_i - n_2 \cos \theta_t}{n_1 \cos \theta_i + n_2 \cos \theta_t} \right|^2 + \left| \frac{n_1 \cos \theta_t - n_2 \cos \theta_i}{n_1 \cos \theta_t + n_2 \cos \theta_i} \right|^2 \right) \quad (13) [34]$$

2.2 Calcul générique sur un processeur graphique (GPGPU)

Le calcul générique sur un processeur graphique (GPGPU de l'anglais : general-purpose computing on graphics processing units) est une méthode de haute parallélisation de routine roulant sur une architecture prévue à cet effet, soit une carte graphique (GPU de l'anglais graphics processing units). Différentes techniques permettent désormais la programmation des GPU pour accélérer des traitements de données pouvant être parallélisés. Entre autres, le langage *CUDA* [35] permet un contrôle de la mémoire et des opérations effectuées sur une carte graphique de marque *Nvidia*. Une autre technique consiste à avoir recours aux *shaders* présents dans le pipeline 3D des cartes graphiques pour détourner les algorithmes de rendu de leur fonction première.

2.2.1 Pipeline 3D programmable

Le pipeline 3D (Figure 4) décrit la série d'opérations exécutables sur une carte graphique qui s'applique sur des données brutes pour former un *frame buffer*. Le pipeline comprend notamment quatre entités programmables nommées *shaders* [36].

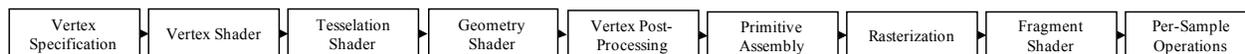


Figure 4 : Pipeline 3D [36].

Les unités programmables du pipeline permettent d'adapter les opérations afin d'adresser des problèmes tiers comme le calcul scientifique.

Les données employées dans une architecture graphique se nomment *vertex*. Les *vertex* sont définis et mis en format pour correspondre aux primitives. Pour résoudre un calcul générique, les primitives peuvent être définies et interprétées a posteriori comme l'ensemble de données utiles pour chaque calcul indépendant qui s'exécute en parallèle (*threads*). L'initialisation des *vertex* est gérée par une étape nommée *vertex spécification* qui transmet les données à la première unité programmable : le *vertex shader*.

Le *vertex shader* (VS) est un bloc programme qui a comme objectif initial de transformer les coordonnées globales en coordonnées relatives à une caméra [37]. Ce *shader* constitue la seule unité programmable non optionnelle du pipeline. Il accède chacun des *vertex* définis par le *vertex spécification* indépendamment. Toutefois, le *vertex shader* apporte une contrainte, soit qu'un *vertex* d'entrée ne doit produire qu'un et un seul *vertex* en sortie. Ce *shader* peut donc être réécrit pour des opérations mutuellement indépendantes qui génèrent une sortie de format déterminé et identique pour chacun des *threads*.

Le *vertex shader* précède le *tessellation shader*. Le *tessellation shader* permet d'accéder plusieurs *vertex* liés à une primitive en même temps. L'objectif du *tessellation shader* est de permettre une fragmentation des primitives [36]. Le *geometry shader* apporte une souplesse touchant le nombre de primitives d'entrée et de sortie. Cette souplesse s'agence toutefois à un coût de moindre performance. Les primitives peuvent être regroupées à l'entrée et engendrer un autre nombre de *vertex* en sortie. Il peut aussi changer l'organisation des *vertex*. Le nombre de sorties doit être déterministe et prédéterminable, autrement cela impliquerait de l'allocation dynamique de mémoire durant l'exécution. Étant l'étape subséquente au *tessellation shader*, le *geometry shader*

(GS) permet une nouvelle itération d'opérations sur les données. Ensemble, le *vertex shader*, *Tessellation shader* et le *geometry shader* forme les étapes de traitement des *vertex*. S'en suit un ensemble de post traitement sur les primitives résultantes. Le *fragment shader* (FS) est la dernière unité programmable qui applique sur chacun des fragments, résultats de la rasterisation des primitives, des propriétés telles que la couleur [37].

Enfin, pour effectuer des calculs sur une carte graphique, des variables globales sont susceptibles d'être requises, en addition aux données indépendantes de chaque primitive. Les textures jouent le rôle de variables accessibles par tous les *threads* en lecture seulement.

2.2.2 Caractéristiques de l'architecture des cartes graphiques

L'architecture des cartes graphiques, étant différente d'un processeur central (CPU de l'anglais *central processing unit*), permet du parallélisme de masse, mais elle s'agence à un jeu d'instructions différent⁵ et présente des performances moindres pour des routines séquentielles [38].

De plus, les threads qui roulent sur carte graphique sont regroupés en entité nommée *warps*. Ces regroupements de threads qui sont constamment alternés permettent de cacher la latence de la mémoire du GPU [38]. Le nombre des threads contenus par *warps* varie selon l'architecture de chaque carte. L'ensemble des *threads* d'un *warps* exécute la même séquence d'instructions simultanément. Ainsi, dans le cas de programmation conditionnelle, si des branches différentes sont sollicitées par des *threads* ensemble d'un même *warps*, alors les deux branches doivent être effectuées de façon séquentielle. Le travail est donc effectué en double, suite à quoi chaque thread rejette les changements de la branche qui ne correspond pas à leur condition [38]. Pour cette raison, il est normalement préférable de minimiser les branchements conditionnels dans les algorithmes des calculs génériques sur un processeur graphique.

⁵ Davantage de transistors dédiés à la logique.

2.3 Simulation de Monté-Carlo

Les simulations de Monté-Carlo reposent sur la génération de nombres aléatoires. En physique, la méthode consiste à exprimer différents observables physiques sous la forme de variables probabilistes afin d'obtenir le résultat d'un effet collectif par convergence. Ce modèle de simulation statistique est normalement appliqué à des problèmes où les solutions analytiques sont excessivement complexes.

2.3.1 Générateurs de nombres pseudo-aléatoires

Hormis l'uniformité de la distribution, la qualité d'un algorithme de génération de nombre pseudo-aléatoire peut être évaluée selon la période de répétition. Ce critère est très important pour les simulations de Monté-Carlo qui nécessitent généralement un très grand volume de nombres aléatoires. Le Tableau 2 résume les périodes pour les algorithmes les plus communs.

Tableau 2: Exemple d'algorithme de génération de nombres pseudo-aléatoires.

Algorithme de génération de nombres pseudo-aléatoires	Période
Mersenne Twister [39]	$2^{19937} - 1$
xorshift1024* [40]	$2^{1024} - 1$
xorshift* [41]	$2^{64} - 1$
xorshift	$2^{32} - 1 : 2^{128} - 1$

Il est à noter qu'une mauvaise qualité de nombres aléatoires peut biaiser le résultat de simulations et faire apparaître des moirés (patron d'interférence) dans les images formées par la migration des photons. L'algorithme de *Mersenne Twister*, disponible dans le standard C++ depuis la version 2011 [42] [43], a été optimisé pour convenir aux simulations de Monte-Carlo et a été utilisé dans le cadre des développements présentés dans ce mémoire.

2.4 Concepts de classification de données

L'apprentissage automatisé est un outil de prédiction basé sur des approches statistiques. Les méthodes de classification peuvent être scindées en trois catégories : supervisées, non-supervisées et hybrides [44]. Une technique dite supervisée implique la création d'un modèle pour une sortie connue. Une méthode non supervisée a pour objectif de séparer les données en ensembles similaires sans sortie connue. Une technique hybride permet de créer un modèle à partir de données pour

lesquelles la sortie est connue et inconnue pour d'autres. Les méthodes hybrides visent à séparer les données tout en essayant de regrouper celles qui partagent une classe connue identique.

Les méthodes qui impliquent une supervision cherchent à optimiser un modèle pour une sortie définie, ce faisant, elles sont enclines au surentraînement (en anglais : *overfitting*) [45]. Le surentraînement est l'état d'un modèle qui épouse trop fidèlement les données expérimentales incluant le bruit ou les données qui n'ont pas réellement un pouvoir prédictif en lien avec la sortie. Ainsi, pour contrer ce problème, les données sont normalement aléatoirement distribuées dans trois ensembles, soit un groupe d'entraînement⁶, un groupe de validation⁷ et un groupe de test⁸ [46] [47]. Les données d'entraînement servent à créer un modèle qui permet de prédire les sorties associées. Le modèle est construit de sorte à optimiser la vraisemblance entre les données réelles et prédites. L'optimisation des paramètres (ou hyperparamètres) est axée sur la recherche d'un minimum d'erreur tel qu'un algorithme de descente du gradient. À chaque itération l'erreur est évaluée pour les données d'entraînement et les données de validation. Le maximum de vraisemblance de l'ensemble de validation est employé pour déterminer l'arrêt d'entraînement et, par conséquent, éviter le surentraînement [45]. Enfin, les ensembles d'entraînement et de validation, étant employés pour optimiser le modèle, ne présentent pas une valeur de performance fiable. L'ensemble de tests, soit les données totalement inconnues par le système jusqu'ici, est ensuite normalement employé pour évaluer la performance.

2.4.1 Apprentissage profond et méthodes de classifications classiques

L'application des méthodes de classification « classiques » se divise généralement en deux étapes, lorsqu'appliquées sur des données telles que des images : l'extraction de composantes, nommées parfois métriques ou descripteurs, et la construction d'un modèle. L'étape d'extraction des métriques permet d'adapter les images (données multidimensionnelles) aux méthodes de classifications traditionnelles qui ne tiennent pas en compte autrement la structure qui sont présentes et utiles à la classification [46] [47]. À titre d'exemple, les composantes d'images peuvent

⁶ Typiquement 60-70% de l'ensemble des données [46] [47]

⁷ Typiquement 15%-20% de l'ensemble des données [46] [47]

⁸ Typiquement 15%-20% de l'ensemble des données [46] [47]

comprendre l'histogramme des gradients orientés ou la répartition statistique des couleurs/teintes, la détection de contour, etc. Un des descripteurs employés dans ce mémoire est décrit dans la dernière annexe. L'extraction de métriques, selon la nature de celles-ci, permet aussi d'adapter les méthodes de classification afin d'obtenir un modèle plus résistant aux transformations géométriques tel que les translations qui n'affecte pas la classe d'une image.

Par opposition aux méthodes d'apprentissage « classiques », les approches d'apprentissage profond peuvent apprendre à représenter et extraire des composantes des données brutes. L'apprentissage profond consiste à entraîner à un algorithme pour automatiquement faire la reconnaissance des composantes et la classification selon les paramètres de sortie [44]. Pour les images, les réseaux neuronaux convolutifs (CNN, de l'anglais *convolutional neural network*) sont une méthode d'apprentissage profond prévu pour les données structurelles [48].

En pratique, ce type de réseau, CNN, peut être employé selon deux approches distinctes. La première vise à construire l'intégralité du réseau. Cette méthode permet d'avoir un réseau plus adapté à des problèmes spécifiques, mais implique plus de temps de calcul et nécessite un nombre de données important : de milliers à des millions d'unités [49]. L'alternative sollicite un réseau préentraîné à une tâche similaire pour l'extraction des métriques et consiste à adapter la classification pour correspondre à une nouvelle problématique. De cette façon, il est possible de diminuer le temps de calcul et le nombre de données nécessaires à des centaines voir des milliers d'unités. Toutefois la qualité de cette technique dépend de la ressemblance entre les problèmes servant à l'entraînement et celui d'intérêt, ce qui peut représenter un défi de taille pour certaines applications.

2.4.1.1 Exemples de méthode de classifications classiques

2.4.1.1.1 Modèles de régression linéaire

Les méthodes de régression appartiennent à la famille d'outils statistiques permettant de prédire une variable de sortie selon des données d'entrée. Les régressions linéaires (Tableau 3) ont néanmoins un potentiel de correspondance entre les données de prédiction et les données réelles, très limitées par la faible flexibilité de ses axiomes. Ce modèle est donc rarement employé pour prédire des données complexes.

Tableau 3: Méthodes régressions linéaires [50] [51].

Nom	Modèle	Résolution	Avantages et limitations
Régression linéaire multiple (MLR)	$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n + \varepsilon$, où Y est une sortie, x des variables explicatives, β les coefficients de régression et ε le résidu	$\hat{\beta} = (X'X)^{-1}XY$	+ Simple et rapide + Intuitive - Instabilité de l'inversion de matrice
Régression des moindres carrés partiels (PLSR, de l'anglais <i>partial least squares regression</i>)	$Y = \beta_0^{PLS} + \beta_1^{PLS} a_1 + \dots + \beta_n^{PLS} a_n + \varepsilon^{PLS}$, où Y est une sortie, a est scores factoriels des x variables explicatives, β^{PLS} les coefficients de régression PLS et ε^{PLS} le résidu. $A = W_{PLS}X$, où W_{PLS} est la matrice de poids de la régression PLS.	$\widehat{\beta}^{PLS} = (A'A)^{-1}AY$	+ Système solvable pour un nombre d'observations inférieur au nombre de variables explicatives + Variable a fort potentiel de prédiction aisément identifiable ⁹ - Méthode supervisée
Régression par composante principale (PCR)	$Y = \beta_0^{PCR} + \beta_1^{PCR} b_1 + \dots + \beta_n^{PCR} b_n + \varepsilon^{PCR}$, où Y est une sortie, b est scores factoriels des x variables explicatives, β^{PCR} les coefficients de régression PLS et ε^{PCR} le résidu. $B = W_{PCR}X$, où W_{PCR} est la matrice de poids de la décomposition en composantes principales (optimisation de la variance).	$\widehat{\beta}^{PCR} = (B'B)^{-1}BY$	+ La matrice B est assurément orthogonale ce qui garantit l'inversion de la matrice

Afin d'appliquer les modèles linéaires aux formes de données non linéaires, il est préférable de linéariser le système si la forme attendue est connue (ex. : système gaussien, logarithmique...) [52].

D'autres méthodes de régression présentent une flexibilité supplémentaire telles que les modèles de régression multivariée par spline adaptative (MARS) qui permettent des nœuds d'inflexion [53].

2.4.1.1.2 Arbres de classification

Les arbres de classification sont des méthodes d'apprentissage automatisé qui consistent à séparer les données de sortie en les faisant parcourir une structure arborescente [54]. Chaque branchement de l'arbre s'associe à un processus décisionnel exprimé par une inégalité entre une variable et un seuil. Les variables de comparaison en tête de l'arbre ont généralement un plus fort pouvoir de prédiction de la sortie et les feuilles représentent les valeurs de sortie prédites. Cette méthode est prévue pour une des variables cibles discrètes.

⁹ Les variables ayant un fort pouvoir de prédiction ont un haut facteur de poids dans les premières composantes PLS.

2.4.1.1.3 Machine à vecteurs de support ou séparateurs à vaste marge

La méthode de séparateurs à vaste marge (SVM, de l'anglais *support vector machine*) est une technique qui vise à identifier les variables cibles (sorties) en séparant les paramètres à l'aide d'un hyperplan [44]. Les hyperplans sont choisis de sorte à séparer au maximum les unités appartenant à des classes différentes tout en maximisant la marge entre les données et l'hyperplan. Plus concrètement, le plan est déterminé de sorte à tenter de séparer les classes tout en étant le plus distancé possible des unités. Pour classifier les données, il convient d'appliquer l'équation formée de l'hyperplan. Par exemple si les données d'entrée d'une unité appliquée à l'équation de séparation donnée par l'hyperplan offrent une valeur supérieure à 1 alors les données sont associées à la classe 1 et si la valeur est inférieure à -1 alors la classe 2 est prédite. Afin de permettre la classification des données qui sont difficilement séparables par un plan linéaire, la représentation de l'espace vectoriel des paramètres peut être modifiée par l'ajout de nouvelles variables formées par des combinaisons et des opérations non linéaires appliquées sur les paramètres initiaux, pour faciliter la création d'un hyperplan [44]. Cette astuce, nommée astuce du noyau, peut aussi être appliquée à d'autres méthodes de classification linéaire telles que les modèles de régression.

2.4.1.1.4 Analyse discriminante linéaire (LDA)

Analyse discriminante linéaire est une méthode de réduction des variables supervisée. Elle vise à représenter des variables d'entrée en une combinaison linéaire de nouvelles variables qui maximise le rapprochement entre les éléments d'une même classe en maximisant la distance entre les éléments de classes distincts [44].

CHAPITRE 3 REVUE DE LITTÉRATURE

Cette section présente une revue de littérature des avancés historiques et de certains travaux significatifs reliés à cette recherche. Elle a pour objectif de présenter un portrait de l'état de l'art afin de permettre au lecteur de comprendre les enjeux et les prémisses du travail réalisé.

Tout d'abord, l'évolution des modélisations de la lumière par tracé de chemins est présentée afin de mettre en lumière les variations avec l'approche choisie et les techniques existantes. Ensuite, une courte revue des méthodes de création d'images moléculaires basées sur la microscopie Raman présente un survol de l'utilisation en histopathologie. Enfin, la revue de littérature de la classification basée sur la tomographie en cohérence optique étant très largement détaillée en annexe n'est pas abordée de nouveau dans la présente section.

3.1 Modélisation de la lumière

3.1.1 Tracé de chemin Monté-Carlo (an.: *Monte Carlo Path Tracing*)

Introduite en 1986, la simulation de tracé de chemin est une méthode d'infographie développée pour la résolution d'illumination globale. Cette technique de simulation des parcours de lumière par échantillonnage a d'abord été instaurée par Kajiya [21]. Son premier article présente l'équation de rendu, la technique de résolution de l'illumination globale, et la mise en équation du processus aléatoire.

Dans un cadre plus axé sur la biophysique, Lihong V. Wang et Wu [55] présentent une approche standardisée pour le parcours de photons adaptée à des cas de diffusion et d'absorption afin de modéliser les interactions principales observées dans les tissus. Ils présentent, entre autres, une technique pour fixer la relation entre les variables aléatoires uniformément distribuées aux différentes valeurs physiques qui doivent être déterminées dans un contexte de diffusion. Leur approche se limite à des diffusions élastiques et ne traite que d'une seule longueur d'onde à la fois.

3.1.1.1 Fluorescence et Raman

En 1997, Welch et *al.* [56] présentent une première méthode de simulation de Monté-Carlo pour résoudre la fluorescence de milieux homogènes infinis : le phénomène est évalué au moyen de

deux phases selon un procédé qui s'apparente au *photon mapping* [22]. Le processus de simulation est très lent et ne permet que la simulation d'une seule longueur d'onde à la fois. Dans son article, Welch propose d'employer un simulateur de diffusion et d'absorption pour cartographier les régions d'absorption. Dans une seconde simulation, il évalue la propagation de nouveaux photons (à une longueur d'onde différente) dont les origines concordent avec le profil des régions obtenues plus tôt, afin d'évaluer la réponse de fluorescence.

Matousek et *al.* présentent en 2011 [57] une méthode de simulation pour la diffusion Raman adaptée pour des comprimés pharmaceutiques. L'approche de Matousek tolère l'introduction de biais. Le premier biais est introduit par l'attribution d'une valeur moyenne fixe (non aléatoire) au parcours libre des photons. Ce biais est notablement atténué par le fait que le domaine est plusieurs ordres de grandeur plus grands que le parcours moyen du milieu à simuler. Le second biais est introduit par la contrainte géométrique de couches fixes pour la diffusion Raman : les transitions Raman n'ont lieu que pour certaines valeurs en Z . Les résultats obtenus, mis en comparaison avec des mesures expérimentales sur des comprimés pharmaceutiques, semblent toutefois concluants. Néanmoins, malgré les astuces employées pour permettre une accélération de la convergence du modèle, Matousek témoigne qu'une simulation de 100 000 photons prenait de 4 à 7 heures pour un ordinateur personnel de l'époque.

En 2013, un article de revue de littérature de Zhu et Liu présentant un regroupement des techniques existantes pour simuler la diffusion Raman et la fluorescence dans les tissus a été publié [58]. L'article résume les méthodes d'implémentation pour le parcours de photons avec des changements d'énergie pour la diffusion inélastique Raman et la fluorescence. La synthèse présente une combinaison complète en termes de couverture des phénomènes. Le résumé présente notamment deux algorithmes de simulation de paquets de photons (Figure 5) : le premier effectuant le parcours dans un milieu diffusant et absorbant, le second permet de faire le même processus, mais en générant des photons à d'autres longueurs d'onde. Afin de simuler la fluorescence et la diffusion Raman, les auteurs expliquent qu'un processus à trois phases est nécessaire. La première phase vise à évaluer la propagation de la longueur d'onde d'excitation (λ_{ex}). La seconde phase consiste à générer de nouvelles sources correspondant à l'émission fluorescence/Raman (λ_{em}) localisée selon le profil d'absorption et dont la quantité varie selon le rendement quantique/section efficace. Enfin, la dernière phase consiste à simuler (Figure 5 (a)), longueur d'onde par longueur d'onde, la propagation de ces nouvelles sources pour évaluer la réponse en fluorescence/Raman. Ainsi, le

processus ne résout qu'une longueur d'onde à la fois. L'article spécifie que la simulation fluorescence/Raman allonge considérablement de temps de simulation. Ainsi le processus ne résout qu'une longueur d'onde à la fois. L'article spécifie que la simulation de la fluorescence/Raman allonge considérablement de temps de simulation. Le résumé [50] s'arrête cependant à la présentation des méthodes combinées pour offrir un portrait des plus complets et une vue d'ensemble. Ainsi, les auteurs ne semblent pas proposer un simulateur fonctionnel et une validation expérimentale incluant l'intégralité des phénomènes pour cette technique.

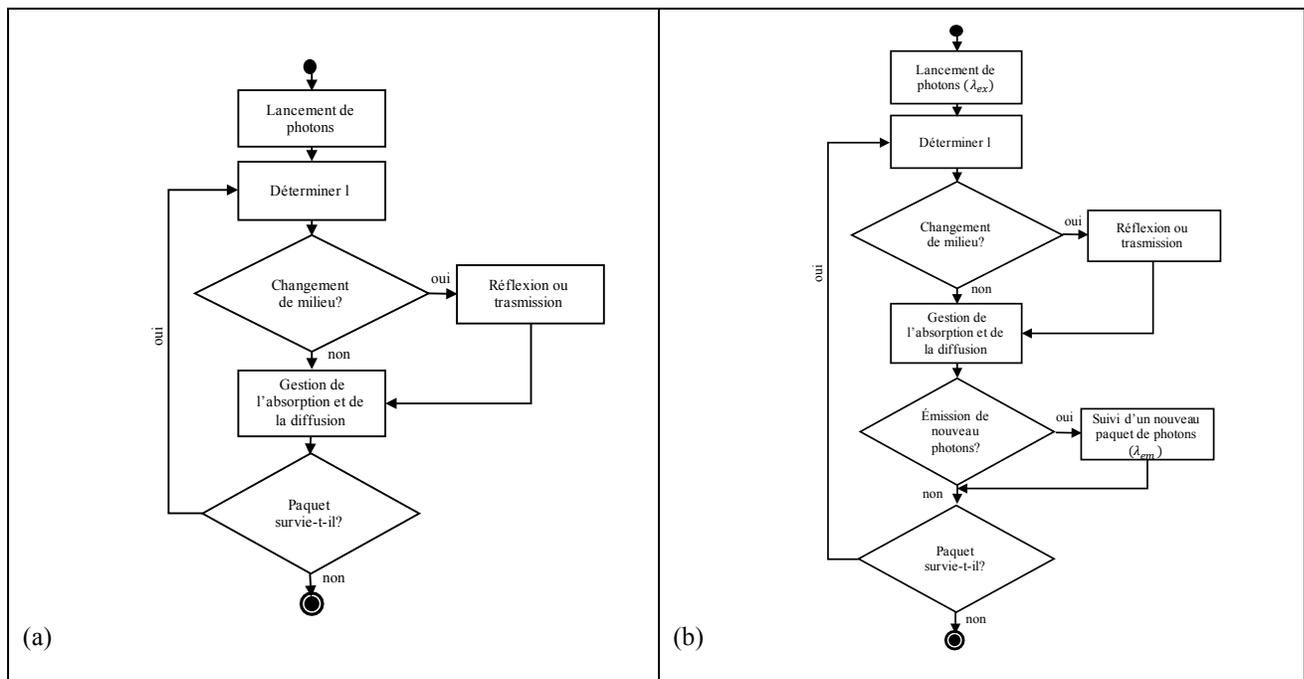


Figure 5: Processus de simulation de parcours de paquets de photons [50] : (a) Simulation d'un paquet de photons sans changement de longueur d'onde, (b) Simulation impliquant la création de photons issus de la diffusion Raman et la fluorescence. La variable l représente le libre parcours des photons.

Différentes méthodes de l'algorithme, présentées ci-bas (3.1.1.1 à 3.1.1.7), ont été proposées pour implémenter les différentes actions qui composent le processus de simulation (*e.i.*: *Déterminer l* , *Réflexion et transmission...*).

Par ailleurs, en 2014, Shuang Wang *et al.* [59] ont proposé un modèle de simulation de diffusion Raman (sans fluorescence) pour la peau, aussi une longueur d'onde à la fois. La méthode proposée se limite cependant à un modèle par couche. Ce dernier se base aussi sur le profil de distribution de la lumière d'excitation pour modéliser ces sources pour la diffusion Raman (indirect). Afin de

valider son simulateur, Wang compare un résultat de simulation avec des mesures acquises sur la peau. Les auteurs confirment que l'objectif de leur simulateur est atteint lorsque les signaux récupérés par la simulation d'un empilement de couches, basé les spectres des différentes couches cutanées mesurés, offrent un résultat similaire à la mesure Raman en rétrodiffusion prise sur un échantillon.

En 2016, Krasnikov & *al.* présentent deux alternatives pour simuler la diffusion Raman, sans fluorescence [60]. La première technique est un processus direct qui consiste à diffuser et absorber des paquets de photons. Lorsqu'une condition statistique, basée sur un « coefficient d'absorption Raman » ($\mu_a(\lambda_{Raman})$) est remplie, le paquet est 'absorbé'. La totalité du poids résiduel associé au paquet de photons est alors convertie en photons Raman. Le modèle de Krasnikov présume toutefois que le coefficient $\mu_a(\lambda_{Raman})$ est constant sur l'ensemble du modèle. La seconde méthode, en deux phases, se base sur le profil absorption de la lumière émise pour ensuite réémettre des photons.

Des méthodes ont aussi paru depuis pour simuler la fluorescence sur une base directe et pondérée, mais elle ne semble pas être aussi adaptée pour support la diffusion Raman et ne traite pas de diaphonie [61] [62]. Hennig & *al.* [62] proposent notamment une adaptation de *Monte Carlo Multi-Layered* (MCML) [63] pour permettre une transition d'un paquet de photons, à la longueur d'onde de la source, vers une nouvelle longueur d'onde (fluorescence) selon un coefficient d'absorption de fluorescence.

En 2017, une nouvelle revue de littérature a été proposée par Periyasamy et Pramanik [64] témoignant de l'intérêt pour le domaine et exposant l'avancement rapide des procédés. Celle-ci relate tout d'abord des concepts généraux de diffusion et d'absorption dans les tissus présentant certaines techniques mentionnées plus bas. Les auteurs s'attardent particulièrement à présenter un large éventail des applications cliniques de certains des modèles, tels que l'utilisation de forme incluse pour représenter de vaisseaux cylindriques ou modéliser l'œil.

La littérature actuelle ne semble toutefois présenter aucun simulateur direct supportant la diaphonie et qui permet d'intégrer à la fois la diffusion élastique et Raman, la fluorescence, la réfraction/réflexion et l'absorption pour les géométries complexes pour plusieurs longueurs d'onde à la fois.

3.1.1.2 Notion de parcours libre

La mise en équation du parcours libre (l) d'un photon, ou d'un paquet de photons, prend différentes formes selon les besoins d'implémentation et les critères de simulation. La notion de parcours libre peut être définie indépendamment pour la diffusion et l'absorption (14)(15). Lorsqu'exprimée séparément, la notion de parcours libre représente le parcours effectué en absence du phénomène ciblé.

$$\mathbb{P}[l_{diffusion} \leq L] = e^{-\mu_s L} \quad (14) [2]$$

$$\mathbb{P}[l_{absorption} \leq L] = e^{-\mu_a L} \quad (15) [2]$$

Par ailleurs, la notion de parcours libre pour les paquets de photons peut être interprétée comme une longueur aléatoire intégrant la diffusion et l'absorption (17) en se basant sur le coefficient d'atténuation totale (μ_T).

$$\mu_T = \mu_a + \mu_s \quad (16) [2]$$

$$\mathbb{P}[l \leq L] = e^{-\mu_T L} \quad (17) [2] [55]$$

Le parcours libre peut donc être décrit comme une variable aléatoire qui respecte cette distribution statistique. Puisque les algorithmes de génération de nombres pseudo-aléatoires supportent les distributions uniformes entre 0 et 1, il est possible de se rapporter à cette notation afin de représenter la distribution de l (19).

$$\mathbb{P}[0 \leq l] = 1 - e^{-\mu_T l} \quad (18) [55]$$

$$l = -\ln(\xi_1 / \mu_T) \quad (19) [55]$$

Où ξ_1 est une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1.

Cette définition du parcours libre, basée sur μ_T , qui est notamment proposé par Wang et Wu [55], est l'une des plus répandues pour les simulations dans les tissus. Elle est normalement utilisée lorsque les photons sont représentés avec des facteurs de poids (paquets de photons, voir section 3.1.1.3). En fait, dans cette approche, les photons sont considérés absorbés aux extrémités du

dernier parcours libre (perte de poids) [55] : les paquets ne sont pas repositionnés à un site d'absorption, car l'opération n'est pas triviale lorsque les photons sont regroupés par poids. L'objectif est d'offrir un compromis par l'introduction d'un biais dans le phénomène diffusion pour permettre une cartographie plus continue de l'absorption, surtout pour les milieux peu diffusants où de longs parcours libres sont communs. En comparaison, l'utilisation du parcours libre basé sur la diffusion uniquement pourrait causer des sauts ou des patrons dans l'absorption pour les milieux absorbants et très peu diffusants. L'utilisation du coefficient d'atténuation est donc une approximation acceptable pour les milieux biologiques. Toutefois, les milieux présentant une très forte absorption et une faible diffusion peuvent forcer une réorientation des photons/paquets de photons qui n'est pas physiquement exacte.

Une autre implémentation du parcours libre consiste à appliquer la valeur moyenne à tous les parcours libres [57].

$$l = 1/\mu_T \quad (20) [36]$$

Il s'agit d'une approximation un peu grossière de la notion de parcours libre, toutefois le biais peut être atténué lorsque le milieu de simulation et les distances à observer sont notablement plus « grands » que la longueur de parcours moyen. Celle-ci a l'avantage d'être plus rapide, de faciliter le suivi des photons pour le déverminage (en anglais *debugging*) et d'offrir une implémentation qui ne repose pas sur un générateur de nombres aléatoires.

3.1.1.3 Notion d'absorption

La modélisation de l'absorption de photons se résume majoritairement par deux approches. Une d'elles s'appuie sur la notion de parcours libre d'absorption (15). La probabilité d'absorption dépend de la distance parcourue, donc la probabilité que le phénomène survienne sur un segment de trajet d'un photon peut être exprimé en fonction d'une variable aléatoire (22).

$$\mathbb{P}[l \leq L] = e^{-\mu_a L} \quad (21) [2]$$

$$\xi_2 \leq e^{-\mu_a l} \quad (22)$$

Où ξ_2 est une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1.

Une alternative pour implémenter l'absorption fait intervenir une notion de poids (W_{poids}) associé à un paquet de photons. Une portion du poids est retranchée (23) lorsque l'absorption est appliquée à chaque évènement de diffusion.

$$\Delta W_{poids} = \frac{\mu_a}{\mu_s} W_{poids} \quad (23) [55]$$

Lorsque le poids d'un paquet tombe sous la valeur d'un seuil, le paquet peut commencer à être considéré comme entièrement absorbé. Pour considérer la probabilité de paquet de photons continue à une distance supérieure à celle limitée par le seuil, une roulette russe est employée pour déterminer si le paquet continue pour chaque segment parcouru pour un paquet ayant un poids inférieur au seuil. Cette appellation est aussi employée pour l'absorption d'un photon individuel.

3.1.1.4 Notion de frontières et réflexion/réfraction

La gestion de réfraction et réflexion à une frontière est assez standard. Le coefficient de Fresnel qui présente une probabilité de réflexion et dont le complément représente une transmission (24) est employé.

$$R + T = 1 \quad (24) [2]$$

$$\xi_3 \leq \frac{1}{2} \left(\left| \frac{n_1 \cos \theta_i - n_2 \cos \theta_t}{n_1 \cos \theta_i + n_2 \cos \theta_t} \right|^2 + \left| \frac{n_1 \cos \theta_t - n_2 \cos \theta_i}{n_1 \cos \theta_t + n_2 \cos \theta_i} \right|^2 \right) \quad (25) [34]$$

, où ξ_3 est une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1.

En comparant cette relation à une variable aléatoire (25), il est simple de déterminer si un photon (ou paquet de photons) est reflété ou transmis. Selon la normale au point de jonction, le parcours est réorienté selon le phénomène impliqué, soit la réfraction (26) ou la réflexion (27).

$$n_1 \sin \theta_i = n_2 \sin \theta_t \quad (26) [34]$$

$$\theta_i = \theta_r \quad (27) [34]$$

Les implémentations diffèrent davantage pour la définition des interfaces et l'encodage des normales. Pour segmenter l'espace, il est notamment possible d'employer des symboles [57]:

- Par couche;
- Par maillage (*mesh*);
- Par formes régulières telles que des cylindres des sphères des polyèdres réguliers qui peuvent être incluses;
- Par voxel.

La représentation de modèle par couche est simple à utiliser et acceptable pour l'approximation de certains modèles telle que la peau. La représentation géométrique est toutefois très limitante ne laissant qu'un degré de liberté dans un seul axe.

L'emploi d'un maillage est couramment exploité dans l'industrie d'infographie et pour les corps rigides. Cette méthode est très peu contraignante en ce qui a trait les géométries qui peuvent être modélisées. Les maillages impliquent généralement une génération manuelle ou semi-automatique des modèles. La génération automatique de maillage peut engendrer des dégénérescences au niveau des surfaces. Toutefois, l'utilisation de maillages dans un contexte de propagation de photons dans un milieu turbide alourdi le calcul d'intersection avec une interface (voir Annexe A). Par ailleurs, les maillages sont difficilement adaptables pour implémenter des gradients de propriété optiques.

L'utilisation de forme incluse permet de limiter les coûts en mémoire et augmenter les performances de calcul d'intersection pour les formes supportées [65]. L'utilisation de formes régulières incluses est très appréciée en biologie puisqu'elle propose des courbures (sphère, ellipsoïde et cylindre) qui permettent de modéliser adéquatement certains éléments (ex. : cellules, œil, etc.). La méthode est toutefois très restrictive pour les géométries en supportant un nombre très limité de formes.

La modélisation par voxel est aussi exploitée en infographie, mais elle est toutefois moins employée en simulation de photons pour les tissus. Comme pour le maillage, la représentation par voxel limite peu les géométries : toutes formes tridimensionnelles peuvent être représentées par sa forme discrétisée en voxels. Selon la précision exigée, la discrétisation selon une grille peut être exigeante en espace mémoire. Dans leur article de 2013, Zhu & Lui soutiennent que les temps de calcul s'en retrouvent aussi diminués [58]. Ces deux caractéristiques ont régulièrement été soulevées dans le

passé pour écarter la représentation en voxel dans les simulations des tissus. Le coût de performance est tangible principalement pour les algorithmes qui progresse voxel par voxel pour vérifier si une condition frontière atteinte. Telles que présentées en Annexe B, l'impact de la taille des grilles peut être géré par différentes techniques et les performances de calcul optimiser selon les méthodes d'encodage des normales telles que *Marching Cube* [66].

Pour la représentation par voxel, des techniques en infographie ont été développées pour exprimer les normales sur une surface de voxel afin d'offrir des rendus plus lisses. Une des méthodes consiste à évaluer la position des voxels avoisinants dans un certain périmètre afin d'approximer une forme plus lisse qui pourrait être représentée par cette discrétisation. Un autre algorithme, nommé *Marching Cube* [66], permet de représenter les surfaces qui segmentent un voxel. La méthode consiste à exprimer avec des champs scalaires les distances les plus courtes entre une isosurface et chaque point de l'espace. En évaluant les huit valeurs scalaires encadrant un voxel, les facettes de la surface intersectants, le cube peut être déterminé [67].

3.1.1.5 Notion de changement de longueur d'onde

Le changement de longueur d'onde occasionné par un échange d'énergie avec le milieu (ex. : diffusion Raman ou fluorescence) est généralement exprimé qu'une longueur d'onde à la fois. Le changement de longueur d'onde, où la création de nouveaux photons/paquets dépend directement du rendement quantique pour la fluorescence et la section efficace pour la diffusion Raman [57].

3.1.1.6 Notion de sources et capteurs

Plusieurs méthodes de modélisation de sources et capteurs ont été proposées dans la littérature. La modélisation de faisceaux de taille infinitésimale (*pencil beam*) est une méthode d'illumination de base généralement implémentée. Pour des milieux semi-infinis ou par couche, la réponse à ce faisceau est généralement convoluée au profil d'une source réelle [68]. Des sources sphériques [69] et des fibres optiques pour l'émission et la réception [70] [71] [72] [73] ont aussi été proposées dans des simulateurs.

3.1.1.7 Notion d'optimisation

Plusieurs techniques d'optimisation ont vu le jour afin d'accélérer le processus de simulation de tracé de chemin Monté-Carlo. La parallélisation du calcul, plus particulièrement sur processeur

graphique, permet d'effectuer le processus cumulatif plus rapidement. L'utilisation d'un facteur de poids sur un paquet de photons plutôt que des photons individuels a été introduite pour minimiser le temps de calcul attribué à des parcours de photon qui mène à une absorption et ne contribue donc pas à la formation de l'image sur un capteur. L'utilisation du poids permet d'introduire l'effet d'absorption et diminuer le nombre de rejets des calculs de trajectoire [55].

Des optimisations basées sur une diminution de la variance sur les images générées ont été proposées pour réduire le temps de génération de rendu tout en minimisant le bruit. Il est possible de résumer l'objectif de cette approche par une diminution du nombre de photons nécessaires en compensant par l'emploi d'une technique de correction a posteriori [74]. En fait, la méthode de tracé de chemins Monté-Carlo tend à converger et diminuer en erreur (28) par l'ajout du nombre de photons (N_{photon}).

$$\sigma_{bruit}^2 \propto 1/N_{photon} \quad (28)$$

Le bruit prend la forme de variation superposée à la réponse et/ou des valeurs aberrantes (*hot pixels*). Zhu et Liu estiment qu'un gain de 5% peut être atteint pour les tissus par un tel procédé [58] [75]. En infographie, des modèles de plus en plus flexibles ont été proposés dans ce sens. En 2016, Moon et al. [74] proposent une correction du bruit résiduel basé sur des approximations polynomiales adaptatives sur une fenêtre d'observation, une couverture de l'échantillonnage adaptatif et une correction des aberrations indépendantes.

D'autres optimisations peuvent aussi être ajoutées pour des conditions particulières telles que l'utilisation de perturbation (ex. : Métropolis [76]) pour des simulations de sources et capteurs très petits.

3.2 Classification de volume

À l'instar des images, les données volumiques doivent être occasionnellement présentées autrement pour faciliter la reconnaissance automatique. Les données issues de la tomographie en cohérence optique et de la microscopie Raman, imagerie spectroscopique par sectionnement optique, sont des exemples de modalité qui peuvent grandement bénéficier de cette manipulation. Ces modalités recèlent beaucoup d'informations et ont un large potentiel pour plusieurs applications : notamment pour l'assistance au diagnostic. Toutefois, les données brutes issues de ces modalités sont très

redondantes et l'information pertinente est noyée dans un large volume de données. Afin de faciliter de la reconnaissance automatique, il est donc souhaitable d'extraire certaines caractéristiques directement classifiable et résistante aux transformations géométriques ou se rapporter à un modèle plus simple idéalement adressé dans la littérature.

3.2.1 Imagerie moléculaire Raman

Dans l'objectif de réduire des données volumiques issues de la spectroscopie Raman en format plus restreint, les spectres peuvent être interprétés afin de produire des images moléculaires.

Pour produire des images utiles dans un contexte d'assistance au diagnostic, il est souhaitable d'appliquer ce procédé pour produire des colorations de lames histologiques virtuelles. À cet effet, la coloration histologique est un procédé qui permet de mettre en évidence certaines structures présentes dans les tissus au moyen de pigment qui se lie à certaines structures cibles selon affinité du colorant [77]. Les images formées par cette technique en laboratoire qui permet au pathologiste de pouvoir poser un diagnostic. La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine est un exemple de coloration employée [78]. Celle-ci engendre des lames où les structures sont visibles en différente teinte de bleu et de rouge : les noyaux sont visibles en bleus foncés, les muscles en rose foncé, les globules rouges en rose cerise, les basophiles (globules blancs) en pourpre, le collagène en rose pâle et les cytoplasmes en rouge [79]. Ainsi, les images associées à cette méthode contiennent le potentiel permettant d'interpréter les tissus. Une façon de produire ces images de façon virtuelle à partir de la spectroscopie Raman consiste à évaluer la concentration des composés moléculaires qui composent un spectre. Cette évaluation appartient à un regroupement les méthodes mathématiques qui permet d'extraire les données chimiques nommées chimiométrie (en anglais.: *chemometrics*).

Certains chercheurs se sont ainsi penchés sur la possibilité de reproduire des images histologiques en employant la microscopie Raman sur des échantillons frais (en solution) [80], enrobés de paraffines [19] et congelés [24]. Les études impliquant la paraffine sont celles qui se préoccupent davantage des spectres de fond, mais principalement pour retirer un signal parasite avant la décomposition spectrale plutôt que pour intégrer la transparence. La Figure 6 illustre un procédé des plus à jour de création d'image moléculaire pour des échantillons enrobés de paraffine.

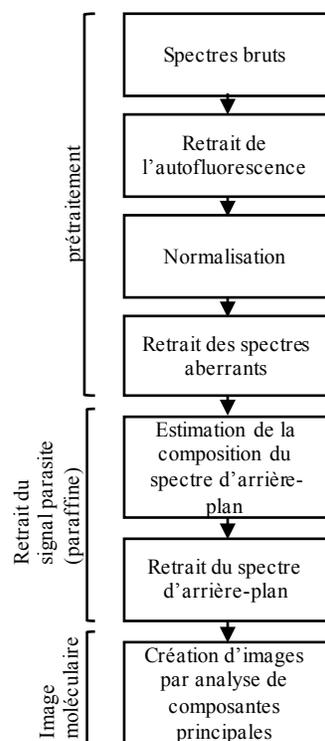


Figure 6: Procédé de création d'images moléculaires pour des échantillons enrobés de paraffine [19].

Une autre approche basée sur un algorithme de classification multi-classes (ex. : arbres décisionnels) a permis de reproduire plusieurs colorations en ciblant la reconnaissance de certaines composantes : muscle, noyaux, carcinome, etc. [26] Ce procédé a d'ailleurs permis de reconnaître les spectres non associés à des cellules ou des organelles (ex. : cavité) et d'écarter les spectres dès le départ de la classification. Les pixels liés aux spectres écartés se voient attribuer une couleur de défaut (ex. : blanc). Cependant, dans cet article une coloration fixe est associée par classe, il n'y a pas de variation sur les teintes, donc pas de gestion de transparence dans le tissu.

Par ailleurs, des fournisseurs de microscope Raman tel que Renishaw (Renishaw, Gloucestershire, Royaume-Uni) proposent désormais des techniques intégrées à leur logiciel commercial pour faire la création d'images moléculaires. Renishaw propose, entre autres, deux techniques pour produire des images de concentration Ramans, une basée sur une analyse multivariée, basée entre autres sur une analyse par composantes principales (PCA) et seconde basée sur les spectres entiers et une seconde basée sur la l'intensité de certaine bande spectrale [25].

Les méthodes basées sur l'intensité d'une plage énergétique fixent généralement un maximum et un minimum d'intensité ou d'aire sous la courbe et associent les valeurs intermédiaires à des intensités de pixels. Cette méthode permet de plus simplement isoler un mode de vibration. Toutefois, elle dépend exclusivement de l'intensité absolue, ainsi des variations attribuables à diffusion, l'absorption, la réflexion sur la surface peuvent affecter ou la fluctuation de la source. Ces effets peuvent être diminués en normalisant les spectres. Toutefois, les méthodes d'analyse sur le spectre complet sont plus longues que celles basées sur un mode de vibration unique ciblé, mais produisent des images de concentration de meilleure qualité puisqu'elles se basent sur les spectres complets [25] [81]. Les analyses multivariées attribuent normalement une couleur à chaque spectre de compositions. Les résultantes sont soit normalisées pour offrir une représentation à fort contraste ou non normalisées. Les résultats normalisés effacent les traces de la force du signal et perdent donc toute référence à la transparence. Les résultats non normalisés peuvent présenter différentes échelles de saturation qui s'apparente à la transparence, mais la démarche est sensible aux fluctuations en intensité et aux variations des autres propriétés optiques du substrat et du tissu.

CHAPITRE 4 MODÉLISATION PHOTONIQUE MONTÉ-CARLO

Cette section présente l'algorithme (ici nommé : « Le parcours caché des photons ») et l'implémentation de la simulation de Monté-Carlo. L'architecture logicielle développée pour intégrer le calcul sur processeur graphique est brièvement abordée. Les méthodes de validation de l'algorithme et un ensemble de résultats simulés sont aussi présentés.

4.1 Le parcours caché des photons

La simulation suit un processus de convergence itératif facilement parallélisable (Figure 7). Au cours de celui-ci, chaque évènement de diffusion est considéré pour l'effet Raman. Dans cet objectif, un branchement conditionnel évaluant si une interaction de diffusion est élastique ou inélastique est prévu. Si le phénomène de diffusion est déterminé inélastique, la longueur d'onde du photon est modifiée et donc les propriétés optiques sont ajustées.

À la suite de quoi, les photons sont lancés pour une distance l à parcourir qui dépend du coefficient de diffusion (4.1.2). Si un changement de milieu survient durant le parcours du photon, la probabilité de transmission/réflexion est évaluée (4.1.5). Dans les deux situations, un changement d'orientation doit être appliqué si un changement d'indice de réfraction (n) existe entre les milieux impliqués. Si une transmission survient, les propriétés du milieu sont réévaluées afin d'ajuster le calcul des trajectoires des photons aux changements induits par la transition. Une fois le photon déplacé, sa réorientation due à la diffusion peut être prédite en préparation de la prochaine itération.

Subséquentement, la roulette russe évalue si le photon peut continuer son chemin (non absorbé, 4.1.6). Si une absorption prend lieu au cours de l'itération, le photon est repositionné dans le dernier segment parcouru pour correspondre à la position d'absorption calculée et, ce faisant, marque la mort¹⁰ du photon. Suite à quoi, le photon peut obtenir une nouvelle chance s'exprimant par une réémission de fluorescence ou une émission spontanée. Si le photon est réémis, il est réorienté selon un profil isotrope et le processus peut être élastique ou inélastique. Lorsque le mécanisme de

¹⁰ L'absorption marquant la fin du parcours d'un photon emprunte le nom de « mort du photon » afin d'être cohérent avec la littérature.

fluorescence (inélastique) est emprunté, les propriétés sont mises à jour afin d'être ajustées à la nouvelle longueur d'onde.

Avant chaque itération, deux conditions doivent être validées. Dans un premier temps, la position du photon est évaluée à savoir si elle est incluse dans le domaine. Lorsqu'un photon est sorti du domaine, son parcours prend fin et il sera considéré, a posteriori, pour les calculs des résultantes¹¹. Dans un second temps, la distance parcourue par un photon est comparée à une grandeur de parcours maximale. Cette grandeur de parcours fait analogie à un temps d'intégration d'un capteur et peut être fixée à l'infini si le temps n'importe pas. Pour que cette évaluation soit adéquate, un temps de parcours est ajouté lorsqu'un phénomène survient pour tenir compte du temps de vie de l'état excité. Cette condition peut être retirée si la notion temporelle n'importe pas pour la mesure. Si la quantité de nombres aléatoires est limitée, cette condition vérifie aussi si des nombres aléatoires sont encore disponibles. Si tous les nombres aléatoires ont été épuisés, la course du photon est enregistrée et il arrête son parcours. D'autres nombres aléatoires doivent alors être générés pour que le photon puisse terminer sa course.

Enfin, il suffit d'évaluer si d'autres photons sont à lancer afin de recommencer le processus d'itération. La quantité de photons à lancer est déterminée selon les besoins de la simulation. Le choix peut être orienté par le facteur de force du signal, la configuration des sources-capteurs et le seuil de signal sur bruit.

Finalement, le simulateur s'appuie sur des hypothèses d'utilisation. Elles impliquent notamment que l'interférence est négligeable pour les milieux à simuler (diffusants). À cet effet, il est supposé que les phénomènes associés à la cohérence optique sont rapidement estompés par les nombreuses redirections des photons avec le phénomène de diffusion. Par conséquent, il est posé que la phase des photons joue un impact peu notable (négligeable) sur le portrait global de la lumière qui interagît avec un tissu. Aussi, les effets photoniques non linéaires, tels que la fluorescence par absorption de plusieurs photons, sont négligés. Ces hypothèses permettent de traiter les photons indépendamment, permettant par le fait même la parallélisation du calcul.

¹¹ Formation d'images, calcul d'intensité, etc.

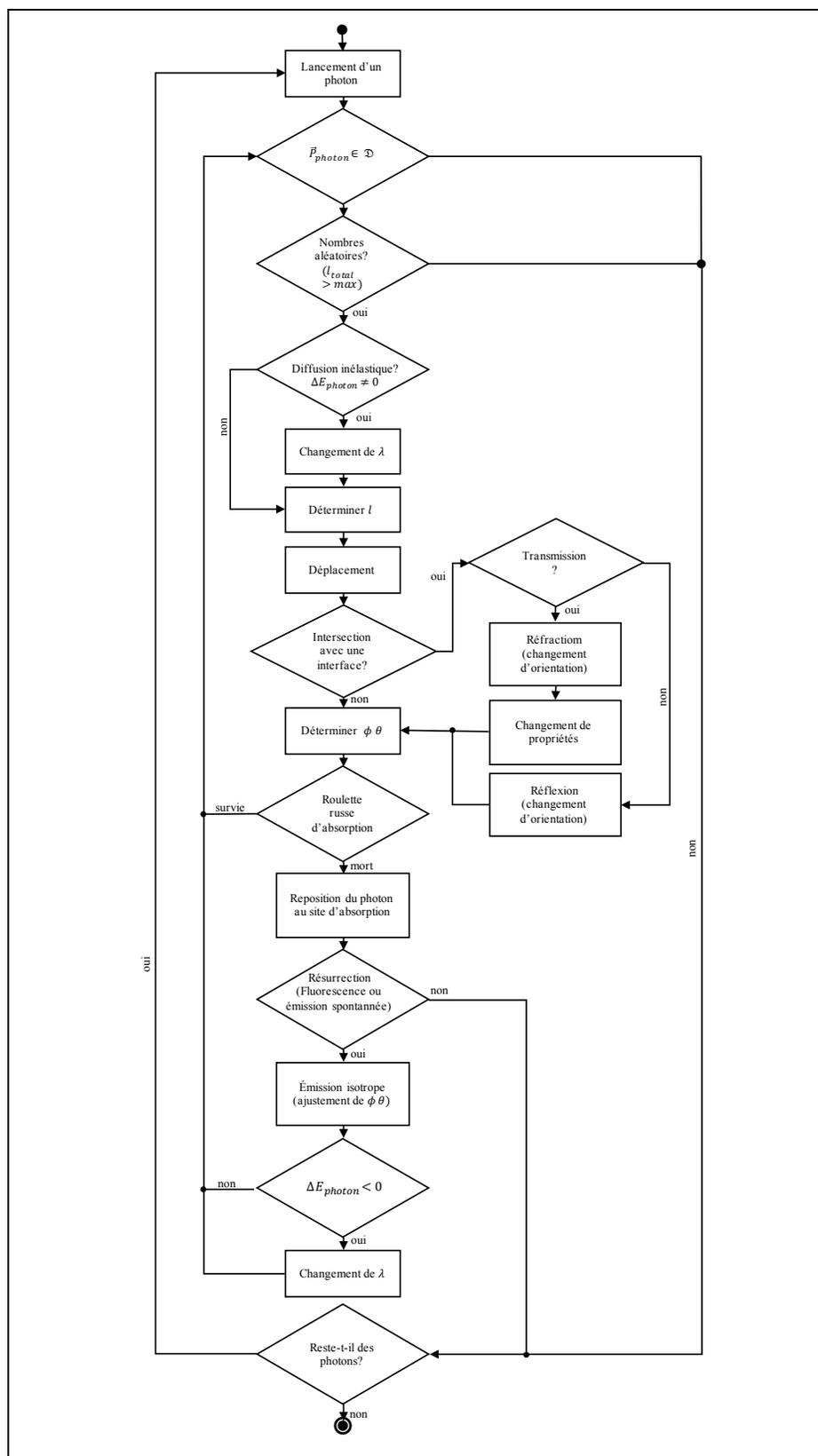


Figure 7: Diagramme de flux du parcours caché des photons.

4.1.1 Notion de poids

L'algorithme est proposé pour les photons individuels et l'utilisation d'un facteur de poids [2] [55] n'est pas retenue pour l'implémentation. Ce faisant, il est possible d'appliquer les opérations et les probabilités pour un photon individuel sans compromis. Ce choix a été réalisé dans l'objectif d'offrir une simulation fidèle des phénomènes : la notion de poids a été écartée, car elle est peu compatible avec la nature ponctuelle de la diffusion Raman et de la fluorescence. À l'opposé, elle suggère généralement un accommodement pour améliorer la performance, gain en temps de calcul, dans le but d'offrir une évaluation globale¹².

Le facteur de poids se base généralement sur une notion du parcours libre calculé à partir du coefficient d'atténuation (absorption et diffusion) total pour gérer l'absorption ('mort' des photons) de façon graduelle. L'utilisation du parcours libre basé exclusivement selon la diffusion pourrait donner lieu à des patrons non uniformes en absorption (ce qui affecte le profil d'émission de fluorescence) pour les milieux très peu diffusants. Toutefois, lorsque l'absorption est très forte, la réorientation des photons peut être excessive. De plus, une réorientation qui n'est pas exclusivement influencée par la diffusion peut rendre le calcul de probabilité de transition vers Raman laborieux (le phénomène survenant exclusivement lors de la diffusion). D'autant plus, en présence d'un tel facteur, la probabilité de transition pour la spectroscopie Raman devrait tenir en compte le poids du paquet; plus le paquet de photons est important, moins il est probable que tous les photons transitent au même moment. En addition, les phénomènes étant de faible occurrence, la transformation d'un rayon de fort poids en diffusion Raman, par exemple, favoriserait la création de pixels aberrants de hautes intensités (version anglaise : *hot pixels*). Une option serait de scinder le paquet lors d'une diffusion inélastique et à chaque absorption (pour la fluorescence). Toutefois, cela susciterait la problématique que le nombre de primitives (paquet de photons) qui résulte d'une primitive d'entrée n'est pas déterministe. Cette contrainte empêche la parallélisation avec le pipeline graphique.

La précision des résultats a donc été choisie au détriment du gain en performance que le facteur de poids peut offrir. Ainsi lors d'une absorption, par exemple, le photon peut être repositionné à

¹² Méthode par approximation.

l'intérieur du dernier segment de parcours selon sa probabilité définie par μ_a , ce qui permet d'obtenir une évaluation plus exacte de l'origine de la fluorescence. La solution a aussi été choisie de sorte à ne pas contraindre les coefficients associés aux différentes propriétés optiques. D'autant plus, le modèle demeure compatible avec les autres méthodes d'optimisation qui peuvent offrir des gains plus avantageux tout en demeurant physiquement exactes [58] [74].

4.1.2 Le parcours libre

La notion de parcours libre choisie est exclusivement basée sur la diffusion; l'utilisation du coefficient d'atténuation total étant inutile si les photons sont repositionnés au site d'absorption. Pour évaluer une longueur d'un trajet de photon entre deux évènements de diffusion, la loi de Beer-Lambert est donc employée (29). Puisque les propriétés sont définies par voxel et pour plusieurs longueurs d'onde, le coefficient de diffusion peut être exprimé par une fonction définie dans l'espace et les longueurs d'onde (voir 4.2.1.3)

$$\mathbb{P}[l_{diffusion} \leq L] = e^{-\mu_s(x,y,z,\lambda)*L} \quad (29)$$

, où μ_s est le coefficient de diffusion du milieu pour la cordonnée (x,y,z) et calculé pour une longueur d'onde λ . Ainsi, la fonction de répartition (cdf, de l'anglais *cumulative distribution function*) qu'un évènement de diffusion survienne sur une distance $l_{diffusion}$ (30) peut être exprimé en fonction des nombres aléatoires générés ξ_1 (31).

$$\mathbb{P}[0 \leq l_{diffusion}] = 1 - e^{-\mu_s(x,y,z,\lambda)l_{diffusion}} \quad (30)$$

$$l_{diffusion} = -\ln (\xi_1/\mu_s(x, y, z, \lambda)) \quad (31) [2]$$

, où ξ_1 est une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1.

4.1.3 Diffusion des photons et fonction de phase

Pour exprimer la déviation lors d'un évènement de diffusion en fonction d'une expression aléatoire, la fonction de répartition basée sur l'équation de phase, telle que décrite par Henyey-Greenstein(32) [31], est employée (voir 2.1.2.1.3).

$$\mathbb{P}(\cos(\theta)) = \left[\frac{1 - g^2(x, y, z, \lambda)}{2g(x, y, z, \lambda)} \left((1 + g^2(x, y, z, \lambda) - 2g(x, y, z, \lambda) \cos \theta)^{-\frac{1}{2}} - (1 + g(x, y, z, \lambda))^{-1} \right) \right] \quad (32)$$

La fonction de répartition étant définie sur l'intervalle $[0,1]$, elle peut être associée à une variable aléatoire uniformément répartie entre 0 et 1. Enfin, l'équation peut être inversée afin d'écrire une expression pour θ en fonction de la position dans l'espace, de la longueur d'onde du photon et d'une variable aléatoire (33).

$$\theta_{\text{anisotrope}} = \text{acos} \left(\frac{1}{2g(x, y, z, \lambda)} \left(1 + g^2(x, y, z, \lambda) - \left(\frac{1 - g^2(x, y, z, \lambda)}{1 - g(x, y, z, \lambda) + 2g(x, y, z, \lambda)\xi_2} \right)^2 \right) \right) \quad (33) [2]$$

$$(g = 0) \rightarrow \theta_{\text{isotrope}} = 2\pi\xi_2 \quad (34)$$

, où ξ_2 est une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1.

Ensuite, l'orientation sur le plan perpendiculaire à la direction de propagation est déterminée en générant arbitrairement un vecteur perpendiculaire à la direction. Pour procéder, un produit vectoriel est appliqué avec un vecteur non parallèle parmi un choix de deux vecteurs unitaires perpendiculaire entre eux. Ensuite un angle (ϕ) déterminant la direction dans le plan secondaire est fixé par rapport à cet axe arbitraire perpendiculaire selon une distribution uniforme (35).

$$\phi = 2\pi\xi_3 \quad (35) [2]$$

, où ξ_3 est une autre variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1.

4.1.4 Transition Raman

La probabilité d'obtenir une diffusion inélastique plutôt qu'une diffusion élastique dépend des molécules impliquées. Cette probabilité s'exprime par $\sigma_{\text{Raman}}(x, y, z, \lambda)$ qui est vérifiée à chaque événement de diffusion. La probabilité d'émettre à une longueur d'onde en particulier selon l'excitation est liée au spectre Raman défini dans les paramètres de l'environnement. Pour minimiser la quantité de nombres aléatoires nécessaire, les probabilités d'émission d'une longueur d'onde en Raman sont représentées sous la forme d'une fonction de répartition qui totalisent les

$\sigma_{\text{Raman}}(\lambda)$, pour une position (x, y, z) donnée, en respect de l'ordre des longueurs d'onde décrites dans la déclaration d'environnements (voir 4.2.1.1). Ainsi, un seul nombre aléatoire (ξ_4) peut être employé pour évaluer quelle longueur d'onde est émise en comparant un nombre aléatoire à la liste des éléments de la cdf. Le premier élément de la cdf étant supérieur au nombre aléatoire correspond à l'indice de la longueur d'onde émise. Selon la longueur d'onde choisie, les coefficients n , g , μ_a et μ_s sont mis à jour afin d'ajuster le reste de la trajectoire du photon. Cependant, si le nombre aléatoire est supérieur à la valeur maximale de la cdf alors l'émission est élastique et les propriétés du milieu restent inchangées.

Pour le mécanisme de la diffusion Raman, la diaphonie peut être activée ou désactivée dans le *shader* de l'algorithme. Lorsque la diaphonie est désactivée, les photons ayant subi un premier décalage de longueur d'onde ne peuvent pas en subir un second, par la simple vérification d'une condition. Si la diaphonie est activée, les longueurs d'onde simulées doivent être distancées d'une quantité d'énergie constante et indiquée en ordre croissante, ce qui est laissé au soin de l'utilisateur. Seule la diffusion Raman avec un décalage vers le rouge est supportée lorsqu'il y a diaphonie. L'indice obtenu par le nombre aléatoire et la cdf à l'indice courant sont additionnés pour obtenir l'indice de la nouvelle longueur (décalage énergétique). Si l'indice obtenu dépasse le nombre de longueurs d'onde mentionnées, le photon est rejeté. Cette opération est possible puisque la diffusion Raman implique des décalages énergétiques constants qui ne dépendent pas de la longueur d'onde d'excitation.

4.1.5 Interfaçage des milieux discrets

Un environnement ou un milieu correspond à un ensemble discret de l'espace (continu ou non), à l'intérieur du domaine partageant le même numéro d'index pour la lecture des *texels*¹³ physiques et les calculs. Donc, les interfaces entre les différents environnements marquent la transition d'un ensemble de propriétés optiques à un autre. Par concordance avec la littérature, le terme d'isosurface est employé dans la suite du document pour définir la délimitation géométrique entre un environnement et les autres. La délimitation avec l'extérieur du domaine est gérée autrement,

¹³ Quanta de texture.

ainsi elle n'est pas considérée dans l'algorithme de gestion des interfaces ni dans la création de la segmentation du domaine.

Le choix de discrétisation s'est principalement concentré sur deux méthodes, soit la représentation par voxel et par maillage puisqu'elles ne limitent pas les géométries permises. L'utilisation des voxels a été préférée puisqu'elle offre un potentiel de performance plus intéressant pour le calcul d'intersection lorsque les orientations des photons sont indépendantes, ce qui est le cas dans une simulation de Monté-Carlo pour des milieux diffusants (voir Annexe B). En outre, l'utilisation de voxels facilite la conception de modèles, d'autant plus lorsque des volumes physiques peuvent être numérisés. De plus, l'encodage des normales a été réalisé avec l'algorithme *Marching Cube*. Le processus de la gestion des transitions a été optimisé sur la notion des scalaires (m). Une description plus détaillée du choix de la technique prise et une description de *Marching Cube* se trouve en Annexe A.

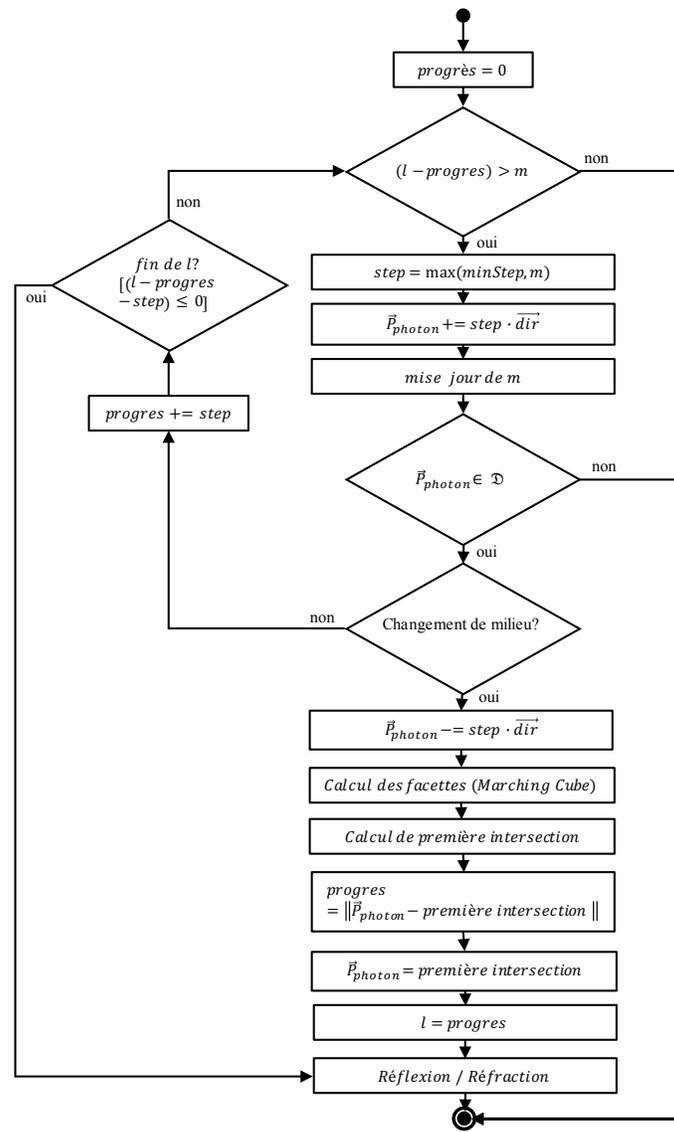


Figure 8: Diagramme de flux du processus de vérification de condition frontière basé sur les scalaires (m) de *Marching Cube*

La Figure 8 schématise la description détaillée des segments « Déplacement », « Intersection avec une interface? » et « Transmission ? » du diagramme de flux du parcours caché des photons (Figure 7). Ainsi, en employant la définition des scalaires de *Marching Cube*, il est possible de vérifier la possibilité d'intersection dès que la longueur de parcours libre est connue. Si le parcours libre est de grandeur inférieure au scalaire indiquant l'intersection la plus proche (m), toutes directions confondues, alors aucun autre calcul n'est nécessaire pour les conditions aux frontières. Si l est plus grand, alors le photon peut progresser de la valeur scalaire donnée à sa position sans traverser l'isosurface. Lorsque ce segment est avancé, la nouvelle valeur de scalaire est relue pour identifier

la nouvelle distance sécuritaire à parcourir sans traverser l'isosurface. Si le photon réussit à parcourir le parcours libre sans intersecter d'interfaces, l'algorithme continue à l'étape de « Déterminer $\phi \theta$ » (Figure 7).

Pour les circonstances où le scalaire est de 0 (ex. : une isosurface séparant un voxel en son centre), une valeur minimum ajustable permet une petite progression pour éviter une boucle infinie. Si le photon doit traverser une frontière, la valeur scalaire sera plus petite qu'un voxel. L'évaluation des surfaces traversant un voxel ne sera faite que si le photon change de milieu avec un pas inférieur à 1 voxel correspondant au scalaire ou la valeur minimum de déplacement. Si un changement de milieu est détecté, le photon est repositionné à la dernière position et l'algorithme d'intersection est appliqué en employant *Marching Cube*.

L'ensemble des textures étant toutes alignées, les scalaires de *Marching Cube* sont écrits et lus sur les voxels avoisinants pour évaluer les intersections à une position donnée (Figure 9).

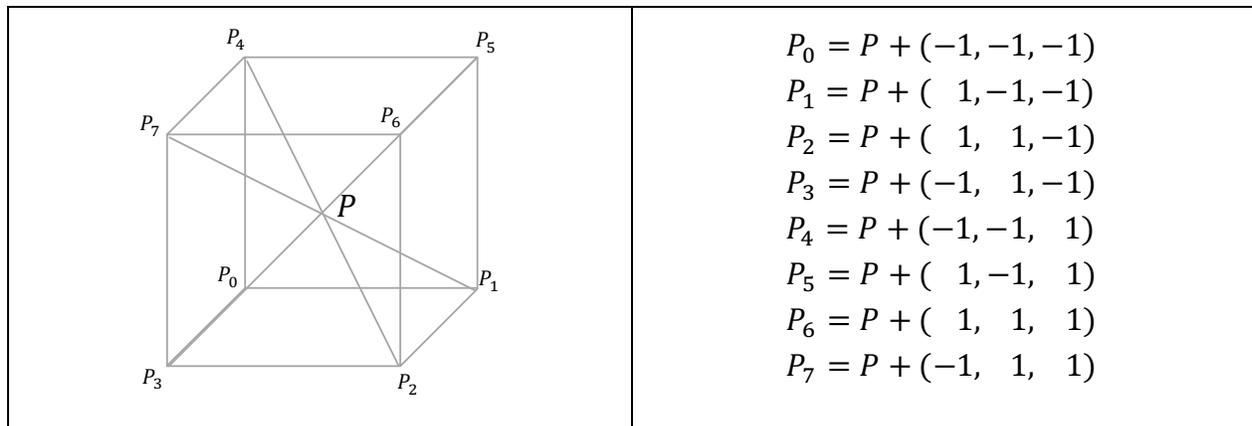


Figure 9: Scalaire voisinant un voxel P employé pour *Marching Cube*.

Cet axiome pose une contrainte géométrique : les environnements sont tenus d'être de dimension supérieure à 3x3 voxels. Par ailleurs, l'algorithme de *Marching Cube* est normalement prévu pour une seule isosurface et un bit encode si un voxel est à l'intérieur : soit *le scalaire est supérieur à la valeur de l'isosurface* (bit = 1), ou à l'extérieur, *le scalaire est inférieur à la valeur de l'isosurface* (bit = 0). Cependant, dans une architecture où plusieurs isosurfaces sont présentes dans le même espace cette valeur unique ne peut pas être prédéfinie. Pour combler ce critère, la valeur du bit est interprétée durant l'exécution avec le numéro de l'environnement associé aux voxels. Pour que l'algorithme fonctionne partout sur l'espace de simulation, la condition du domaine conserve une marge d'un voxel (ex. : le voxel (0,0,0) est considéré comme étant à l'extérieur du domaine).

L'implémentation de *Marching Cube* utilise une tabulation des cas, représentée en Annexe B, pour l'identification des segments de l'isosurfaces (représenté en triangle) intersectant le voxel P .

Lorsque les triangles sont obtenus, l'intersection avec la position et la direction du photon actuel est appliquée pour trouver la normale. Pour permettre des réflexions et des réfractions nettes et précises, le photon est acheminé à la jonction entre les environnements pour une précision de subvoxel avant d'être réorienté. La précision de cette opération est dictée par la précision du *levelset*.

Chaque itération, de la boucle cherchant à progresser le trajet jusqu'à la valeur dictée par le parcours libre conserve la même orientation. Il ne s'agit donc pas de diffusion répétée, mais d'une segmentation du parcours pour vérifier la condition frontière. Lorsque la boucle termine, la valeur de l est changée pour la longueur réellement parcourue afin d'effectuer le bon calcul pour l'absorption.

La réorientation d'un photon dû à un évènement de réfraction et de réflexion est gérée aux interfaces entre les différents milieux.

4.1.5.1 Réflexion et réfraction

La probabilité associée à l'occurrence d'un évènement de réflexion ou de réfraction est facilement identifiable grâce à la loi de Fresnel. Une variable aléatoire ξ_5 uniformément distribuée entre 0 et 1 comparé à la probabilité de réflexion. Si le nombre aléatoire ξ_5 est plus petit ou égal au coefficient le photon est réfléchi, sinon il est réfracté.

$$\xi_5 \leq R \quad (36)$$

$$\xi_5 \leq \frac{1}{2} \left(\left| \frac{n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_i - n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_p}{n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_i + n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_p} \right|^2 + \left| \frac{n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_t - n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_i}{n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_t + n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda) \cos \theta_i} \right|^2 \right) \quad (37) [34]$$

où R est la probabilité de réflexion, $n(x_1, y_1, z_1, \lambda)$ et $n(x_2, y_2, z_2, \lambda)$ les indices de réfraction des milieux incidents, soit l'indice de réfraction à la position \vec{P}_{photon} pour la longueur d'onde λ , et l'indice du milieu sous-jacent, soit l'indice de réfraction à la position $(\vec{P}_{photon} + step \cdot \vec{dir})$ pour la longueur d'onde λ . En ce qui a trait à la réflexion totale interne, le processus reste inchangé puisque la fonction de réfraction vérifie et tien compte de cette condition. Si une transmission a

lieu, l'indice associé à l'environnement change ce qui s'associe à un changement des propriétés optiques lors de la prochaine itération.

4.1.6 Absorption et post-absorption d'un photon

La cdf de l'absorption est aussi définie par la loi de Beer-Lambert. La probabilité qu'un évènement d'absorption survienne sur une distance l est donnée par l'équation (38).

$$\mathbb{P}[0 \leq l] = e^{-\mu_a(x,y,z,\lambda)l} \quad (38) [2]$$

, où $\mu_a(x, y, z, \lambda)$ tient pour le coefficient absorption à la longueur d'onde λ du milieu (x, y, z) dans lequel le photon a parcouru la distance, donc l'environnement à la position de départ s'il y a transmission¹⁴.

Toutefois, cette cdf, plutôt que d'être employée pour définir une nouvelle grandeur aléatoire, est directement comparée à une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1 pour déterminer si le photon arrête sa course (39). Le test d'absorption d'un photon prend le nom de « roulette russe » dans le diagramme de flux Figure 7.

L'absence d'absorption (la probabilité de survie du photon) est constamment évaluée à chaque itération.

$$(survie) : \xi_6 < 1 - e^{-\mu_a(x,y,z,\lambda)l_{diffusion}} \quad (39)$$

, où ξ_6 est un nouveau nombre aléatoire uniformément distribué entre 0 et 1.

En cas d'absorption le nombre aléatoire est employé pour localiser le site d'absorption dans le dernier segment.

$$\xi_6 = e^{-\mu_a l_{absorption}} \quad (40)$$

¹⁴ Lorsqu'il y a transmission, le photon ne parcourt pas (très peu) de distance dans le nouveau milieu durant l'itération du changement.

$$-\ln(\xi_6)/\mu_a = l_{absorption} \quad (41)$$

Tel que mentionné plus tôt, le facteur de poids n'est pas appliqué, l'algorithme développé n'altère pas l'intensité individuelle des photons et l'intensité résulte exclusivement du comportement collectif des photons. Chaque évènement d'absorption étant indépendant, la probabilité qu'un photon ne soit pas absorbé correspond au produit de la probabilité de chacun des segments de la source, si bien que la résultante en nombre de photons respecte la loi de Beer-Lambert.

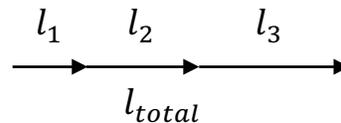


Figure 10: Exemple d'effet global sur l'absorption d'un trajet fragmenté.

$$\mathbb{P}[0 \leq l_{total}] = (1 - e^{-\mu_a l_1}) \cdot (1 - e^{-\mu_a l_2}) \cdot (1 - e^{-\mu_a l_3}) = (1 - e^{-\mu_a(l_1+l_2+l_3)}) \quad (42)$$

Enfin, la mort d'un photon n'implique pas forcément la fin de son parcours. Une fois absorbé, un photon a la possibilité d'être réémis sous la forme d'émission spontanée ou de fluorescence. Par abus de langage, cette étape est nommée la « résurrection » des photons. Pour évaluer si le photon est réémis et à quelle longueur d'onde, une nouvelle variable aléatoire est prise et comparée à la cdf de fluorescence (probabilité de réémission à chaque longueur d'onde, incluant l'émission spontanée, présentée sous une forme cumulée). Comme pour la diffusion Raman, le premier élément de la cdf étant supérieur au nombre aléatoire correspond à l'indice de cette longueur d'onde de réémission.

Exemple 1:

Par exemple, si trois longueurs d'onde sont à simuler, la première est la longueur d'onde d'excitation (λ_1) et qu'il y a 10% de chance d'émission spontanée et les deux longueurs d'onde restantes sont des émissions de fluorescence (λ_2 et λ_3) avec des rendements de 20% et 30% pour un environnement à une position donnée; alors la cdf contient: [0.1 0.3 0.6].

Soit ξ_7 une variable aléatoire uniformément distribuée entre 0 et 1:

Si $\xi_7 \in [0, 0.1]$, l'absorption se traduira par une émission spontanée (λ_1);

Si $\xi_7 \in]0.1, 0.3]$, l'absorption se traduira par une émission de fluorescence (λ_2);

Si $\xi_7 \in]0.3, 0.6]$, l'absorption se traduira par une émission de fluorescence (λ_3);

Si $\xi_7 \in]0.6, 1]$, l'absorption se traduira par la mort du photon.

Si un photon continue sa course suite à une absorption, sa direction doit être redéfinie afin de correspondre à un profil isotrope.

$$\theta_{isotrope} = 2\pi\xi_2 \quad (43)$$

L'expression de l'angle de déviation par rapport à un axe du plan perpendiculaire à la direction initiale étant déjà uniformément répartie sur 2π n'est pas recalculée.

À l'instar de la diffusion Raman, la diaphonie de la fluorescence peut être activée, désactivée par défaut, dans le *shader* du parcours des photons. Lorsqu'elle est désactivée, les photons ne peuvent changer de longueur d'onde qu'une seule fois. Pour employer la diaphonie de fluorescence, les longueurs d'onde doivent absolument être placées en ordre croissant lors de la déclaration. Lorsque le photon a déjà subi un décalage et est réabsorbé, la vérification de réémission commence à l'index de la longueur d'onde actuel (aucun décalage vers le bleu) et la valeur de la cdf à l'index actuel est additionnée à la variable aléatoire avant de comparer aux éléments restants de la cdf.

Exemple 2:

$$\lambda = \lambda_2 \rightarrow \xi_7 = \xi_7 + 0.3$$

Si $\xi_7 \in [0, 0.3]$, l'absorption se traduira par une émission de fluorescence (λ_3);

Si $\xi_7 \in]0.3, 1]$, l'absorption se traduira par la mort du photon.

4.1.7 Synthèse

Le Tableau 4 résume les valeurs aléatoires générées pour la simulation.

Tableau 4: Variables aléatoires et expressions.

	Nom	Expression
Parcours libre de diffusion	$l_{diffusion}$	$l_{diffusion} = -\ln(\xi_1/\mu_s(x, y, z, \lambda))$
Déviation de la direction initiale (diffusion)	$\theta_{anisotrope}$	$\theta = \arccos\left(\frac{1}{2g(x, y, z, \lambda)}\left(1 + g^2 - \left(1 - \frac{g^2(x, y, z, \lambda)}{1 - g(x, y, z, \lambda) + 2g(x, y, z, \lambda)\xi_2}\right)^2\right)\right)$
	$\theta_{isotrope}$ ($g=0$ et fluorescence)	$\theta = 2\pi\xi_2$
Angle de déviation par rapport à un axe du plan perpendiculaire à la direction initiale	ϕ	$\phi = 2\pi\xi_3$
Transion Raman	ξ_4	$\xi_4(\lambda) > cfd_{Raman}(x, y, z, \lambda)$
Probabilité de réflexion sur une surface (Coefficient de Fresnel)	ξ_5	$\xi_5 \leq \left(\frac{ n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_i - n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_p }{n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_i - n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_p}\right)^2 + \left(\frac{ n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_t - n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_i }{n_1(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_t - n_2(x_1, y_1, z_1, \lambda)\cos\theta_i}\right)^2$
Roulette russe	ξ_6	$\xi_6 < 1 - e^{-\mu_a(x, y, z, \lambda)l_{diffusion}}$
Fluorescence/Émission spontanée	ξ_7	$\xi_7(\lambda) > cfd_{fluorescence}(x, y, z, \lambda)$

4.2 Cadre de simulation et implémentation

OpenGL [82] (*Open Graphics Library*) a été employé pour la programmation sur carte graphique et les propriétés et nombres aléatoires ont été transmis sous le format de texture 3D.

4.2.1 Les textures 3D

4.2.1.1 Déclaration du domaine

Pour associer chaque environnement à une position dans l'espace, la structure proposée emploie des images pour encoder la position des différents milieux. Le format favorisé emploie une représentation de 32 bits par canaux. Les champs de *Marching Cube* et l'encodage des environnements sont définis par des images à grande gamme dynamique [83] (HDR, de l'anglais *high-dynamic-range*). Chaque image correspond à l'ensemble des voxels à un certain niveau en Z. Le premier canal (rouge) indique une valeur entière associée à un index d'environnement afin d'identifier les propriétés optiques en tout point de l'espace. Le second canal (vert) indique le scalaire de *Marching Cube* associé à chaque voxel. Les bits restant à la représentation sont réservés pour des expansions futures. L'ensemble des images est lu du disque au chargement et transféré à la carte graphique en format de texture. Les *texels* sont accédés sans interpolation linéaire pour les positions non alignées sur les voxels (GL_Nearest).

En employant un format d'image pour définir la position des milieux, il sera envisageable de profiter de la cohérence entre les différentes couches d'une simulation pour compresser le volume de données.

4.2.1.2 Nombres aléatoires

Afin d'utiliser une approche stochastique pour résoudre spatialement le système, les expressions liées à la propagation doivent être représentées au moyen de variables aléatoires. Présentement, OpenGL ne supporte pas de générateur de nombres aléatoires [82] et les algorithmes de génération sur CPU ne peuvent pas simplement être employés sur le GPU [84]. Le processus de génération de nombres pseudo-aléatoires sur carte graphique dépasse le cadre de ce mémoire. Par conséquent, les nombres aléatoires pour les simulations sont générés avec *Mersenne Twister*, de la librairie standard de C++ [42] [43], et sont transmis au GPU sous la forme d'une texture 3D. Les variables aléatoires générées sont uniformément distribuées entre 0 et 1 et elles sont employées subséquemment selon les relations avec des grandeurs physiques établies qu'elles doivent interpréter (voir section 4.1.7). Les nombres aléatoires ne sont pas réutilisés afin d'éviter une solution biaisée. Si la quantité de nombres aléatoires n'est pas suffisante pour clore le calcul d'un chemin, le photon est enregistré à sa position d'arrêt sans que son état soit modifié. Ainsi, un photon

terminant son parcours de façon impromptue à l'intérieur du domaine, sans qu'il soit marqué comme absorbé (voir Tableau 7), est caractérisé comme un photon n'ayant pas terminé sa course. Le parcours peut donc continuer au besoin si de nouveaux nombres aléatoires sont générés.

4.2.1.3 Les propriétés optiques

Les propriétés optiques ($\mu_s, \mu_a, g, n, cdf_{\text{Raman}}, cdf_{\text{Fluorescence}}$) des milieux à simuler sont à définir pour toutes les longueurs d'onde d'intérêt. Ce requis peut s'associer à des coûts de mémoire rapidement prohibitifs. Afin de limiter l'ampleur du problème, des approximations numériques sont employées lorsque possible. Les approximations sont définies afin d'être fonctionnelles pour les tissus dans la plage thérapeutique et d'imagerie [2], elles peuvent être corrigées au besoin.

Tel que présenté en 2.1.2.1.1, la section efficace de diffusion Rayleigh décroît selon un facteur de puissance selon des longueurs d'onde. Pour permettre une représentation plus flexible (incluant la diffusion de Mie) et pour mieux épouser les données [2], deux degrés de liberté ont été préservés pour représenter les coefficients de diffusion. Ainsi, la diffusion de chaque environnement est encodée sous la forme d'une équation représentée par deux *floats* seulement.

$$\mu_s = a_1(env) * \lambda^{a_2(env)} \quad (44)$$

, où $a_1(env)$ et $a_2(env)$ sont des constantes définies pour chaque environnement *env*.

Pour déterminer le coefficient de diffusion en chaque position de l'espace ($\mu_s(x, y, z, \lambda)$), il suffit d'accéder les constantes pour le numéro d'environnement donné par la déclaration du domaine en position (x, y, z) et d'appliquer l'équation (44).

Le coefficient d'anisotropie et l'indice de réfraction varient de façon plus linéaire que le coefficient de diffusion dans la plage d'intérêt [2]. Ainsi, une approximation par polynôme de Taylor d'ordre 1 est employée pour limiter la représentation à deux nombres par environnement (45)(46).

$$g = a_3(env) + a_4(env) * \lambda \quad (45)$$

$$n = a_5(env) + a_6(env) * \lambda \quad (46)$$

, où $a_3(env)$ et $a_4(env)$ sont des constantes définies par des *floats* pour chaque environnement *env*.

Les propriétés d'absorption, de diffusion inélastique et de fluorescence ($\mu_a, cdf_{Raman}, cdf_{Fluorescence}$), étant plus variables en fonction des longueurs d'onde, sont représentées par les valeurs définies à l'utilisation par chaque longueur d'onde.

4.2.2 Sources et capteurs

Les sources de lumière modélisées sont ajustables en fonction des différents paramètres. Les sources sont représentées selon leur position, leur direction, leur intensité (en termes de nombre de photons), leur diamètre, leur distribution radiale (écart-type, σ_{source}) et la longueur d'onde émise. Ainsi une source monochromatique possédant un profil d'émission n'est représentée que par 10 *floats*. Par ailleurs, plus d'une source peut être modélisée à la fois en rajoutant une définition dans le fichier d'entrée. Ainsi, il est possible de modéliser une source contenant plusieurs longueurs d'onde en superposant plusieurs sources dans le fichier. Le diamètre des sources définit la frontière au-delà de laquelle aucun photon n'est émis, ce qui rend le simulateur adéquat pour les sources contraintes en géométrie comme les fibres optiques.

Les caméras et capteurs employés en biophysique sont divers et variés. Pour cette raison, il est important de laisser beaucoup de flexibilité au niveau de la capture des photons à la sortie du domaine. Afin d'offrir une solution adaptable à une grande variété d'expérience, les caméras sont modélisées au moyen de paramètres génériques (Tableau 5). Les caméras supportées sont présentement limitées à une projection de perspective de modèle sténopé (en anglais : *pinhole*). La caméra intégrée aux simulations est prévue pour être à l'extérieur du domaine pour capturer l'image formée par les photons s'échappant.

Tableau 5: Paramètres des capteurs/caméras.

	Espace de représentation
Position	1 x (X,Y,Z)
Orientation	2 x (X,Y,Z)
Résolution	1 x (X,Y)
Champ de vue	1 x (Near plane, Far plane, Angle de vue)

Afin d'implémenter un nouveau capteur/caméra, il serait possible de remplacer la matrice de transformées appliquée sur les rayons pour appliquer l'optique matricielle d'un nouveau système de capture.

4.2.3 Détails d'implémentation

La librairie ImGui [85] a été employée pour sa simplicité d'utilisation et sa faible empreinte en mémoire GPU. Afin d'exécuter la résolution graphique, la librairie OpenGL 4.1 [86] a été employée pour sa portabilité. En addition, OpenGL étant une librairie haut-niveau, la gestion du parallélisme et de l'utilisation du matériel est principalement gérée par le pilote matériel avec seulement un contrôle indirect. Cela apporte un avantage significatif au niveau de la portabilité, de l'implémentation et de la maintenance. L'utilisation d'une librairie offrant plus de contrôle (ex. : CUDA, Vulkan [87], etc.) offre la possibilité d'une meilleure performance, mais limite la portabilité¹⁵ et augmente les coûts de maintenance.

Pour implémenter le simulateur, la solution comprend la création de différents *vertex shaders* (VS), *fragment shaders* (FS) et un *geometry shader* (GS) Tableau 6.

Tableau 6: Énumération des *shaders* et de leur fonction.

Shader	Fonction
<i>CAM VS</i>	Projeter des rayons vers une caméra
<i>ColorScale FS</i>	Dessiner une couleur parmi une sélection avec un alpha donné
<i>DrawRay GS</i>	Transformer une position et une direction en point de départ et de fin
<i>DrawRay VS</i>	Transformer les rayons en fonction de la perspective
<i>DrawTexture FS</i>	Afficher une texture à l'écran
<i>DrawTextureMap FS</i>	Afficher une couleur en fonction d'un index dans une texture
<i>FlatColor FS</i>	Afficher une couleur à l'écran
<i>Fluence VS</i>	Filtre les rayons issus du milieu
<i>FullScreen VS</i>	Dessiner un triangle qui occupe tout l'écran
<i>Model2View VS</i>	Transformer des points en fonction d'une perspective
<i>Ray VS</i>	Simuler la propagation de photon Monte-Carlo

4.2.3.1 Les shaders

Certains *shaders* décrits dans la description des fonctions plus haut sont principalement employés pour l'affichage, alors que d'autres permettent de générer ou d'extraire les résultats de la simulation.

¹⁵ CUDA est exclusif aux cartes graphiques NVidia et Vulkan, en date de soumission de ce mémoire, n'est supporté que sur des modèles récents de cartes graphiques [87].

4.2.3.1.1 Calcul de flux

Afin d'offrir une première interprétation, les simulateurs présentent généralement la fluence du milieu à simuler (le nombre de photons issus de la surface pour toutes les directions confondues par unité de surface). Ce résultat permet de poser certaines prédictions en fonction des mesures. Toutefois, dans un contexte d'instrumentation, cette information n'est cependant pas suffisante puisque le profil de la lumière sortant n'est pas connu (c.-à-d. : la lumière sortante n'est pas forcément lambertienne). Or, il est nécessaire de connaître la valeur d'intensité exacte qui serait détectée par un capteur selon une ouverture numérique afin de pouvoir comparer adéquatement avec les valeurs simulées aux mesures expérimentales. Pour cette raison, la fluence est développée à titre de tests, plutôt que comme mesure d'intérêt.

Le flux de photon est extrait par un *shader* (*Fluence_VS*) qui compare la position des photons pour déterminer s'ils sont sortis du domaine en Z. Ensuite, les coordonnées sont transformées en coordonnées normalisées par rapport à la sortie texture auxquels la rasterisation coupe les excédents en X et Y.

Le flux pouvant varier de plusieurs ordres de grandeur la représentation doit être adapté à la plage dynamique. Pour permettre un niveau de flexibilité, un facteur multiplicatif de détection ajustable est employé pour éviter la saturation tout en maximisant le contraste. Ce facteur est ajouté lors de la phase de traitement des fragments pour affecter le mélange des couleurs qui va effectuer la sommation des photons.

4.2.3.1.2 Simulation d'une caméra/capteur

La simulation de la caméra/capteur permet d'évaluer l'image formée par les photons issus du domaine : les photons ayant terminé leur simulation sans être absorbés prolongent leur trajectoire linéairement. Ceux qui traversent le plan de caméra sont considérés pour le calcul d'intensité détectée.

Ainsi, le *shader* de caméra détermine initialement si les photons ont terminé leur course à la sortie du domaine. La matrice de transformé de perspective est appliquée sur les rayons sortants pour représenter leur position et leur direction en coordonnée normalisée par rapport à l'écran (NDC, de l'anglais : *Normalized device coordinates*), selon la matrice de projection. Une fois que les données sont normalisées, l'intersection avec le plan de caméra devient alignée sur l'axe Z, ce qui simplifie

le calcul. De plus, cela permet d'assumer que le plan de la caméra est infini, car la rasterisation coupe tout ce qui dépasse les coordonnées de $[-1,-1]$ à $[1,1]$, ce qui correspond sur le plan de la caméra. Finalement, un vertex est émis pour lequel les composantes X, Y, et Z sont les composantes de l'intersection et la composant W (quatrième composante) est 0 ou 1, selon si la projection est négative ou positive respectivement. Ainsi la division par W projette à l'infini pour les photons allant dans la direction opposée à celle de la caméra, ce qui permet de les couper lors de la rasterisation.

À l'étape du *fragment shader*, une couleur est sélectionnée pour le fragment en fonction de l'index de la longueur d'onde du rayon et une composante alpha ajustable est appliquée pour limiter la saturation. Ce facteur alpha sera utilisé par l'étape de mélange des couleurs d'OpenGL (GL_BLEND) pour permettre l'accumulation de photons.

4.2.3.1.3 Calcul de la *trajectoire* des photons

Un *shader* est responsable de la simulation du parcours des photons dans le domaine (*Ray_VS*). Lors du chargement des données, les photons se font attribuer un *seed* indépendants dans le dessin qu'il n'y a pas de photons qui utilisent le même itérateur dans la texture de nombres aléatoires. Ce faisant permet d'éviter la formation d'un biais lors de l'estimation.

Le *shader* initialise la position de chaque photon à la position d'un photon de la source. Ensuite, le trajet de chaque photon est construit selon la boucle de propagation (Figure 7). Les conditions de sortie de la boucle sont : si le photon est absorbé, si le photon sort du domaine, si les nombres aléatoires sont épuisés ou (optionnel) si le temps de parcours total du photon excède la distance maximale fixée par l'utilisateur (temps d'intégration d'un capteur).

4.2.3.2 Les fonctionnalités

Quatre outils de visualisation ont été implémentés : une vue de l'acquisition du détecteur (1), une vue de la fluence sur la surface du domaine (2), une vue du domaine (3) et une vue de la définition des environnements (4). La perspective de la caméra (1) et la fluence (2) en surface peuvent être enregistrées en format image. L'intensité en chaque pixel dépend de la quantité de photons et alors que la couleur dépend de la longueur d'onde de ceux-ci. La sensibilité de la caméra et de la fluence peut ajuster avec un facteur (*detection threshold*) afin de bien ajuster la plage dynamique. Un nombre de répétitions permet d'accumuler des photons sur le détecteur et pour la fluence (i.e. : si le nombre

de photons de la source est fixé à 1 000 000 et il y a 100 répétitions, alors 100 000 000 photons indépendants sont lancés pour la caméra). Pour chaque répétition, des valeurs aléatoires sont régénérées afin de permettre de calcul d'un nombre de photons important en limitant les ressources en mémoire. Enfin, une vue 3D permet de visualiser la position du domaine de la caméra et des sources (3). Une fois la simulation complétée, les photons de la dernière itération sont illustrés selon un segment de droite de couleur qui représente leur position finale, leur direction et leur longueur d'onde. Un enregistrement de la simulation lorsque ce mode vu est actif génère un fichier textuel contenant les vertex de sortie de tous les photons simulés incluant la position de fin de parcours, la direction finale, la position ou le dernier changement de longueur d'onde a eu lieu, le type du dernier évènement significatif qui a eu lieu (aucun phénomène, diffusion Raman, fluorescence, absorption) (Tableau 7) et la longueur d'onde courante.

Tableau 7 : États possibles des photons et encodage employé.

Évènement	Chiffrement
Aucun évènement	0
Absorption	1
Diffusion Raman	2
Fluorescence	3

La diffusion élastique n'est pas considérée pour la liste des états à enregistrer, car elle n'affecte pas les propriétés des photons et, étant plus fréquente, modifierait constamment l'état, effaçant les données relatives à l'origine du dernier évènement de fluorescence ou de diffusion Raman. Enfin, un dernier mode de vue (4) permet de visualiser les images chargées pour définir les environnements afin de faciliter le déverminage.

4.3 Mesures

Le résolveur a été développé et testé sous un environnement MAC OS X et un environnement Ubuntu 14.0.4. Les tests de performance ont été exécutés avec un processeur Intel Core I5 7^e génération (2.7GHz) et un processeur Intel Iris Graphics 6100 (1536 MB). Les mécanismes d'interaction ont été validés progressivement. En premier lieu, l'absorption et la diffusion ont été validées de paire par une analyse comparative avec des simulateurs éprouvés. En second lieu, la détection des interfaces, la réflexion et la réfraction sont testées par comparaison avec une solution analytique. En troisième lieu, la fluorescence et la diaphonie ont été validées selon une approche expérimentale et une évaluation préliminaire qualitative. Enfin, la diffusion Raman est évaluée

qualitativement selon le profil de décalage par rapport à la source et la diaphonie est évaluée par une simulation combinant l'ensemble des phénomènes.

4.3.1 Validation

4.3.1.1 Mécanisme de diffusion et d'absorption

Afin de valider le modèle de diffusion et d'absorption, les résultats sont comparés à la fluence mesurée pour une seule longueur d'onde par le simulateur *Scaled Monte-Carlo : NURBS du Foward Solver/Analysis de General Purpose A.T.K. 2.2.0 Beta* [88]. Ce simulateur présente la réflectance (fluence sortante à la surface du domaine) en fonction du rayon par rapport à la source ($R(\rho_{source})$ [mm^{-2}]) pour une émission ponctuelle. Afin de comparer nos résultats, l'image des flux locaux à la surface du domaine doit être réexprimée en fonction de l'éloignement par rapport à la source. La source employée pour la validation est une source ponctuelle (rayon de 0.0001cm), en contact avec la surface et orientée selon la normale. Ainsi les réflectances peuvent être évaluées par la sommation des flux locaux représentés par l'intensité des pixels dans l'image générée par *Fluence_VS* (47).

$$R(\rho_{source}) = \frac{E}{a} = \sum_{P \in (x,y)}^{\|P-P_0\| < \rho_{source}} \frac{I(P)}{N_{photon}} * \left(\frac{1}{255}\right) * \left(\frac{1}{d}\right) / \pi \rho_{source}^2 \quad (47)$$

, où ρ_{source} est le rayon par rapport à la source, a est l'aire de la surface comprise à l'intérieur du rayon, P_0 est la position de la source, $I(P)$ est l'intensité d'un pixel pour la position P sur le plan de fluence, N_{photon} le nombre total de photons lancés, d le facteur de détection. L'équation étant non résolue en $\rho_{source} = 0$, les réflectances obtenues avec les deux simulateurs sont comparées pour $\rho_{source} \in [0.01,1]\text{mm}$.

Les modèles employés à des fins de validation sont composés d'un seul milieu homogène, car il s'agit d'une limitation du simulateur de référence, et les coefficients d'absorption et de diffusion sont variés. La probabilité de diffusion inélastique et de fluorescence est fixée à 0 puisque le simulateur de référence ne traite que les interactions élastiques.

Une conversion basée sur le coefficient d'anisotropie est employée pour faire la correspondance entre le coefficient de diffusion (μ_s) employé par la simulation et le coefficient de diffusion réduit (μ_s') employée par la simulation avec le simulateur de référence.

$$\mu_s' = \mu_s(1 - g)[cm^{-1}] \quad (48) [2]$$

Le simulateur de référence calcule la réflectance pour des milieux semi-infinis. Donc un bloc uniforme de $2 \times 2 \times 2$ cm a été employé pour les simulations (1 ordre de grandeur plus grand que la région observée). Les propriétés des milieux employés pour les validations sont énumérées dans le Tableau 5.

Tableau 8 : Propriétés employées pour les validations des mécanismes de diffusion et d'absorption.

	Propriétés optiques
Test de variation de μ_s	$g = 0.8$ $n = 1.4$ $\mu_s \in [25, 50, 100] \text{ mm}^{-1}$ $\mu_a = 1 \text{ mm}^{-1}$ $\text{cdf}_{\text{Raman}} = [0]$ $\text{cdf}_{\text{Fluorescence}} = [0]$
Test de variation de μ_a	$g = 0.8$ $n = 1.4$ $\mu_s = 25 \text{ mm}^{-1}$ $\mu_a \in [1, 5, 10] \text{ mm}^{-1}$ $\text{cdf}_{\text{Raman}} = [0]$ $\text{cdf}_{\text{Fluorescence}} = [0]$

Afin de comparer les performances, le simulateur de Monte-Carlo Solver Panel de General Purpose A.T.K. 2.2.0 Beta (Venugopalan, V & al, 2010) [88] est employé afin de pouvoir ajuster le nombre de photons à simuler pour comparer sur des métriques similaires.

4.3.1.2 Mécanisme de réflexion et réfraction

La réflexion et la réfraction peuvent être validées avec des solutions analytiques. Pour valider ces deux mécanismes, il convient de couvrir les phénomènes typiques et les cas critiques pour une interface entre deux strates (Tableau 9). Pour ce procédé, un faisceau sera simulé dans un milieu pour une incidence perpendiculaire à la surface (I) et à angle non nul (II). Pour la situation où l'indice de réfraction de la strate 1 est supérieur à celui de la seconde, la modélisation est validée à angle critique (III) et un angle excédant l'angle critique (IV) pour une réflexion totale interne. Finalement, le cas particulier restant est celui d'un photon longeant une frontière sans jamais la traverser (V) (Figure 11).

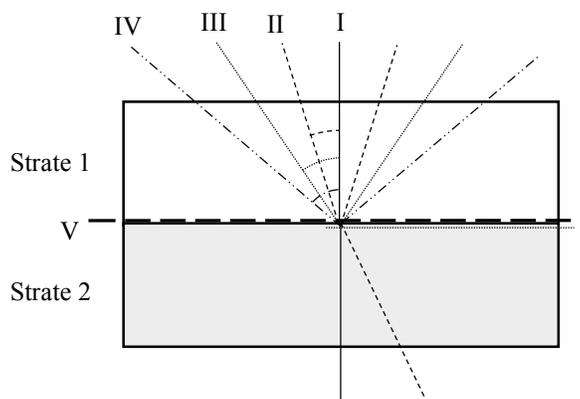


Figure 11 : Cas d'angle d'incidence de rayon sur une surface.

Tableau 9: Propriétés optiques et angles d'incidence employés pour les validations du mécanisme de réflexion et réfraction.

	Propriétés simulées
Angle d'incidence ϑ_i	$0^\circ, 15^\circ, 30^\circ, 45^\circ, 90^\circ$
Strate 1 :	$g = 1$ $n = 2$ $\mu_s = 20; \text{mm}^{-1}$ $\mu_a = 0 \text{ mm}^{-1}; 10 \text{ mm}^{-1};$ $\text{cdf}_{\text{Raman}} = [0]$ $\text{cdf}_{\text{Fluorescence}} = [0]$
Strate 2 :	$g = 1$ $n = 1$ $\mu_s = 20 \text{ mm}^{-1}$ $\mu_a = 0 \text{ mm}^{-1}; 10 \text{ mm}^{-1};$ $\text{cdf}_{\text{Raman}} = [0]$ $\text{cdf}_{\text{Fluorescence}} = [0]$

Afin d'observer une réflexion et une réfraction nettes, des faisceaux très fins ($\text{rayon} = 0.1 \times 10^{-4}$) (Tableau 10) sont dirigés sur un milieu composé de deux strates exemptes de diffusion ($g = 1$). La probabilité de diffusion Raman et la fluorescence ont été fixées à 0 pour éviter la dispersion du rayon. Pour générer une représentation graphique de la simulation, une absorption est ajoutée afin de voir le chemin parcouru par les photons¹⁶.

¹⁶ L'absorption entraîne la mort de certains photons en cours de route, ce qui permet d'illustrer la trajectoire.

Tableau 10: Sources incidentes à une interface.

Position initiale [cm]	Direction	Nombre de photons	Rayon (source)	σ_{source}	Index λ
$[0, 0.9 \tan(\vartheta_i), 0.9]$	$\frac{[0, -0.9 \tan(\vartheta_i), -0.9]}{\ [0, -0.9 \tan(\vartheta_i), -0.9]\ }$	5000	10^{-4} cm	10^{-8}	0 à 4

Toutefois, pour comptabiliser les photons réfractés et réfléchis, la simulation est faite pour cinq¹⁷ lots de 10 000 photons sans absorption et les ratios obtenus par la fluence sont retenus afin de valider la qualité des nombres aléatoires employés pour l'évaluation du taux de réflexion déterminé par le coefficient de Fresnel pour un rayon non polarisé (49).

$$\%Réfléchi = \sum \frac{I(P)}{50000} \left(\frac{1}{255} \right) \left(\frac{1}{d} \right) \quad (49)$$

, où les variables sont les mêmes que celles décrites pour (47).

Pour générer un ensemble de deux strates superposées selon l'axe z , une pile de N_z ¹⁸ images à grande gamme dynamique est générée. Chaque image représente un plan perpendiculaire à l'axe z . Le premier canal est fixé à 0 pour les $N/2$ premières images et à 1 pour les subséquentes. La frontière extérieure du domaine étant gérée autrement que l'algorithme de *Marching Cube*, seule la frontière entre les 2 strates est à encoder dans le deuxième canal. Ainsi le champ scalaire est fixé pour chaque image comme la distance par rapport à l'interface (50).

$$champs\ scalaire = \left| z - \left(\frac{N_z}{2} + 0.5 \right) \right|, \quad z \in [0, N_z - 1] \quad (50)$$

Pour valider que la transition fonctionne correctement pour des géométries courbes, deux milieux partageant une frontière demi-sphérique sont modélisés pour des rayons incidents parallèles (Figure 12). Le comportement, attendu pour des photons incidents parallèles, correspond au croisement des rayons réfléchis au foyer (point milieu entre le centre de la demi-sphère et le centre de la surface).

¹⁷ Ensemble de 5 images de fluence afin d'obtenir une précision supérieure à 8 bits.

¹⁸ Validé pour $N_z=64, 128$ et 256 .

Afin de bien voir les rayons réfléchis, la propagation des photons est exclusivement concentrée vers l'avant ($g=1$) et un coefficient d'absorption faible, mais non nul, est posée à l'intérieur de la demi-sphère de sorte à bien voir le parcours des rayons incidents et réfléchis. L'extérieur de la sphère a été choisi pour que les photons transmis terminent brusquement leur parcours (très forte absorption) afin de pouvoir identifier la fin de la sphère et observer que la transition des propriétés est respectée.

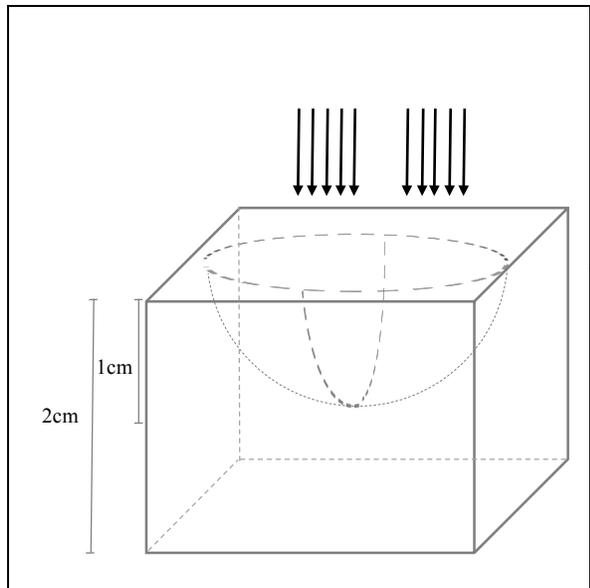
	Intérieur de la demi-sphère	$g = 1$ $n = 1$ $\mu_s = 10; \text{mm}^{-1}$ $\mu_a = 0,5 \text{mm}^{-1}$ $cdf_{\text{Raman}} = [0]$ $cdf_{\text{Fluorescence}} = [0]$
	Extérieur de la demi-sphère	$g = 1$ $n = 3$ $\mu_s = 10^3; \text{mm}^{-1}$ $\mu_a = 10^4 \text{mm}^{-1}$ $cdf_{\text{Raman}} = [0]$ $cdf_{\text{Fluorescence}} = [0]$

Figure 12 : Géométrie et propriétés optiques d'une demi-sphère.

Pour cette mesure, un script externe génère d'une pile de N_z ¹⁹ images dans les plans perpendiculaires à l'axe Z pour former la texture qui est ensuite importée à l'initialisation du simulateur. Le script forme une grille de coordonnées, correspondant aux dimensions du domaine ($2 \times 2 \times 2$ cm), qui est exprimée en coordonnées sphériques (51). Le centre du système sphérique est localisé en coordonnée cartésienne à la position en voxel $(0,0, N/2)$ afin que la sphère soit tronquée.

¹⁹ Validé pour $N=64,128$ et 256 .

$$\left\{ \begin{array}{l} R_{sphérique} = \left(x^2 + y^2 + \left(z - \frac{N_z}{2} \right)^2 \right)^{1/2} \\ \theta_{sphérique} = \cos^{-1} \left(z - \frac{N_z}{2} \right) / r \\ \varphi_{sphérique} = \tan^{-1} \left(\frac{y}{x} \right) \end{array} \right. , \quad z \in [0, N_z - 1] \quad (51) [89]$$

La composante radiale ($R_{sphérique}$) est ensuite soustraite à la valeur du rayon. La valeur absolue de la résultante est écrite dans le second canal, le scalaire de *Marching Cube*. Les coordonnées radiales associées à une valeur négative sont marquées par l'environnement 0 alors que l'environnement 1 est attribué à celles ayant une valeur positive.

Les photons incidents pour la simulation sont légèrement décalés pour valider la précision : la symétrie selon l'axe des Z n'est pas exacte, un décalage de 1 voxel ($2/N_y$ cm) est employé entre les positions positive et négative en Y (Tableau 11). Des couleurs différentes ont été employées pour faciliter la visualisation des rayons, mais les propriétés constantes pour tous les λ . Finalement, les sources employées sont ponctuelles (un petit rayon et un écart-type).

Tableau 11: Sources employées sur un miroir courbe.

Position initiale [cm]	Direction	Nombre de photons	Rayon (source)	σ	Index λ
[0, 0.1, 1]	[0,0, -1]	10000	10^{-4}	10^{-8}	0 (vert)
[0, -0.1+2/ N_y , 1]					0 (vert)
[0, 0.2, 1]					1 (bleu)
[0, -0.2+2/ N_y , 1]					1 (bleu)
[0, 0.3, 1]					2 (jaune)
[0, -0.3+2/ N_y , 1]					2 (jaune)
[0, 0.4, 1]					3 (rouge)
[0, -0.4+2/ N_y , 1]					3 (rouge)
[0, 0.5, 1]					4 (gris)
[0, -0.5+2/ N_y , 1]					4 (gris)

4.3.1.3 Mécanisme de réémission (Fluorescence)

Afin de valider que le simulateur a le potentiel de reproduire des solutions physiquement exactes pour le phénomène de fluorescence, le mécanisme est mis à l'épreuve pour prédire des mesures expérimentales d'un ensemble de milieux de synthèse pour lesquels les propriétés optiques sont contrôlées. La réalisation et les mesures expérimentales des milieux de synthèse étant réalisées par

une tierce partie²⁰; la manipulation est décrite en Annexe C. La fluorescence à 515 nm, pour une source d'excitation à 480 nm, issue en transmission de la région centrale des échantillons est employée comme donnée à prédire.

La fluorescéine à pH 8, ayant un rendement quantique (ϕ_{flu}) de 93% [90], est employée dans la composition des échantillons comme agent fluorescent (fluorophore). Les paramètres de concentration du fluorophore et d'un agent diffusant (*Intralipid* 20%) ont été variés sur un ensemble de quatre (Annexe C, Tableau 19) et six (Annexe C, Tableau 20) valeurs respectivement. Pour simuler cette expérience, les concentrations d'*Intralipid* ont été converties en valeur de coefficient de diffusion (53).

$$\mu_{s_{Intralipid\ 10\%}}(\lambda) = (1.17 \times 10^9)(\lambda^{-2,33}[nm]) [cm - 1] \quad (52) [91]$$

$$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = \mu_{s_{Intralipid\ 10\%}}(\lambda) * 2C^{21} \quad (53) [91]$$

Les coefficients de diffusion employés ont été écrits sous la forme d'équation intégrable au simulateur (Tableau 12).

Tableau 12: Coefficient de diffusion du milieu de synthèse selon la concentration d'*Intralipid*

<i>Intralipid</i> (20%)	
[%]	
0,14162	$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = 16569540 * \lambda^{-2,33} [nm]$
0,21242	$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = 24853140 * \lambda^{-2,33} [nm]$
0,42484	$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = 49706280 * \lambda^{-2,33} [nm]$
0,70806	$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = 82843020 * \lambda^{-2,33} [nm]$
1,06208	$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = 124263360 * \lambda^{-2,33} [nm]$
1,41612	$\mu_{s_{solution}}(\lambda) = 165686040 * \lambda^{-2,33} [nm]$

La géométrie du milieu de synthèse est très simple, le liquide étant enfermé dans une cavité d'épaisseur de 1mm; un modèle rectangulaire a été employé pour prédire les résultats (1x2x0,1 cm). Une source a été modélisée pour cette expérience afin d'illuminer uniformément le liquide sur la surface perpendiculaire au chemin optique (1x2 cm). La fluence a ensuite été évaluée en

²⁰ Amélie St-Georges-Robillard, 2017 – Laboratoire de microfluidique pour l'oncologie et Laboratoire de Radiologie Optique (LRO)

²¹ De l'*Intralipid* 20% a été employé au lieu de l'*Intralipid* 10%, d'où le facteur 2.

transmission pour une petite fenêtre au centre de la surface (0,5x0,5 cm) pour reproduire les mêmes conditions de sélection de l'image de l'expérience. Les résultats ont été produits à partir de 10 000 000 chemins (100 000 photons x 100 répétitions) et un facteur de détection de 0,1 a été employé pour éviter toute saturation. La Figure 13 résume les propriétés optiques qui ont été appliquées pour la simulation.

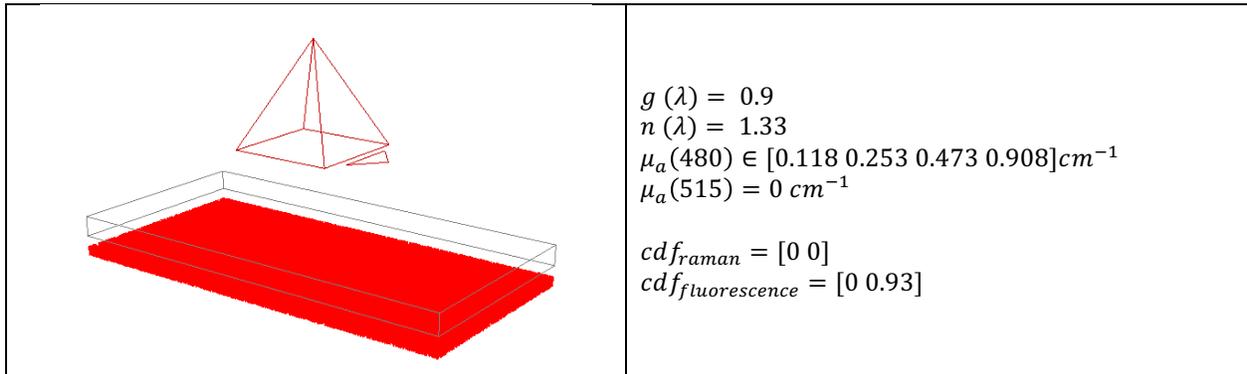


Figure 13: Cadre de simulation de la validation de la fluorescence : modèle simulé présentant une couche mince illuminée de bas en haut avec une caméra de capture (haut de l'image) en transmission et propriété optique de la couche mince.

Afin de simplifier la comparaison des résultats attachés aux deux approches (simulée et expérimentale), une normalisation par rapport à la valeur maximale, opération linéaire, a été choisie pour calibrer et comparer les résultats. Finalement, pour évaluer la précision de la prédiction, la racine de l'erreur quadratique est évaluée pour chacun des points (RMSE, de l'anglais *root-mean-square error*) et l'espérance de la racine de l'erreur quadratique (54) est calculée.

$$E(\text{RMSE}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{\text{nombre de mesures}} (\widehat{\text{intensité}}_i - \text{intensité}_{i \text{ expérimentale}})^2}{\text{nombre de mesures}}} \quad (54)$$

Pour démontrer le mécanisme de diaphonie, son activation et sa désactivation, une géométrie de sphère incluse centrée a été employée. Le champ de scalaire a été généré à partir de coordonnées sphériques (55) pour un rayon de 1 cm centré à l'origine dans un domaine de $2 \times 2 \times 2$ cm. Des valeurs fictives ont été appliquées pour faciliter la visualisation du phénomène (Figure 14). Le milieu à l'intérieur de la sphère a été choisi de sorte à être très diffusant afin de faciliter la visualisation de la sphère. Le milieu externe toutefois ne réoriente pas les rayons afin de pouvoir bien voir l'élément central ($g=1$). Un faisceau (λ_1) est dirigé sur la surface du domaine. L'intérieur

de la sphère absorbe fortement toutes les longueurs d'onde et ne peut réémettre qu'à (λ_2) avec une probabilité de 80%. L'extérieur de la sphère contient un fluorophore qui ne peut pas être excité par la longueur d'onde de la source (aucune absorption de la source), toutefois, il peut être excité par l'émission de fluorescence émise par la sphère avec un rendement quantique de 50%.

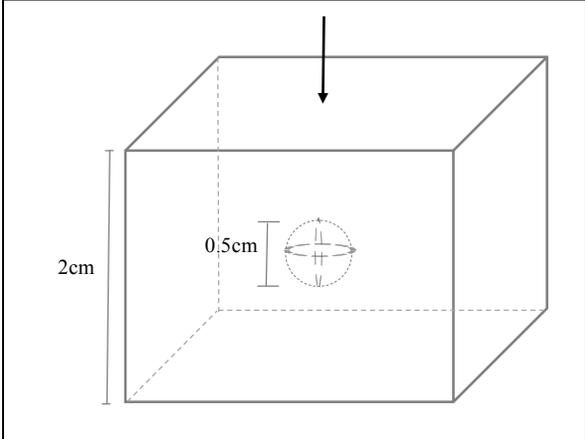
	Extérieur de la sphère	$g(\lambda) = 1$ $n(\lambda) = 1.33$ $\mu_s(\lambda) = 10\text{cm}^{-1}$ $\mu_a(\lambda) = [0\ 100\ 10]\text{cm}^{-1}$ $cdf_{raman} = [0\ 0\ 0]$ $cdf_{fluorescence} = [0\ 0\ 0.5]$
	Intérieur de la sphère	$g(\lambda) = 0.8$ $n(\lambda) = 1.33$ $\mu_s(\lambda) = 10\text{cm}^{-1}$ $\mu_a(\lambda) = [10\ 10\ 10]\text{cm}^{-1}$ $cdf_{raman} = [0\ 0\ 0]$ $cdf_{fluorescence} = [0\ 0.8\ 0.8]$

Figure 14: Cadre de simulation de diaphonie de fluorescence : Modélisation d'une sphère incluse de rayon de diamètre de 0.5cm dans un domaine de $2 \times 2 \times 2$ cm présentant une illumination ponctuelle située centre supérieur du domaine et les propriétés optiques associées.

La simulation est réalisée selon trois conditions : la fluorescence désactivée, la fluorescence activée, mais sans diaphonie, et la fluorescence activée avec la diaphonie activée. La validation de la diaphonie n'a jusqu'ici qu'été évaluée sur une base qualitative. Une évaluation basée sur une expérience en laboratoire devra être effectuée dans un cadre externe à ce mémoire.

4.3.1.4 Mécanisme de diffusion inélastique

Le mécanisme individuel de la diffusion inélastique n'a pas été évalué de façon quantitative en date de soumission de ce mémoire. Néanmoins, pour présenter le potentiel du simulateur à traiter les changements de longueur d'onde pour la diffusion Raman, une simulation employant une source ponctuelle à λ_1 (2×10^7 photons) est effectuée sur une géométrie à deux couches minces (Figure 15). L'objectif est de valider la contribution Raman de chacune des couches est affectée selon s'éloignement par rapport la source. Il est attendu que la contribution du signal de la seconde couche devienne plus importante avec la distance de la source [92]. La première couche présente une probabilité de transition vers λ_2 de 1%, alors que la seconde permet un décalage à λ_3 à un taux de 1%. Cette probabilité de transition est supérieure aux probabilités de transition courante en

spectroscopie Raman, mais cette condition de simulation permet de bien visualiser la superposition entre la longueur d'onde émise et celle retransmise par le milieu. La diaphonie est désactivée afin de représenter chaque couche par une seule longueur d'onde et la longueur d'onde de la source est mise invisible afin de faciliter la visualisation du phénomène. Le domaine est fixé aux dimensions de $20 \times 20 \times 0.4$ cm, où chaque couche mesure 0.2 cm. La source (λ_1) est ponctuelle ($r_{source} = 10^{-4}cm$) et elle est dirigée perpendiculairement à la surface des couches au centre de celle-ci (Figure 15).

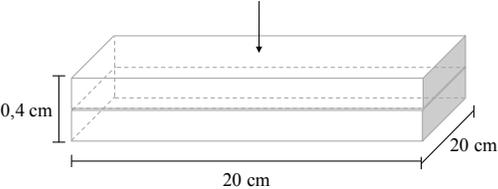
	Couche 1	$g(\lambda) = 0.9$ $n(\lambda) = 1.33$ $\mu_s(\lambda) = 100cm^{-1}$ $\mu_a(\lambda) = [0\ 0\ 0]cm^{-1}$ $cdf_{raman} = [0\ 0.01\ 0.01]$ $cdf_{fluorescence} = [0\ 0\ 0]$
	Couche 2	$g(\lambda) = 0.9$ $n(\lambda) = 1.33$ $\mu_s(\lambda) = 100cm^{-1}$ $\mu_a(\lambda) = [0\ 0\ 0]cm^{-1}$ $cdf_{raman} = [0\ 0\ 0.01]$ $cdf_{fluorescence} = [0\ 0\ 0]$

Figure 15: Cadre de simulation du décalage spatial de Raman : (a) Modélisation d'une sphère incluse de rayon de diamètre de 0.5cm dans un domaine de $2 \times 2 \times 2$ cm présentant une illumination ponctuelle au centre supérieur du domaine et les propriétés optiques associées.

Pour cette expérience, la fluence a été mesurée avec un facteur de détection (d) de 0.001.

En addition, le mécanisme de diaphonie entre la fluorescence et la diffusion Raman est démontré avec la géométrie présentée en Figure 14, avec de nouvelles propriétés fictives qui font intervenir une raie de diffusion Raman (Tableau 13).

Tableau 13 : Cadre de simulation de diaphonie Raman-fluorescence.

Extérieur de la sphère	$g(\lambda) = 1$ $n(\lambda) = 1.33$ $\mu_s(\lambda) = 10\text{cm}^{-1}$ $\mu_a(\lambda) = [5\ 5\ 5]\text{cm}^{-1}$ $cdf_{raman} = [0\ 0.05\ 0.05]$ $cdf_{fluorescence} = [0\ 0\ 0]$
Intérieur de la sphère	$g(\lambda) = 0.8$ $n(\lambda) = 1.33$ $\mu_s(\lambda) = 10\text{cm}^{-1}$ $\mu_a(\lambda) = [5\ 5\ 5]\text{cm}^{-1}$ $cdf_{raman} = [0\ 0\ 0]$ $cdf_{fluorescence} = [0\ 0.4\ 0.4]$

Pour ce test, une source de 2×10^6 photons ($r_{source} = 10^{-4}\text{cm}$) la simulation est réalisée pour la diaphonie Raman est désactivée et activée.

4.4 Résultats

4.4.1.1 Diffusion et absorption

Le test de validation des mécanismes d'absorption et de diffusion du simulateur démontre que la réflectance décroît avec le coefficient de diffusion dans l'intervalle de 25 à 100 mm^{-1} (Figure 16) et avec le coefficient d'absorption dans l'intervalle de 1 à 10 mm^{-1} (Figure 18). Les résultats obtenus par le simulateur de *VirtualPhotonics* [88] présentent les mêmes tendances.

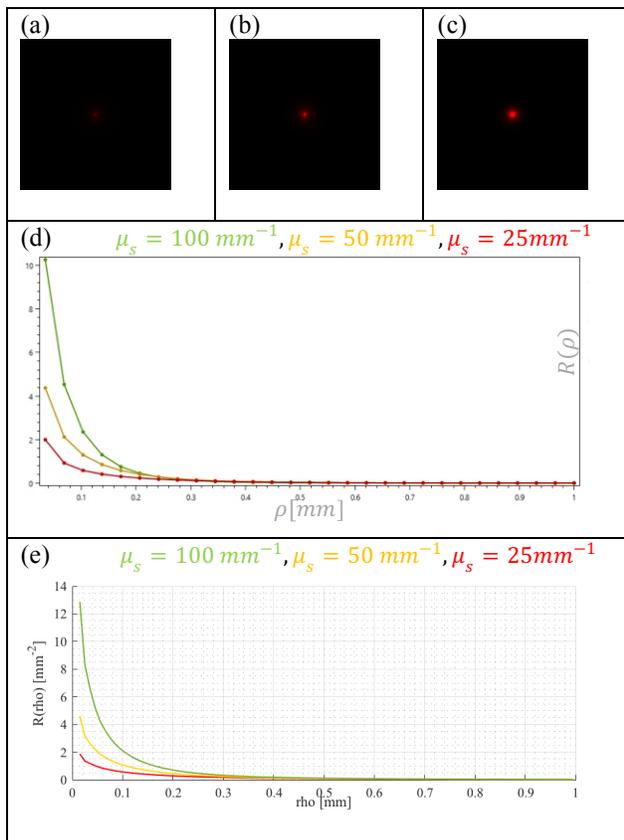


Figure 16: Variation du coefficient de diffusion : Fluence du simulateur développé pour 10^6 photons et un facteur de détection de 0.001 avec

(a) $\mu_s = 25 \text{ mm}^{-1}$, (b) $\mu_s = 50 \text{ mm}^{-1}$, (c) $\mu_s = 100 \text{ mm}^{-1}$ et réflectance simulée en fonction du rayon d'éloignement d'une source ponctuelle selon : (d) *VirtualPhotonics* (e) le *parcours caché des photons*.

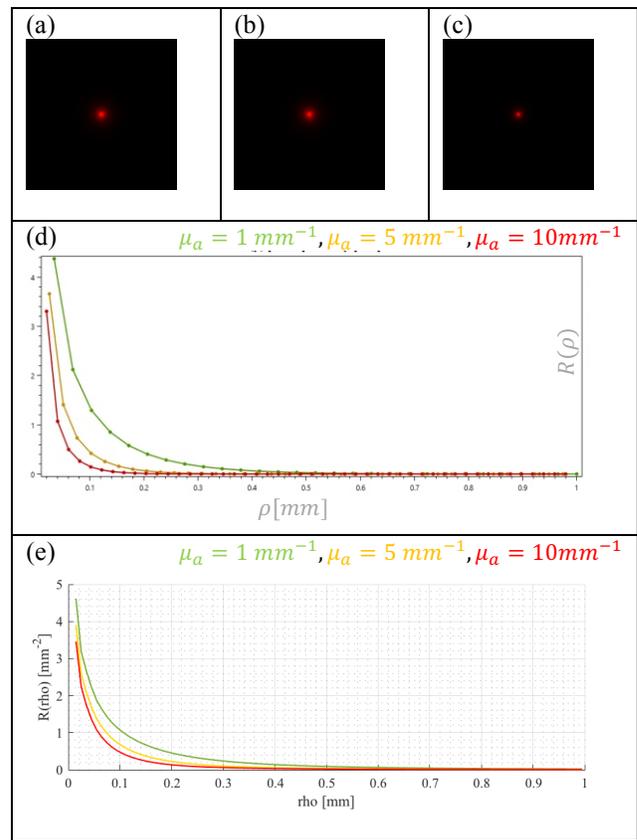


Figure 17: Variation du coefficient d'absorption: Fluence du simulateur développé pour 10^6 photons et un facteur de détection de 0.004 avec

(a) $\mu_a = 1 \text{ mm}^{-1}$, (b) $\mu_a = 10 \text{ mm}^{-1}$, (c) $\mu_a = 100 \text{ mm}^{-1}$ et réflectance simulée en fonction du rayon d'éloignement d'une source ponctuelle selon: (d) *VirtualPhotonics* (e) le *parcours caché des photons*.

Les valeurs de réflectance sont quasi identiques pour le parcours caché des photons et le simulateur de référence, les variations les plus tangibles entre les deux résultats sont associées aux différents intervalles de discrétisation entre le simulateur de *Virtual Photonics* (segment de droite non courbe) et la solution développée, notamment entre 0.01 et 0.05 mm.

Par ailleurs, les résultats obtenus avec le simulateur développé sont notablement plus rapides. Une simulation de 100 000 photons est plus de 130 fois plus rapide que le simulateur de *Monte-Carlo Solver* de *Virtual Photonics* [88].

Tableau 14: Temps de simulation de 100 000 photons pour la simulation de la diffusion et de l'absorption.

	Temps de simulation	Nombre de photons
Virtual Photonics	26.7 sec	100 000
Notre simulateur	0.2 sec	100 000

4.4.1.2 Réflexion et réfraction

Les résultats de réflexion et de réfraction présentent que les cinq cas d'interaction à une interface concordent avec les résultats théoriques. De plus, les tracés de photons demeurent non-divergents suite à l'interaction avec l'interface.

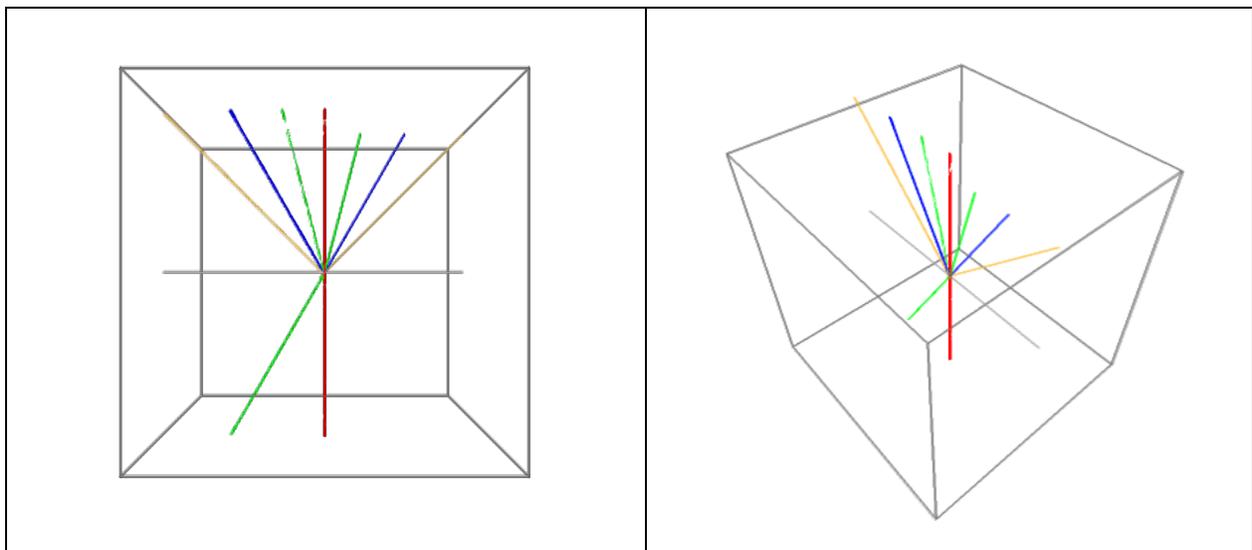


Figure 18: Interaction de photons à une interface plane dans un domaine cubique pour les angle incidents : 0° (rouge), 15° (vert), 30° (angle critique, bleu), 45° (jaune) et 90° (gris).

Les proportions simulées pour la réflexion sont congrues à la réponse théorique attendue (Tableau 15). De plus, les angles réfléchis et transmis sont précis et correspondent à $\theta_t = \text{asin}(\sin(\theta_i) n_1/n_2)$ tel que prédit par la loi de la réfraction [34].

Tableau 15: Résultats de réfraction/réflexion sur une surface plane.

cas	Angle d'incidence θ_i	Angle réfléchi θ_r	Angle transmis θ_t	% Réfléchis (simulé)	% Réfléchis (théorique)	% Transmis (simulé)
I(rouge)	0°	0°	0°	$\frac{5557}{50000} \cong 11.11\%$	$\left(\frac{1-2}{2+1}\right)^2 \cong 11.11\%$	$\frac{44451}{50000} \cong 88.90\%$
II(vert)	15°	15.00°	31.17°	$\frac{5678}{50000} \cong 11.36\%$	~11.33%	$\frac{44322}{50000} \cong 88.64\%$
III(bleu)	30°	30.00°	90.00°	$\frac{50000}{50000} = 1\%$	1%	$\frac{0}{50000} = 0\%$
IV(jaune)	45°	45.00°	-	100%	100%	0%
V(gris)	90°	-	-	0%	0%	0%

Enfin pour la réflexion d'une demi-sphère, les parcours générés se croisent approximativement à un foyer commun (à la moitié du rayon). De plus, les rayons en périphérie (distant du centre de la sphère : gris et rouge) présentent un croisement légèrement éloigné du point de convergence (Figure 19).

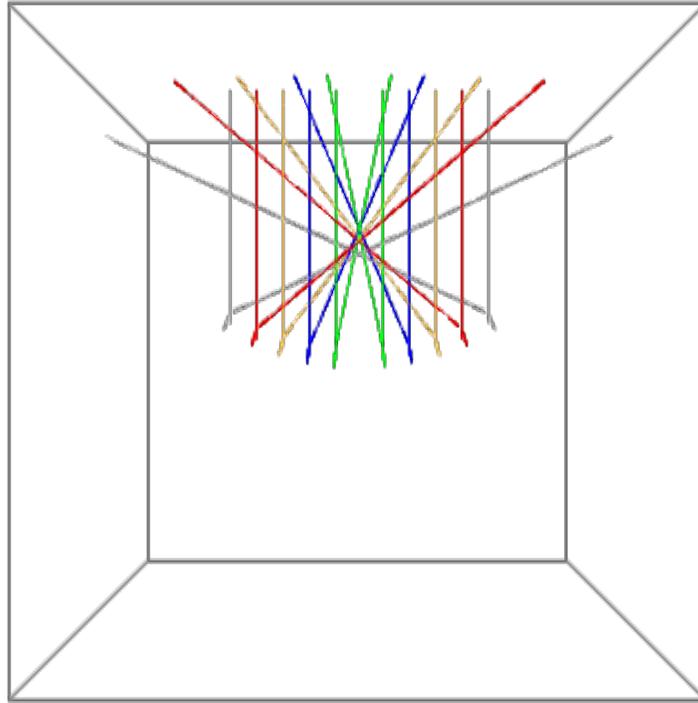


Figure 19: Interaction simulée de photons à une interface courbe selon différentes positions initiales des sources : vert ($[0, 0.1, 1]$ et $[0, -0.1+2/N_y, 1]$), bleu ($[0, 0.2, 1]$ et $[0, -0.2+2/N_y, 1]$), jaune ($[0, 0.3, 1]$ et $[0, -0.3+2/N_y, 1]$), rouge ($[0, 0.4, 1]$ et $[0, -0.4+2/N_y, 1]$), gris ($[0, 0.5, 1]$ et $[0, -0.5+2/N_y, 1]$).

4.4.1.3 Fluorescence

De façon générale, la fluorescence transmise augmente avec la turbidité du milieu. En addition, la concentration de la fluorescéine, qui implique une augmentation de l'absorption de la lumière d'excitation, se traduit par une augmentation de la fluorescence transmise (Figure 20). Les tendances des résultats expérimentaux suivent le même patron que les mesures simulées avec un écart restreint entre les deux.

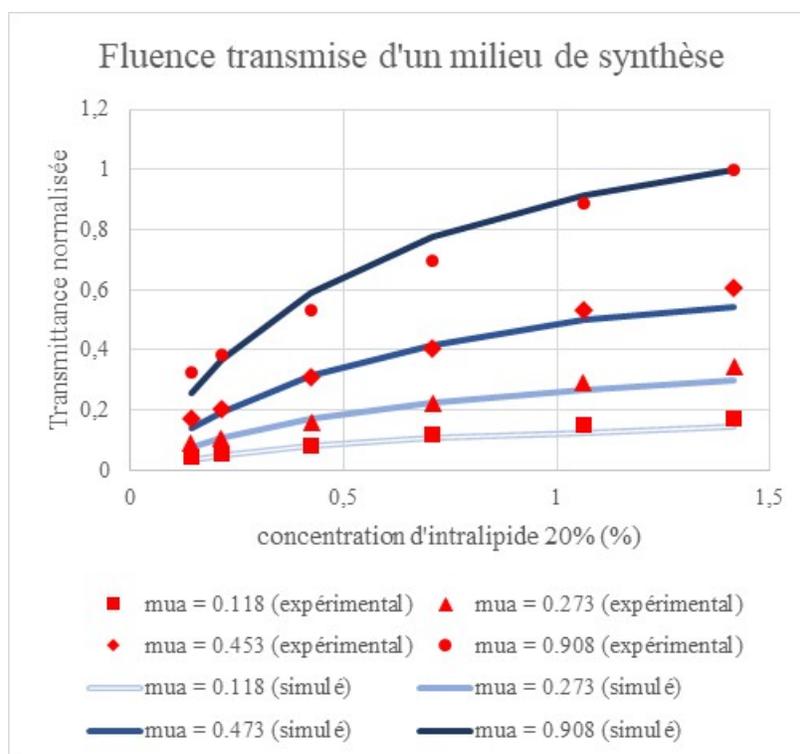


Figure 20: Intensité de fluorescence transmise d'un milieu de synthèse.

Les racines des erreurs quadratiques entre les valeurs simulées et expérimentales sont inférieures à 10% de l'étendue d'intensité pour toutes les mesures (Figure 21). La moyenne des racines des erreurs quadratiques est approximativement 0.0247.

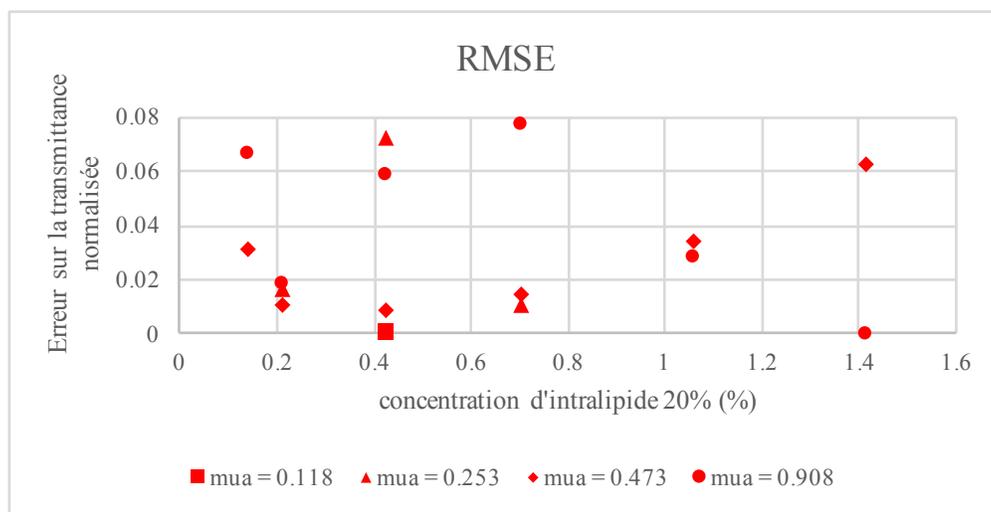


Figure 21: RMSE entre la simulation et les résultats expérimentaux pour le cas de validation du mécanisme de fluorescence.

Pour les simulations validant l'activation et la désactivation du mécanisme de diaphonie, aucun changement de longueur d'onde ne peut être perçu lorsque la fluorescence est désactivée (une seule couleur de rayon Figure 22 (a)). Les résultats de la visualisation 3D permettent de discerner la forme de la sphère, un grand nombre de photons termine leur course sur la surface et quelques photons s'en échappent. Lorsque la fluorescence est activée, mais la condition de diaphonie est désactivée, deux longueurs d'onde sont visibles, les photons retransmis par fluorescence de la sphère (jaune) et les photons résiduels diffusés de la source (bleu) (Figure 22 (b)). Les photons ayant subi un décalage de longueur d'onde finissent majoritairement leur parcours près de la circonférence de la sphère. Enfin, lorsque la diaphonie est autorisée (Figure 22 (c)), une troisième longueur d'onde (rouge) s'ajoute. Elle est principalement visible en périphérie de la sphère.

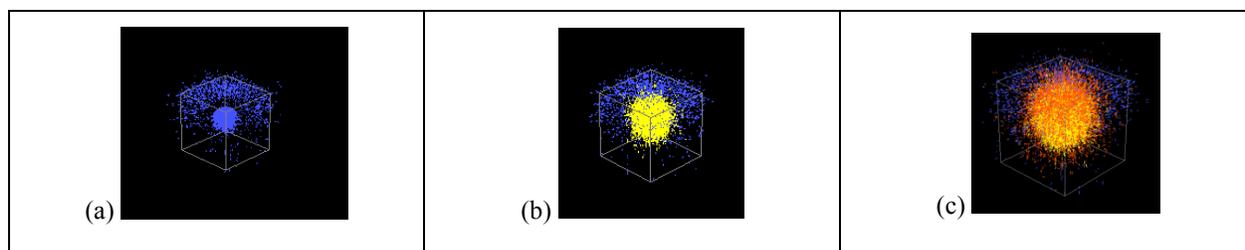


Figure 22: Exemple de diaphonie pour la fluorescence (les paramètres de simulation sont présentés dans la Figure 14) : (a) simulation sans fluorescence, (b) simulation avec fluorescence, mais sans diaphonie et (c) simulation avec fluorescence, incluant la diaphonie.

4.4.1.4 Raman

Les résultats de diffusion Raman présentent la contribution attribuable à chaque couche varie en s'éloignant de la source en faveur de la couche inférieure : le signal de la seconde couche (rouge) est plus dominant en s'éloignant de la source (Figure 23).

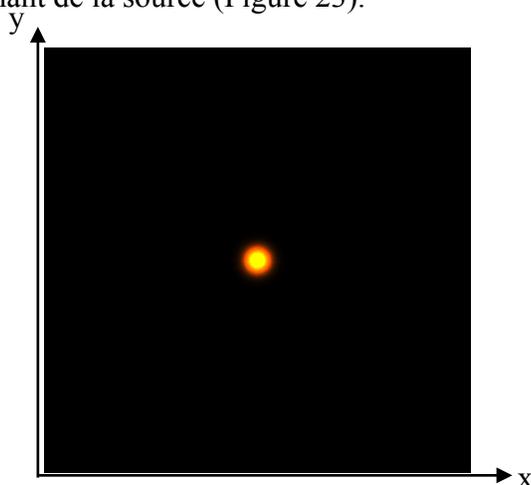


Figure 23 : Fluence en surface de diffusion Raman pour une source ponctuelle (située au centre de l'image) dirigée sur une superposition de deux couches : l'intensité dans le canal vert représente la couche supérieure (λ_2), l'intensité dans le canal rouge représente la couche inférieure (λ_3) et le jaune illustre la superposition des deux signaux (*vert + rouge* : λ_2 et λ_3).

Les résultats pour la diaphonie illustrent que seul un décalage (jaune) a lieu lorsque la diaphonie est désactivée (Figure 24): aucune transition directe vers une troisième longueur d'onde n'est permise selon les propriétés simulées. Toutefois, lorsque la diaphonie est activée, certains photons effectuent un second décalage (rouge).

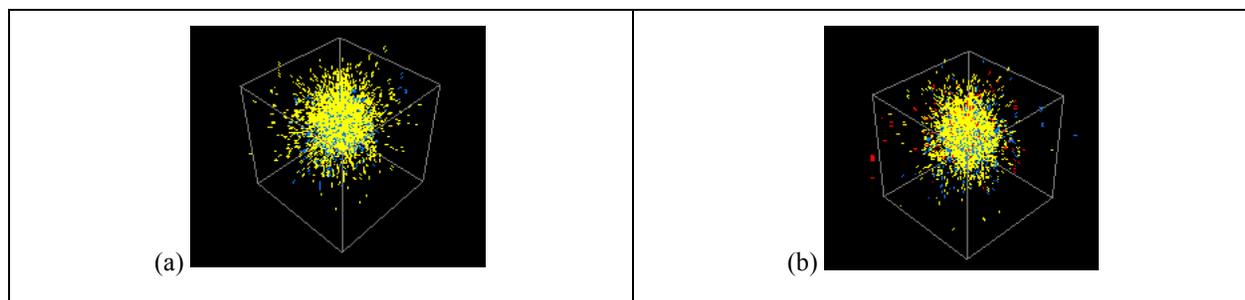


Figure 24: Exemple de diaphonie entre la fluorescence et la diffusion Raman (les paramètres de simulation sont présentés dans le Tableau 13) : (a) simulation avec la diaphonie désactivée et (b) simulation avec la diaphonie activée.

4.5 Discussion partielle

4.5.1 Retour sur les résultats

4.5.1.1 Diffusion et absorption

La forte similitude entre les résultats de référence et ceux obtenus permet de confirmer le fonctionnement du mécanisme de diffusion et d'absorption. La légère variation entre les profils de fluence en rétrodiffusion des simulateurs présentés peut principalement s'expliquer par le pas de granularité qui est différent dans les deux approches. Il est à noter que pour obtenir une précision supérieure à celle présentée, il est possible d'augmenter la fragmentation de grille employée pour la fluence.

La différence entre les temps de calcul nécessaires pour les deux simulateurs peut, entre autres, être expliquée par le fait que le simulateur de référence est disponible via un service web alors que le simulateur développé est exécuté localement. Ce service étant tout de même employé, les résultats permettent de conclure que les performances obtenues avec le simulateur développé (diffusion et absorption) sont compétitives.

4.5.1.2 Réflexion et réfraction

Les tests effectués aux interfaces témoignent que l'emploi de *Marching Cubes* et l'algorithme développé permet de gérer les réflexions/réfractions et les transitions de propriétés optiques. Les photons réfléchis et transmis demeurent dans un faisceau très concis et directionnel ce qui permet d'inférer que la formation d'image réfléchie ou réfractée ne serait pas déformée. La proportion, entre les photons réfléchis et réfractés, sous-tend que les nombres aléatoires employés et l'accès à ceux-ci sont adéquats.

La réflexion sur une demie-sphère présentant une convergence à la moitié du rayon correspond à l'interaction escomptée pour des rayons parallèles réfléchis sur un miroir circulaire concave. La légère variation de la focale formée pour les rayons en périphérie correspond à l'effet de l'aberration sphérique, ce qui concorde parfaitement avec le modèle théorique. Ces résultats illustrent que la solution employée pour la discrétisation de l'espace et pour encoder les normales est fonctionnelle pour des géométries courbes.

4.5.1.3 Fluorescence

L'augmentation de la fluorescence avec la turbidité pour une géométrie de couche mince peut s'expliquer par le fait qu'en moyenne les photons parcourent un plus long trajet dans le milieu avant de s'en échapper et ont, par conséquent, une probabilité plus forte d'être absorbés et convertis en fluorescence. Il va aussi de soi que l'augmentation de fluorescéine, qui se traduit par une augmentation du coefficient d'absorption de la longueur d'onde d'excitation, s'accompagne d'un gain de fluorescence transmise. En effet, les photons ont plus de chance d'être absorbés et donc de subir un décalage de longueur d'onde occasionné par le mécanisme de fluorescence.

Une erreur non nulle est présente entre les valeurs prédites et mesures expérimentales. Cette erreur dans le test de validation de la fluorescence peut être expliquée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, le verre du récipient qui contient le liquide a été négligé dans la modélisation. De plus, le coefficient d'absorption de la longueur d'onde résultante de la fluorescence a été aussi négligé, ce qui est une approximation acceptable considérant que l'absorption à la longueur d'onde d'excitation est beaucoup plus prononcée. De plus, le rendement quantique employé est celui pour la transition de 480 nm alors que l'excitation employée est de 490 nm. De surcroît, la fluorescence a été simulée à 515nm (pic d'émission maximal) alors que la mesure est intégrée entre 500 et 720 nm. Par ailleurs, la fluence sur la surface de transmission a été approximée à l'intensité acquise sur la caméra. De façon plus négligeable, les mesures acquises sur la caméra de façon expérimentale peuvent aussi être affectées par du bruit (thermique, quantique...). Finalement, la précision des mesures de concentration de fluorescéine et *d'Intralipid* peut entraîner une différence entre les résultats simulés et mesurés. Des valeurs inférieures aux valeurs prédites pourraient aussi être interprétées par un début de photoblanchiment de la fluorescéine.

L'erreur étant toutefois inférieure à 10% sur les données normalisées (opération linéaire) et les tendances concordantes entre les deux approches permettent de confirmer l'**Hypothèse 1** pour la fluorescence.

Par ailleurs, les simulations encadrant la diaphonie pour la fluorescence présentent qu'aucune transition n'a lieu lorsque la fluorescence est désactivée. De plus, une forte proportion des photons termine leur parcours sur la sphère (densité des traits abondants résultants en une géométrie opaque) ce qui est prévisible puisque la sphère est forte absorbante pour cette longueur d'onde. La fluorescence étant désactivée, les photons n'ont pas de chance de « résurrection » et terminent, en

partie, leur parcours dans la sphère. Lorsque la fluorescence est activée, une seconde longueur d'onde est visible et les photons ayant subi le changement terminent majoritairement leur parcours en superficie de la sphère. Le diamètre approximatif de la sphère formé par l'absorption des photons réémis par fluorescence (jaunes) est légèrement plus large que celui du cas précédent ce qui s'explique par la forte absorption de cette longueur d'onde dans le milieu avoisinant la sphère plutôt que la sphère elle-même. Enfin, l'activation de la diaphonie permet de voir les trois longueurs d'onde ce qui permet de confirmer que l'activation et la désactivation de la diaphonie fonctionnent. La succession de plusieurs évènements photoniques qui peuvent survenir dans les tissus peuvent donc être prise en compte par le simulateur ce qui permet de conclure la prémisse concernant la fluorescence de l'**Objectif 1**.

4.5.1.4 Raman

Les résultats de diffusion Raman permettent de conclure que le mécanisme de simulation pour plusieurs longueurs d'onde simultanément converge. De plus, l'augmentation de la contribution attribuable à une couche en profondeur en s'éloignant de la source concorde avec des résultats menés par le passé par Matousek en spectroscopie Raman décalée spatialement (*SORS*, de l'anglais *Spatially Offset Raman Spectroscopy*) [92]. Ce comportement peut s'expliquer par le fait que les photons rétrodiffusés ont plus de probabilité de parcourir une grande distance horizontale avant de traverser la surface s'ils pénètrent profondément dans les tissus puisque la réorientation est progressive.

Finalement, la simulation avec l'activation de la diaphonie présente que la diffusion Raman permet d'obtenir un double décalage pour une seule transition permise (définie). Ce comportement se fait par deux interactions, soit un photon transite d'abord vers λ_1 avant de décaler vers λ_2 Puisque le passage direct n'est pas permis. Le constat prouve que le mécanisme d'activation peut être employé et que le décalage énergétique se fait bel et bien à partir de la longueur d'onde d'excitation de l'état virtuel. Ce résultat permet aussi de confirmer l'atteinte à la prémisse de l'**Objectif 1**.

Cette simulation, et l'ensemble des tests de validation, permettent de conclure que le simulateur peut simuler des modèles qui combinent des effets de diffusion Raman, de fluorescence, de diffusion élastique, de gestion de surface courbe (réfraction réflexion) et d'absorption. L'ensemble

des effets est géré dans une seule phase (processus direct) et l'ensemble des longueurs d'onde est simulé simultanément. La probabilité des interactions entre les phénomènes linéaires qui sont présents dans les tissus sont tenus en compte dans l'objectif d'offrir des résultats physiques plus similaire au phénomène physique exacte. Ainsi la simulation est adaptée à la complexité des milieux biologiques.

CHAPITRE 5 RÉDUCTION DE LA DIMENSIONNALITÉ ET CLASSIFICATIONS DE VOLUMES OPTIQUES

Cette section présente des méthodes pour réduire la dimensionnalité des volumes de données issues de la microscopie Raman et de la tomographie en cohérence qui contiennent de l'information utile, mais autrement difficilement interprétable. La méthode proposée utilise un descripteur multicouche pour faciliter la classification de volumes issus de différentes modalités optiques. Pour ces deux modalités, une méthode d'encodage des propriétés des tissus (profil de rétrodiffusion et composition spectrale) a été développée pour compresser des données volumiques en images couleurs. L'objectif est de rapporter ces données en format communément abordé par la littérature de reconnaissance automatique (format RGB).

La méthode de réduction de dimensionnalité employée sur la microscopie Raman a permis de reproduire des colorations histologiques virtuelles, ce qui offre une alternative moins coûteuse, plus automatisable (reproductibilité) et plus rapide. La méthode par microscopie Raman offre aussi une avenue pour évaluer quantitativement la densité d'un composé et superposer différents types de coloration. Pour évaluer le gain sur la classification automatique, la technique a été appliquée à la tomographie en cohérence optique. Différents descripteurs d'images ont ensuite été appliqués pour extraire les facteurs caractéristiques sur les résultantes avant d'appliquer des algorithmes de classification. La réduction proposée a permis de démontrer la faisabilité de classifier du tissu ovarien, enrobé de paraffine, sain et pathologique (fiabilité de 93%) avec la tomographie en cohérence optique. L'accessibilité de ces technologies non destructives faciliterait le suivi des patients et les stratégies de traitement.

5.1 Chimométrie sur des surfaces

Un logiciel MatLab® [93] a été développé pour convertir les cartographies spectrales Raman en images de concentrations de différents produits calculées au moyen d'analyses chimométriques. Certains spectres de composition ont dû, dans un premier temps, être acquis afin de construire des banques de références pour avoir une base de projection sur laquelle l'analyse prend appui. Les acquisitions qui constituent une banque de référence sont liées à un instrument puisque la précision, la plage spectrale, l'excitation et la réponse de l'instrument affectent la mesure. Ces banques contiennent des spectres mesurés associés à une composante chimique ou un mélange de

composantes. Afin de reproduire des colorations histologiques basées sur la spectroscopie Raman, des composés purs se trouvant dans les tissus ont été choisis.

Le Tableau 16 présente les spectres mesurés avec le microscope Raman confocal InVia (Renishaw, Gloucestershire, Royaume-Uni) pour la banque, en date de soumission de ce mémoire.

Acide désoxyribonucléique (ADN)
Lame d'aluminium
Albumine de sérum bovin (BSA)
Collagène I, III, IV, V
Hémoglobine
Phénylalanine
Sucrose

Tableau 16: Banque de spectres Raman mesurés avec un microscope Raman équipé d'un laser de 785 nm.

Cette banque est extensible, mais cet ensemble est prévu d'être suffisant pour reproduire plusieurs contrastes visibles par la coloration H&E²²: le spectre d'ADN permettrait d'illustrer les noyaux cellulaires, la phénylalanine permettrait de localiser le cytoplasme des cellules, l'hémoglobine illustrerait les érythrocytes (globules rouges) et le collagène permettrait de représenter des structures visibles en rose au H&E. Préalablement à l'analyse, les spectres sont normalisés et l'autofluorescence est retirée [2]. Selon les besoins de l'analyse, une fonction de retrait de l'autofluorescence employant une régression polynomiale d'ordre cinq à dix est appliquée [94].

À la différence des solutions existantes, la méthode de chimométrie de surface développée emploie quatre produits plutôt que trois. Un spectre de la banque est associé à chacun des canaux de couleur de l'image *RGB*. Un quatrième spectre issu de la banque est ajouté à l'analyse chimométrique comme base supplémentaire (*a*) pour les projections (la décomposition). Ce spectre est réservé au

²² Exempt de tissus musculaire ou de basophiles.

spectre récupéré sur une lame vierge afin d'évaluer la contribution du signal de base du système de mesure (instrument) et celle du substrat sur lequel un échantillon est déposé.

Une analyse indépendante est appliquée sur chaque spectre constituant l'image (plan ou surface) et la résultante sert à définir la couleur à la position du spectre correspondant. Pour l'analyse chimométrique résolvant le système de composition (56), quatre méthodes de régression ont été programmées/incorporées : la régression linéaire multiple (MLR), la régression par composante principale (régression PCA), la régression par erreur de moindre carré (régression LS) et la régression des moindres carrés partiels (régression PLS). Une fonction d'interface est employée pour chaque méthode afin de pouvoir ajouter facilement d'autres outils d'analyse.

$$[spectre(x,y)]_{1 \times n} = \begin{bmatrix} r(x,y) \\ g(x,y) \\ b(x,y) \\ a(x,y) \end{bmatrix}_{4 \times 1} \begin{bmatrix} base_r \\ base_g \\ base_b \\ base_a \end{bmatrix}_{4 \times n} + \varepsilon_{1 \times n}(x,y) \quad (56)$$

Où *spectre* est un spectre mesuré à une position (x,y) contenant n points ; r, g et b est la contribution évaluée pour la première, deuxième et troisième composante, $base_r, g$ et b sont les trois spectres de composition de l'analyse, $base_a$ le spectre supplémentaire qui correspond normalement au substrat de la lame, $a(x,y)$ est le facteur de composition associé à $base_a$ et $\varepsilon_{1 \times n}$ est le résidu. Le choix de l'algorithme préférentiel varie selon les composés employés, le contraste désiré et le seuil de bruit dans les échantillons.

Un facteur ajustable permet de corriger l'intensité de chacun des canaux de couleur séparément (57). Cela a pour effet de pouvoir augmenter le contraste des substances ayant une faible signature spectrale. Finalement, le résultat issu de l'analyse en chaque pixel est normalisé (58).

$$\begin{bmatrix} r'(x,y) \\ g'(x,y) \\ b'(x,y) \\ a'(x,y) \end{bmatrix} = \left(\begin{bmatrix} coeff_r \\ coeff_g \\ coeff_b \\ 1 \end{bmatrix} I_{4 \times 4} \right) \begin{bmatrix} r(x,y) \\ g(x,y) \\ b(x,y) \\ a(x,y) \end{bmatrix} \quad (57)$$

$$\begin{bmatrix} r''(x,y) \\ g''(x,y) \\ b''(x,y) \\ a''(x,y) \end{bmatrix} = \left(\begin{bmatrix} r'(x,y) \\ g'(x,y) \\ b'(x,y) \\ a'(x,y) \end{bmatrix} / \left\| \begin{bmatrix} r'(x,y) \\ g'(x,y) \\ b'(x,y) \\ a'(x,y) \end{bmatrix} \right\| \right) \quad (58)$$

La normalisation permet d'éviter la saturation et de bien exploiter la plage de couleur. Afin d'afficher une image couleur, le dernier canal $a''(x, y)$ est tronqué. L'intérêt que ce canal participe à l'analyse, mais soit soustrait de l'affichage, permet d'obtenir des pixels de teinte variable correspondant aux variations des concentrations calculées pour les spectres de composition ($base_{r,g et b}$)²³. Ce critère est vrai si et seulement si les composantes. r, g, b et a sont préalablement normalisées.

5.1.1 Mesure

Les acquisitions sont effectuées avec le microscope Raman confocal InVia (Renishaw, Gloucestershire, Royaume-Uni) à une excitation de 785nm et un objectif de 50x (N.A. 0.75, distance de travail courte) dans la région du *fingerprint*²⁴ avec une résolution spectrale de 3.25 à 3.5 cm^{-1} . Cet instrument effectue des mesures en rétrodiffusion. Des lames d'aluminium ont été préconisées. Ce substrat a été choisi puisqu'il présente plusieurs qualités (caractéristiques avantageuses) pour les mesures :

- Il présente une mesure Raman faible lorsque mesuré vierge;
- Sa haute réflectivité augmente l'intensité du signal Raman rétrodiffusé;
- Dans la plage d'intérêt, Sa courbe de réflectivité selon les longueurs d'onde est exempte de variations brusques [2] [95], ce qui minimise les 'altérations(distortions)' du signal;
- Il ne présente pas de forts pics caractéristiques dans la région de *fingerprint* qui se superposerait au signal biologique;
- Il est économique²⁵.

Afin de valider le potentiel de la technique, des images ont été générées pour un échantillon de rein porcin et de prostate humaine fixés en formol et enrobés de paraffine. La paraffine, présentant

²³ Plus une concentration est faible pour toutes les composantes, plus le pixel sera foncé.

²⁴ 608.897461 cm^{-1} à 1725.817383 cm^{-1}

²⁵ Les lames d'aluminium peuvent être fabriquées à partir de 20¢ par lame et les lames de verre peuvent être achetées à un tarif de 30¢ par lame.

un signal Raman très fort, est préalablement retirée à l'aide d'un substitut de xylène qui est subséquemment rincé. Pour le rein, des mesures sont acquises à intervalle de $1.5 \mu\text{m}$ et un temps d'acquisition de 50 secondes par spectre. Un intervalle de $2 \mu\text{m}$ entre chaque point et un temps d'acquisition de 120 secondes par spectre a été employé pour la prostate. Puisque le segment du rein sélectionné présente quelques globules rouges, l'analyse est effectuée avec les composantes suivantes comme base de composition : hémoglobine (rouge), phénylalanine (vert) et ADN (bleu). Pour la prostate qui présente une structure (ou matrice) de collagène importante et des noyaux visibles, les éléments employés pour l'analyse seront : collagène IV (rouge), phénylalanine (vert) et ADN (bleu). Pour les deux analyses, le spectre pris sur lame d'aluminium vierge sera employé pour la base $base_a$.

Une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine est effectuée sur une tranche voisine à $4 \mu\text{m}$ de distance afin de valider l'analyse. L'utilisation de tissus humains pour la prostate dans le cadre de cette étude répond à l'approbation éthique 15.107 du Comité d'éthique de la recherche (CÉR) du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). Pour la validation, les manipulations des tissus, la coloration histologique, la fixation sur lame et les mesures au microscope ont été réalisées par une tierce partie²⁶.

5.2 Preuve de concept pour la tomographie en cohérence optique

Cette section de chapitre se limite à un résumé des méthodes développées pour la classification d'images de tomographie en cohérence optique. Dans un premier temps, les données volumiques associées à cette prise de mesure sont rapportées en images de couleur RGB afin de faire le pont entre différentes modalités optiques exposées dans le mémoire. Dans un second temps, un vecteur classifiable est formé pour représenter les données. La démarche et les résultats employés pour la preuve de concept par tomographie en cohérence optique ont été publiés dans un article scientifique. Ainsi, les détails de la problématique, le contexte d'acquisition des données, les détails des méthodes et les résultats sont présentés en annexe (Article 1).

²⁶ Andrée-Anne Grossette, Laboratoire de Radiologie Optique

5.2.1 Classification automatique

Le processus de classification de données suit un déroulement assez classique, soit une sélection des données par segmentation, une représentation sous la forme de descripteur suivi d'une évaluation des performances [96].

5.2.1.1 Normalisation

L'ensemble des données a été normalisé sur une même base afin de bien exploiter la plage dynamique tout en concevant les relations entre les différentes acquisitions. Ainsi, une valeur centrale et un écart-type global ont été utilisés pour réajuster l'intensité de tous les échantillons et les convertir en pile d'images de coupe *en face*.

5.2.1.2 Segmentation

Les échantillons d'ovaire enrobés de paraffine acquis par tomographie en cohérence optique par le LODI présentent des régions remplies de paraffine et exemptes de tissu. Afin d'isoler les régions qui représentent les zones d'intérêt, une segmentation du volume est réalisée. La segmentation se déroule en deux étapes : une segmentation automatique du tissu et une sélection des régions représentative de la pathologie basée sur l'histologie. La sélection automatique, qui est d'intérêt pour ce mémoire, est réalisée sur la première image *en face* de chaque volume OCT. Une nouvelle image est réalisée par la succession d'une érosion binaire (59) et d'une dilatation binaire (60) appliquée sur l'image d'origine.

$$I' = (I \ominus B) \quad 27 \quad (59)$$

$$I' = (I'' \oplus B) \quad 28 \quad (60)$$

Un masque binaire est ensuite réalisé à l'aide d'un seuillage. Ce masque est ensuite appliqué sur toutes les images subséquentes d'un même volume. Cette étape permet donc de retirer

²⁷ (*érosion binaire*) := $\min \{I(x - x', y - y') - B(x', y') | (x', y') \in D_B\}$, où I est l'image d'origine et B le filtre

²⁸ (*dilatation*) := $\max \{I(x - x', y - y') + B(x', y') | (x', y') \in D_B\}$, où I est l'image d'origine et B le filtre

l'information associée au média, qui ne présente pas d'information pertinente à la classification du cas clinique.

5.2.1.3 Réduction basée sur la diffusion et l'absorption

Le profil d'intensité en profondeur de la tomographie en cohérence optique reflète les propriétés de diffusion et d'absorption du milieu traversé. Les profils d'intensité acquis pour les échantillons suivent une enveloppe variable séparable en trois régions : la réponse à l'interface, la réponse balistique et la diffusion résiduelle.

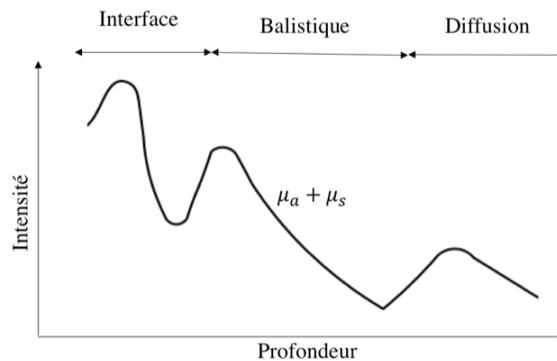


Figure 25: Schéma d'un profil classique d'intensité pour les mesures de tomographie en cohérence optique.

La portion « balistique » du profil présente de l'information plus caractéristique des tissus ; la décroissance (représentative des propriétés de diffusion et d'absorption) et la variabilité (représentative d'hétérogénéité des propriétés) de cette section ont été choisies pour quantifier l'intensité en profondeur. Afin d'extraire ces informations, la première section qui représente le début d'un échantillon (passage de l'air à la paraffine) est retirée. Sur le profil résiduel, une approximation polynomiale de Taylor d'ordre 7 est appliquée pour lisser la courbe d'intensité en laissant suffisamment de liberté pour permettre l'inflexion du passage entre balistique et diffusion et pour permettre la représentation de tissus subissant un changement radical (ex. : espace vide sans tissus, *speckle*). La baisse d'intensité est ensuite mesurée par la largeur à mi-hauteur de l'intensité maximale. Enfin la variabilité est simplement exprimée au moyen de la écart-type.

Chacun des critères, normalisés entre eux sur l'ensemble des données²⁹, est ensuite encodé dans une couleur. Le canal de couleur restant est attribué à l'intensité initiale du segment balistique (Figure 25) qui est obtenue en récupérant la première image en face qui présente normalement un très bon contraste.

5.2.1.4 Métrique

Différents descripteurs d'images ont été mesurés sur les images couleur formées : des composantes d'Haralick [97] et un descripteur de Banerji [98] (voir annexe : Article 1). Ces descripteurs conservent les informations structurelles des images et les expriment sous la forme de vecteur.

Les données issues des différents descripteurs étant de nature très différente et présentant une redondance non équivalente, une méthode de représentation des données a été employée pour représenter les résultantes de chaque descripteur sur des bases plus comparables. L'analyse par composante principale a été choisie afin d'obtenir des vecteurs de taille restreinte et d'obtenir une représentation où la variabilité des données est mise en évidence afin de faciliter la classification. Le nombre de composantes a préalablement été retranché avant d'entamer toute étape de classification afin de conserver exclusivement les premières composantes principales qui représentent 99.99% de la variabilité présente dans les données.

5.2.2 Mesures

Les analyses ont été réalisées pour des échantillons³⁰ provenant de 38 patients pour un total de 288 régions d'intérêt à classer. Quatre diagnostics de l'ovaire ont été couverts par les échantillons de l'analyse soit le diagnostic non pathologique (sain) et trois pathologiques : carcinome séreux de haut grade, cancer de l'endométriode et carcinome à cellules claires. Des tests ont été effectués

²⁹ Les mesure ont été normalisés sur l'ensemble des volumes de sorte à bien exploiter leur plage dynamique tout en concervant les relations entre les différents volumes.

³⁰ Les mesures sur les échantillons ont été aquises par une tierce partie : Dre Julie Madore, Laboratoire d'optique diagnostique et d'imagerie. Les échantillons sont issues de la banque de tissus - Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM), selon le protocole #BD04.00 [99].

pour deux cas binaires (sain vs carcinome séreux de haut grade et sain vs pathologiques³¹) et un cas multiclassés cherchant à identifier le diagnostic précis.

Les techniques de reconnaissance automatique ont été appliquées de sorte à fournir un diagnostic prédit pour les régions d'intérêt. Une méthode de classification *leave-one-patient-out* a été employée afin de s'assurer de valider la précision des modèles créés avec des données indépendantes. Les métriques Haralick [97] et le descripteur de Banerji [98] ont été employés séparément avec les méthodes de classification SVM pour les cas de classification binaire et LDA pour le cas multiclassés.

5.3 Résultats

5.3.1 Chimométrie sur des surfaces

La Figure 26 présente les spectres récoltés pour la banque. Les spectres des différentes substances présentent une bonne variabilité au niveau des pics observables. Une variabilité du bruit se superpose aux spectres mesurés. Le signal sur bruit semble inférieur pour les spectres de collagène et de lame d'aluminium.

³¹ Carcinome séreux de haut grade, cancer de l'endométrioides et carcinome à cellules claires.

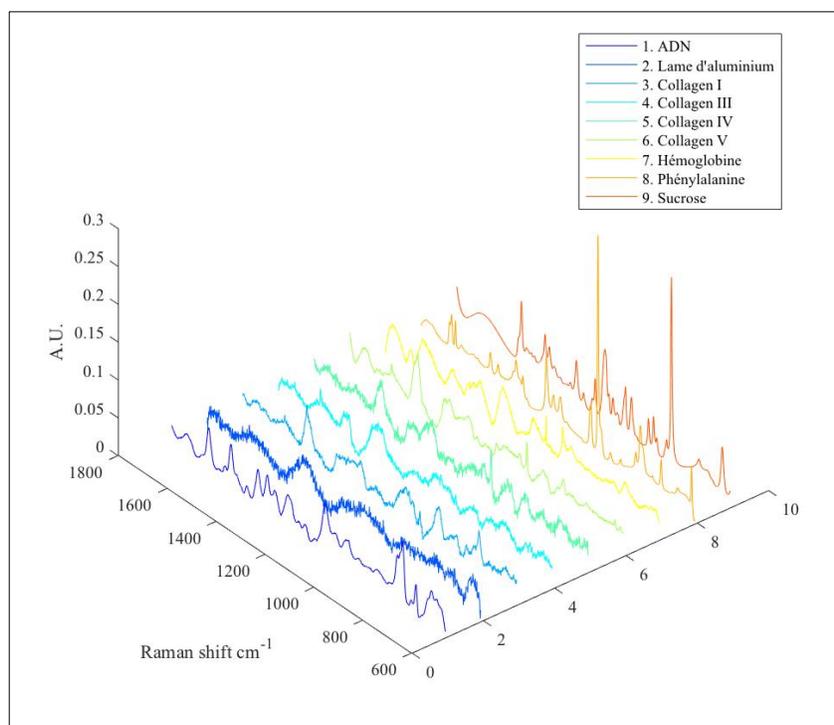


Figure 26: Banque spectrale pour le Renishaw avec une excitation de 785 nm.

La Figure 27 met en image les résultats pour la vérification basée sur l'échantillon de rein. L'H&E traditionnelle présente un glomérule situé dans la partie supérieure du spécimen entouré par une cavité capsulaire (arc de cercle clair) et des tubules dans la région inférieure. Le glomérule, présent dans la partie supérieure de l'image, dénote une forte densité de noyaux (violet foncé) et d'érythrocytes (rouge cerise). Sur la coloration H&E virtuelle générée par l'analyse chimiométrique, il est possible d'observer cette même tendance, soit une haute densité de globules rouges, identifiés par la concentration d'hémoglobine (rouge), et de noyaux, localisés par l'ADN (bleu). La présence de cytoplasme dans l'H&E virtuel est identifiable par le canal vert de l'image associé à la phénylalanine qui s'y retrouve en concentration appréciable. Enfin, l'image reconstruite par l'analyse présente des variations de saturation/teinte importantes qui coïncident approximativement avec la transparence du H&E traditionnel. Les régions sombres sont attribuables à la composante a qui exprime l'absence d'un signal dominant autre que la réponse de la lame et du système.

Les changements de tonalité dans les images virtuelles sont graduels: les nuances sont subtiles et présentent aussi dans le tissu, notamment dans le glomérule. Finalement, les images générées par les quatre analyses sont très similaires.

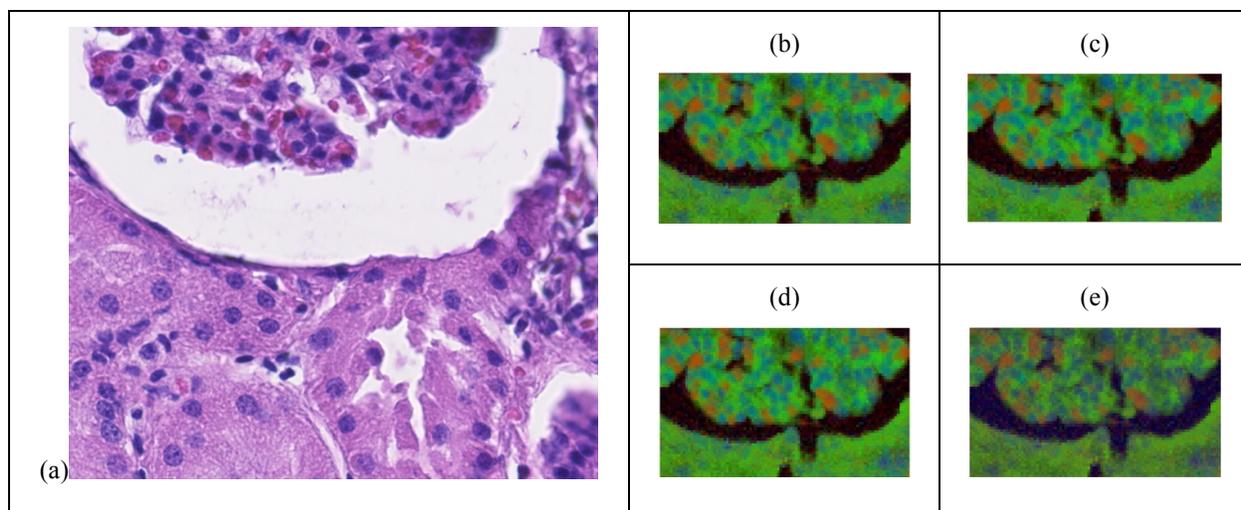


Figure 27: Validation de l'analyse sur un échantillon de rein : (a) H&E du spécimen de rein et les résultantes des analyses chimiométriques sur le rein (98×58^{32} spectres): hémoglobine(rouge), phénylalanine (vert), ADN (bleu), lame d'aluminium ($base_a$) : (b) régression linéaire multiple, (c) régression par composante principale, (d) régression par erreur de moindre carré et (e) régression des moindres carrés partiels.

Les coefficients employés pour l'analyse sur le rein sont demeurés constants (61) puisque le contraste avec les composantes employé est visible sans modification.

$$\begin{bmatrix} coeff_r \\ coeff_g \\ coeff_b \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (61)$$

Pour une matrice plan contenant 5488 spectres (56 x 98) les temps prévus pour l'analyse sont de l'ordre de la seconde et varie très peu selon la méthode d'analyse employée tel que présenté dans le Tableau 17.

Tableau 17: Performance d'un l'analyse chimiométrique pour 5488 spectres sur un processeur *Intel I5 7e* génération.

Outil d'analyse	Profil de l'analyse (s)
Régression linéaire multiple	1.423
Régression par erreur de moindre carré	11.738
Régression par composante principale	3.287
Régression des moindres carrés partiels.	2.266

La coloration histologique pour l'échantillon de prostate (Figure 28 : a) présente de gros filament de collagène (rose pâle) qui traverse le spécimen latéralement et longitudinalement. Les images construites à partir de la spectroscopie Raman (Figure 28 : b, c, d et e) présentent le même phénomène par les régions teintées de rouge. L'histologie virtuelle présente plus de variation dans l'image selon la technique employée, plus spécifiquement la contribution évaluée pour le collagène est notablement moindre dans l'analyse PLSR (Figure 28 : d).

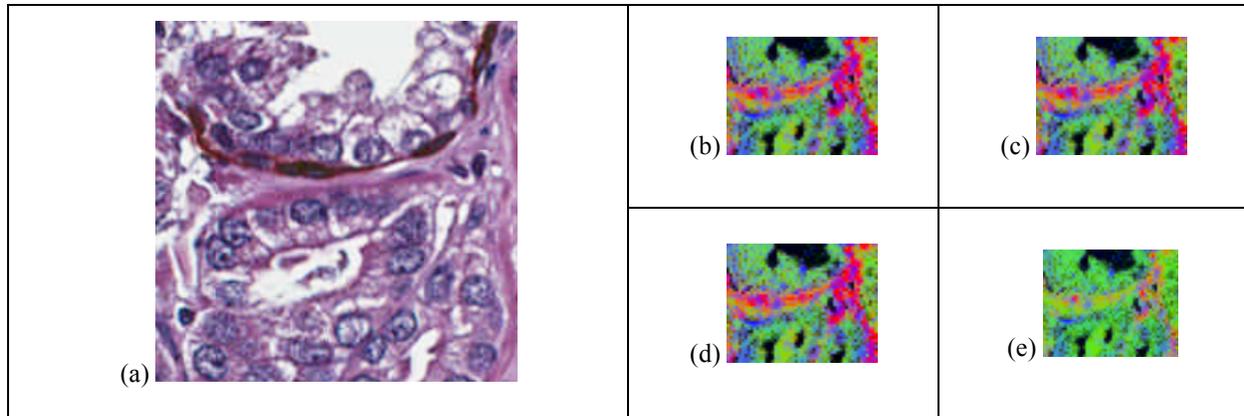


Figure 28: Validation de l'analyse sur un échantillon de prostate: (a) H&E du spécimen de prostate et les résultantes des analyses chimométriques sur la prostate employant (51×40^{33}) spectres) : collagène IV (rouge), phénylalanine (vert), ADN (bleu), lame d'aluminium ($base_a$) : (b) régression linéaire multiple, (c) la régression par composante principale, (d) la régression par erreur de moindre carré et (e) la régression des moindres carrés partiels.

Les coefficients employés pour la deuxième analyse (prostate) ont été ajustés afin de maximiser le contraste associé aux structures sous-jacentes, car le signal du collagène devient rapidement dominant (62).

$$\begin{bmatrix} coeff_r \\ coeff_g \\ coeff_b \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.2 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (62)$$

5.3.2 Preuve de concept pour la tomographie en cohérence optique

La preuve de concept pour la classification de tissus ovariens démontre que la reconnaissance automatique basée sur SVM a permis de classifier correctement les cas binaires de cancer, pour la détection, avec un taux de réussite supérieur à 90% (voir annexe Article 1). De plus, un modèle basé sur LDA avec le descripteur de Banerji [98] a permis d'obtenir une précision de diagnostic supérieure à 70% pour un cas à quatre classes : carcinome séreux de haut grade, cancer de l'endométrioides et carcinome à cellules claires . [96].

5.4 Discussion partielle

5.4.1 Chimiométrie sur des surfaces

Les résultats du rein présentent que les structures telles que les glomérules et les tubules sont bien définies par l'image issue de l'analyse Raman. De plus, les contrastes attendus par la coloration histologique tels que les noyaux et les globules sont visibles. Cela permet de conclure que l'outil permet de reproduire des H&E virtuelles à partir de la spectroscopie Raman. Une variabilité géométrique est présente entre les deux images et la position exacte de chaque érythrocyte et noyau n'est pas identique. Cette différence est prévisible et est associée au décalage spatial entre la tranche de H&E et la tranche de spectroscopie. De plus, la cavité capsulaire étant une structure tridimensionnelle, elle peut présenter des déformations en variant le plan d'observation. Par surcroît, des variations géométriques peuvent être causées par le retrait de paraffine. Toutefois les variations sont suffisamment mineures pour que l'intégrité des structures soit distinguable, ce qui permet de confirmer l'atteinte de l'objectif fixé.

Les variations observées entre les différentes méthodes d'analyse (la régression linéaire multiple, la régression par composante principale, la régression par erreur de moindre carré et la régression des moindres carrés partiels) dans les images issues de la spectroscopie pour la prostate peuvent être expliquées par la qualité des mesures des spectres constituant la banque. L'analyse comparative d'images formées permet de conclure que les coefficients obtenus par la régression PLSR sont affectés différemment (en comparaison aux autres régressions) par l'augmentation de bruit dans le spectre de composition. Ce comportement est majoritairement visible pour la prostate puisque le collagène est employé plutôt que l'hémoglobine pour l'analyse et que le signal de collagène enregistré est plus bruité. Cela permet de conclure que le choix d'analyse doit tenir compte de la qualité du signal et du contraste souhaité.

Toutefois, les résultats obtenus par microscopie Raman ont une résolution notablement inférieure aux images obtenues par l'approche traditionnelle. Ce facteur, limité par la segmentation optique du microscope employé, pourrait être potentiellement amélioré par l'emploi d'un autre objectif de grossissement ou d'un autre microscope. Ainsi, il est présentement difficile, notamment pour la prostate qui a été acquise avec une plus faible résolution, de pouvoir évaluer quantitativement le nombre de noyaux.

Enfin, la méthode de mesure appliquée a une incidence sur la qualité des images. En fait, un seul spectre a été récupéré en chaque position (x,y) , ainsi les spectres bruités ne sont pas écartés. Cela peut s'interpréter par des variations qui s'apparentent à du bruit dans les images générées. Pour améliorer les résultats, il serait donc envisageable de faire plus d'une acquisition par point permettant de rejeter les spectres aberrants et d'évaluer l'espérance mathématique du spectre en chaque point avant de faire l'analyse.

Les teintes progressives (*pixels* plus ou moins foncés) pourraient donc être employées pour représenter la transparence sur les images faites en lumière blanche avec les colorations traditionnelles. Ainsi, la technique a le potentiel d'offrir une reproduction plus fidèle des colorations telles que H&E, ce qui pourrait faciliter son intégration en clinique. La technique pourrait aider à dénombrer plus facilement des cellules d'une même nature (qui présentent une concentration dominante) qui sont agglomérées. Plus spécifiquement, les teintes progressives pourraient aussi permettre (si la résolution le permet) de distinguer la densité qui pourrait être variable entre le centre et le contour d'une cellule/organelle. Par exemple, en opposition à la méthode de génération par apprentissage automatique [26], il serait aussi possible de distinguer un noyau dense en ADN d'un noyau peu dense.

Finalement, en comparaison à la méthode traditionnelle, l'image moléculaire par microscopie Raman permettrait de combiner plusieurs colorations pour une même lame et le procédé est automatisable. De plus, elle présente un potentiel pour effectuer de l'immunohistochimie simulée à haut débit de façon plus économique et plus rapide.

5.4.2 Preuve de concept pour la tomographie en cohérence optique

La preuve de concept illustre qu'il serait envisageable d'employer la tomographie en cohérence optique pour identifier ce cancer. Potentiellement, un outil basé sur cette modalité pour être employé pour guider la chirurgie ou indiquer des régions à risque pour suggérer une analyse histologique.

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE

6.1 Retour sur les objectifs

L'**Objectif 1** visait à développer un simulateur adapté aux phénomènes élastiques et inélastiques linéaires à l'intensité présents dans les tissus. L'objectif a été atteint puisque les mécanismes nécessaires pour la modélisation d'absorption, la diffusion élastique et Raman et la fluorescence sont présents dans l'algorithme de parcours caché des photons. La méthode développée a été adaptée aux géométries discrète et hétérogène à l'aide de *Marching Cubes*. Pour faciliter l'accessibilité, l'algorithme a été porté sous la forme calcul générique sur processeur graphique et des méthodes de réduction d'empreinte en mémoire ont été suggérées.

L'**Hypothèse 1** supposait que l'utilisation d'une méthode directe par tracé de chemin Monté-Carlo permettrait d'intégrer la fluorescence et la diffusion Raman afin d'obtenir une solution non biaisée en tenant compte de la diaphonie. L'hypothèse a partiellement été confirmée dans le cadre de ce mémoire. À cet effet, le simulateur a su prédire adéquatement la fluorescence transmise d'un milieu de synthèse. Le mécanisme de simulation présente des résultats plausibles et les mécanismes de diaphonie fonctionnent. Le simulateur a aussi été en mesure de reproduire des comportements. Toutefois, les résultats du mécanisme de diffusion Raman spontané restent encore à valider selon une base expérimentale afin de confirmer que les résultats sont physiquement exacts. Il serait par conséquent intéressant de valider les résultats quantitatifs de diffusion inélastique avec un système d'acquisition, en *SORS* par exemple, sur des milieux conçus en laboratoire.

L'**Objectif 2** visait à définir des descripteurs multicouches pour la microscopie Raman et la tomographie en cohérence optique dans un contexte d'interprétation de données. Ce mémoire complète entièrement cet objectif en ayant proposé une méthode de construction d'image moléculaire à partir de la microscopie Raman et un descripteur à trois canaux du profil de décroissance pour la tomographie en cohérence optique.

Dans cette intention, une méthode adaptée aux tissus fixés sur des lamelles en aluminium a été développée par analyse chimiométrique sur quatre composantes. La méthode a permis de reproduire certains contrastes visibles des colorations histologiques (noyaux, hétériocytes, collagène) incluant une représentation de la transparence (ex. : cavités capsulaires), selon une

échelle non binaire³⁴, ce qui permet d'infirmar l'**Hypothèse 2**. La technique étant fonctionnelle sur les lames d'aluminium, il sera possible d'envisager de continuer des mesures en utilisant ce matériel pour produire d'autres colorations.

Enfin, les techniques de classification appliquées au cas clinique du cancer de l'ovaire ont offert des précisions supérieures à 90% pour les diagnostics binaires ce qui permet de confirmer l'**Hypothèse 3**. De plus, les résultats d'aire sous la courbe obtenue pour les fonctions d'efficacité du récepteur (voir annexe : Article 1) avec le descripteur de Banerji sous-tendent qu'un gain peut être acquis en employant la méthode de réduction, ce qui appuie la cause de l'**Objectif 2**. Cette conclusion est renchérie par la validation sur quatre classes lorsque le descripteur multicouche est utilisé.

6.2 Avantages et limitations

6.2.1 Parcours caché des photons

6.2.1.1 Comparaison avec les approches existantes

La solution proposée offre une large couverture des phénomènes photoniques. Une comparaison avec des éléments de la littérature est résumée au Tableau 18.

³⁴ La teinte des tissus est affectée lorsque le signal est plus faible (ex. : région du glomérule).

Tableau 18: Comparaison de fonctionnalité entre différents simulateurs.

	Absorption	Réfraction/ Réflexion	Diffusion élastique	Diffusion inélastique	Fluorescence	Phosphorescence	Diaphonie	Phase unique	Multispectral (Plusieurs λ simultanément)
Parcours caché des photons	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>VirtualPhotonics</i> [88]	✓	✓	✓					✓	
<i>MMCLAB</i> (Matlab) [100]	✓	✓	✓					✓	
Welch (1997) [56]	✓	✓	✓		✓				
Matousek (2011) [57]	✓	✓	✓	✓				✓	✓
Wang (2014) [59]	✓	✓	✓	✓					
Krasnikov(2016) (1 ^e approche) [60]	✓	✓	✓	✓				✓	✓
Résumé (2013) de Zhu et Q. Liu [58]	✓	✓	✓	✓	✓				
Hennig & <i>al.</i> [62]	✓	✓	✓		✓			✓	✓

En supportant les phénomènes de diffusion élastique et inélastique, d'absorption, de réflexion/réfraction et de fluorescence simultanément, et en supportant la diaphonie, le modèle développé est bien adapté à la complexité des interactions qui peuvent être présentes dans les tissus. De plus, le modèle développé pour la fluorescence est aisément adaptable à la phosphorescence puisque le profil d'émission est le même et que seulement le temps de l'état excité doit simplement être adapté. De plus, l'étendue de la couverture des phénomènes offre l'opportunité d'employer un seul simulateur pour effectuer un ensemble de mesures, ce qui permet d'éviter de générer plusieurs simulations, avec différents outils, si plusieurs modalités sont employées.

Cependant, le simulateur se limite actuellement à la résolution spatiale des phénomènes. Certains éléments de littérature [50] avancent des solutions temporelles (*ex.*: excitation des tissus résolue en temps ou en fréquence) pour les phénomènes individuels. Cette fonctionnalité, qui dépasse le cadre de ce mémoire, n'est pas couverte à l'état actuel du projet.

6.2.1.2 Avantages

Le simulateur proposé offre l'avantage de couvrir un large éventail des phénomènes que l'on peut retrouver dans les tissus. En plus de la gestion de la diaphonie, l'emploi d'un seul simulateur pour plusieurs effets est avantageux en ce qui a trait à la génération des données. Plus spécifiquement, l'utilisation de deux simulateurs pour observer la fluorescence et la diffusion Raman peut augmenter considérablement le temps de simulation et la préparation des données.

De plus, le modèle de géométrie employé facilite les représentations fidèles de par l'utilisation de volumes numérisés (IRM, tomodensitométrie, OCT) qui sont accessibles en biologie.

En addition, le simulateur présente aussi les avantages suivants :

- + Très rapide;
- + Multiplateforme;
- + Facilement maintenable (*shader*);
- + Plus extensible.

Le programme développé ne requiert pas une architecture très spécifique. Tout ordinateur possédant un processeur graphique supportant OpenGL 4.1 ou plus récent [86], tout système d'exploitation confondu, peut simuler le parcours caché de photons. La facilité de maintenance est entre autres attribuée par l'abstraction de la librairie employée pour la programmation sur processeur graphique. Ainsi les changements associés à l'architecture graphique, nombre de *threads* gestion de la mémoire, est laissé au pilote. De plus, la logique étant séparée par *shader*, il n'est pas requis de comprendre l'intégralité de l'architecture logicielle pour éditer l'algorithme de parcours des photons.

6.2.1.2.1 Extensibilité

6.2.1.2.1.1 Modèle

L'approche étant basé sur les voxels, l'accès à la mémoire et la progression du calcul pourrait être adaptée pour segmenter à la façon d'un *MIP mapping* [101] pour enregistrer des détails. Ce modèle permettrait de générer des simulations très larges avec une forte densité de détails en limitant la mémoire nécessaire. Le *MIP mapping* permettrait de simuler des modèles globalement plus grands que l'espace disponible sur une carte graphique.

6.2.1.2.1.2 Optique

Pour intégrer de nouveaux instruments de capture, l'architecture logiciel offre l'opportunité d'appliquer une matrice de transformée sur la direction et la position de photon à leur sortie dans le *shader* de capture. Celle appliquée pour la caméra sténopé n'a servi qu'à normaliser les rayons par rapport aux coordonnées de la caméra, mais il serait simple d'intégrer des systèmes optiques complexes en appliquant l'optique matricielle avant la projection sur un capteur [34]. Cette approche permettrait de contourner la modélisation de montage de lentille et ainsi adresser des systèmes plus complets, plus simplement.

6.2.1.3 Limitations

Le simulateur développé n'est cependant pas exempt de contraintes et de limitations. Le simulateur présente notamment une contrainte sur les modèles et les effets:

- Les milieux doivent présenter une taille supérieure ou égale à $3 \times 3 \times 3$ voxels puisque les scalaires de *Marching Cubes* sont alignés sur les voxels;
- Réponse spatiale seulement;
- Effets temporels, incluant le photoblanchiment, ne sont pas supportés;
- Phénomènes supportés: par choix de conception, seules les interactions linéaires à l'intensité sont supportées.

La première limite citée est une contrainte géométrique. Celle-ci influe le choix de résolution spatiale pour discrétiser un domaine, soit il est requis d'employer des voxels d'une fraction de la mesure de précision requise³⁵.

Par ailleurs, la méthode de modélisation n'avait pas comme objectif de résoudre temporellement la variation des signaux. Le simulateur se limite donc au calcul des réponses spatiales pour une émission impulsionnelle. Pour le suivi temporel de variations très lentes³⁶, soit variation sur un délai fortement supérieur au temps de parcours d'un photon, il serait possible de répéter le processus en bloc séquentiel en modifiant les propriétés optiques d'un bloc à l'autre. Cependant, l'automatisation du mécanisme n'est pas réalisée. Toutefois, le concept de variabilité du milieu sous l'effet du temps ou du passage de photon n'est pas pris en compte dans la version actuelle du simulateur.

Le simulateur tel que présenté ne supporte pas l'effet de photoblanchiment. Cet effet sur un substrat fluorescent est causé par une altération biochimique due à un effet répété d'interaction avec les photons. Cette notion implique que les propriétés optiques devraient être altérées au passage des photons. Toutefois, l'évaluation indépendante des photons empêche de déterminer l'effet que les autres photons ont sur le milieu durant le calcul d'un chemin.

Les effets non linéaires, les effets d'interférence et le photoblanchiment pourraient être gérés par l'utilisation d'un mécanisme de synchronisation. La synchronisation permettrait de localiser la position des photons à chaque itération et de tenir compte de l'effet inter-photons. Toutefois, l'adaptation des phénomènes non-linéaires, pour être fonctionnelle, doit permettre le suivi de tous les photons simultanément; la synchronisation d'un certain nombre de photons seulement n'offrira pas le résultat escompté. Le processus de synchronisation est facilement réalisable sur le CPU et certains outils de programmation GPU le permettent dorénavant, notamment le langage de *CUDA*³⁷ [38] permet l'intégration d'une barrière de synchronisation. Néanmoins, ce mécanisme s'associe avec un impact temporel important. Plus restrictivement, pour être synchronisés, les *threads*

³⁵ Exemple : une précision de détails micrométrique demande des voxels d'une taille de $\frac{1}{3}\mu m$ de coté.

³⁶ Exemple : respiration, dexoginisation du sang, migration d'un fluorophore

³⁷ `__syncthreads()`

doivent être résidents/partagés avec une mémoire commune (soit le concept de *block level* pour *CUDA* [38]). Toutefois le nombre de *thread* résidant sur GPU est limité à un nombre généralement inférieur au nombre de photons à simuler (ex. 1024 pour une capacité de calcul 2.x et 3.0 [102]). Il n'est donc pas possible de satisfaire la contrainte de synchronicité sur l'ensemble des photons avec cet outil. Ainsi, la méthode la plus viable consisterait à rapporter le code sur une architecture CPU ce qui diminuerait considérablement les performances.

6.2.2 Méthode de réduction

6.2.2.1 Comparaison avec les solutions existantes

La méthode proposée a été optimisée pour les tissus fixés sur lame, plus spécifiquement celles d'aluminium. Donc, en opposition aux études antérieures, la technique intègre l'effet du substrat de la lame et l'intègre directement au calcul. La méthode est donc moins sensible aux variabilités de propriétés optiques et aux fluctuations d'intensité. En évaluant la contribution du signal de la lame vierge pour calculer la force réelle du signal permet d'offrir une représentation fidèle de la transparence. De plus, les mesures de différentes expériences peuvent être comparées puisqu'un même signal de base est toujours présent en arrière-plan (celui de la lame). La technique est donc une avenue pour assurer la reproductibilité des résultats.

De plus, comparativement aux méthodes basées sur une reconnaissance automatique multi-classes [26], les résultats obtenus sont plus nuancés. Cela a pour effet que les structures d'une même nature sont plus aisément distinguables (ex. : variabilité des contrastes sur les contours et au centre). De plus, la méthode préserve une représentation des concentrations d'origine, ce qui peut faire analogie à une pigmentation plus ou moins prononcée dans une coloration histologique classique. Donc la méthode offre une avenue plus conforme à l'objectif fixé dans ce mémoire soit d'offrir une représentation la plus fidèle possible à l'original.

La technique appliquée à l'OCT permet de préserver plus d'information que les techniques visant à classifier chaque ligne en profondeur (A-line) ou une seule image en coupe [103]. En effet, le descripteur permet de regrouper l'information structurelle de surface avec la morphologie en profondeur. Avec les descripteurs proposés, la résultante peut être exprimée en vecteur classifiable de taille restreinte.

6.2.2.2 Chimométrie de surface

Les contrastes de la coloration H&E entre les globules rouges (apparence rouge), le collagène et le cytoplasme (apparence de teinte de rose pâle) sont aussi visibles dans les images histologiques générées (Raman) avec des couleurs distinctes (voir Figure 27 et Figure 28). Toutefois, d'autres éléments restent à ajouter dans la banque de spectres de bases utilisés pour la projection des spectres afin de pouvoir identifier tous les éléments visibles par cette coloration histologique. À cet effet, les éléments qui demeurent à ajouter pour compléter cette coloration sont les basophiles qui sont normalement marqués par une teinte pourpre et les muscles qui s'identifient par une coloration rose foncé. Ces structures ne sont cependant pas présentes dans les échantillons recueillis. De plus, la méthode telle qu'elle est présentement implémentée ne permet que de mettre en couleur trois structures visibles à la fois. Afin de permettre plus de composantes dans l'analyse, il serait nécessaire de générer plus d'une image. Une façon d'étendre la solution dans des travaux futurs consisterait à faire un *mapping* de couleur sur plus d'une image produite avec un système de priorité pour gérer les gradients de couleurs. Il serait même possible par cette technique de superposer plusieurs colorations histologiques différentes pour un même échantillon ce qui permettrait d'obtenir plus d'informations complètes que les colorations traditionnelles.

La méthode de génération d'images histologiques virtuelles par spectroscopie Raman permet un avantage conséquent, soit elle permet de faire plus d'une coloration sur une même section d'un échantillon puisqu'il n'y a pas d'altération du tissu. De plus, puisqu'elle se base sur une analyse numérique quantitative et n'implique pas de colorations manuelles, les résultats sont plus facilement reproductibles. De surcroît, le facteur d'ajustement permet de personnaliser les contrastes au besoin d'un pathologiste tout en demeurant reproductible d'une fois à l'autre; le facteur d'ajustement doit simplement être conservé afin de pouvoir faire des comparaisons entre les images. Enfin, la méthode d'analyse numérique est très rapide, mais le gain est limité par l'acquisition sur des mesures avec le microscope Raman. Ainsi la méthode offre une avenue pour accélérer le processus, mais dépend fortement du matériel employé. Enfin, au global, la méthode proposée demeure moins coûteuse puisqu'elle requiert moins de travail en laboratoire et moins de substances jetables telles que les colorants.

La littérature propose d'autres méthodes : elles permettent de générer des analyses histologiques virtuelles, mais qui offrent soit une image très contrastée en effectuant une classification par classe

[26], soit des teintes selon l'intensité du signal du spectre ou de pics isolés [25], soit une méthode par analyse de composante spectrale attribuant à chacune une couleur [25]. En comparaison, l'analyse proposée, en employant la contribution du signal des bases (incluant la lame, offre la vision de la baisse d'intensité graduelle (transparence) tout en étant moins sensible aux variations occasionnées par la diffusion, l'absorption ou les changements d'indice de réfraction du tissu et des lames. De plus, les mesures d'intensité peuvent être précises, puisqu'évaluées en fonction d'une référence présente dans la mesure (l'aluminium), et ainsi la 'force' du signal Raman du tissu est plus aisément quantifiable. Il est donc possible de mesurer plus exactement les concentrations moléculaires et ainsi d'offrir un outil présentant le potentiel d'avancer les connaissances sur les tissus/maladies. Par ailleurs, il est possible de conclure que le choix du substrat a été adéquat pour ces échantillons puisque les teintes plus foncées concordent bien avec les régions de transparence. De plus, en opposition aux méthodes qui permettent de détecter la présence de composé d'intérêt selon une base binaire [26], la présentation par teinte graduelle permet d'obtenir un rendu plus conforme qui pourrait faciliter des tâches telles que le dénombrement de noyaux et l'identification du nombre de cellules formant une couche basale.

Une limitation très restrictive de l'algorithme développé pour les chimiométries de surface est de nécessiter la présence d'un substrat et d'une couche mince. Plus spécifiquement, les lames histologiques fixées sont très minces ce qui garantit un signal résiduel de la lame vierge, ce qui permet l'analyse à quatre composantes pour gérer la transparence. Donc, la méthode ne peut pas être employée *in vivo*.

6.2.2.3 Tomographie par cohérence optique

Le descripteur multi-couche prévu pour l'OCT pourrait être utilisé avec des images issues de modalités différentes, telles que des images confocales en lumière blanche ou par fluorescence, des images hyperspectrales Raman de grand champ. Cette technique peut s'appliquer à toutes les modalités d'imagerie morphologique générant un volume de données présentant un minimum de redondance, puisque les textures et les caractéristiques calculées sont bien adaptées pour tirer parti de l'information spatiale 3D. Elle peut également être utilisée pour combiner des images de différentes modalités d'imagerie pour une même surface. Toutefois en comparaison aux techniques de classification basées sur un simple profil en profondeur, l'acquisition et l'analyse d'image OCT est plus longue.

CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Ce mémoire présente une méthode de tracé de chemins adéquate pour calculer la réponse spatiale des interactions entre la lumière et les milieux biologiques. À cet effet, l'algorithme *le parcours caché des photons* (Figure 7) présente la logique derrière le calcul de trajectoire des photons. Cette méthode de calcul par convergence supporte la diaphonie entre les différents phénomènes. La méthode de discrétisation par *Marching Cubes* a été employée afin de représenter la géométrie au sein du domaine. La solution est programmée sous le format de calcul générique sur processeur graphique et se limite aux interactions directement linéaires à l'intensité lumineuse. Ainsi, le simulateur supportant l'ensemble des phénomènes d'intérêt pour des milieux aussi complexes que les milieux biologiques; il est possible de conclure que l'**Objectif 1** est atteint.

Le simulateur proposé a permis de reproduire les solutions analytiques testées et de prédire la fluorescence et la diffusion Raman issue de milieux de synthèse, ce qui a permis de partiellement confirmer l'**Hypothèse 1**. Ce simulateur innove par rapport à la littérature en simulant une large gamme de phénomènes photoniques et en étant plus adapté à la complexité des interactions présentes dans les tissus. Cet outil permettra notamment de calibrer des systèmes d'imagerie et d'identifier la portée d'un signal. L'évaluation de la portée d'un signal permettrait de déterminer les marges géométriques du volume contribuant à une mesure, ce qui permettrait d'orienter l'interprétation et les actions à poser (ex. : quantité de tissu à extraire) lors d'une acquisition.

Toujours relié à la spatialité des signaux optiques, ce mémoire présente une méthode pour réduire la dimensionnalité des volumes de données contenant une information spatiale. Une méthode basée sur une analyse chimiométrique a été proposée pour la microscopie Raman et une représentation du profil de décroissance est suggérée pour la tomographie en cohérence optique. Les résultats de ces analyses sont présentés dans un descripteur multi-couche pour clore l'**Objectif 2**.

La méthode de réduction appliquée à la microscopie Raman ayant permis d'illustrer les composantes d'une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine et des teintes de transparence, il est possible d'attester l'**Hypothèse 2**. Ce faisant, les résultats étant plus fidèles à la représentation réelle, il serait envisagé d'employer la microscopie Raman pour reproduire les manipulations des

laboratoires par cette alternative non destructive et plus rapide³⁸. Enfin, la preuve de concept basée sur le cas clinique du cancer de l’ovaire a permis de distinguer, selon une approche automatisée, les cas pathologiques des cas sains avec une précision supérieure à 90% ce qui valide l’**Hypothèse 3**. Ainsi, cette modalité pourrait potentiellement être employée pour la mise en place d’un système d’imagerie plus rapide que l’analyse histologique et non destructive qui pourrait permettre d’orienter un diagnostic durant une chirurgie.

Dans un temps futur, il serait d’abord intéressant de rendre certaines fonctionnalités plus simples d’utilisation en ce qui a trait au code Monté-Carlo de simulation du transport de la lumière. À cet effet, l’activation et la désactivation de la diaphonie sont appliquées en altérant une ligne de code. De plus, la modification des couleurs employées pour la formation d’image avec le simulateur est appliquée dans un fichier à compiler. L’intégration d’un générateur de nombre aléatoire offrant des valeurs indépendantes pour chaque *thread* serait aussi un ajout très significatif pour l’expansion du projet. Cette modification permettrait une économie d’espace importante sur le GPU et accélérerait notablement le chargement.

Pour couvrir des configurations de simulation plus larges, il serait possible d’ajouter:

1. Des caméras spécialisées (systèmes de lentilles, filtres, etc.);
2. Différents profils de source.

L’ajout de modèles de caméra pourrait être intégré par l’ajout de *shader* spécialisé pour générer la bonne transformation sur la trajectoire des photons selon les composantes optique (méthode des matrices).

De plus, il pourrait être intéressant d’ajouter la possibilité d’intégrer des formes régulières incluses [57] pour la discrétisation de l’espace en adition à *Marching Cubes*. Cela permettrait de conserver la flexibilité des géométries exprimables, mais permettrait d’intégrer des formes courbes régulières à faible coût de mémoire. Pour intégrer les deux méthodes de discrétisation, il suffirait de donner un système de priorité entre les deux représentations et de les intégrer au même domaine. Toujours

³⁸ Si la résolution du microscope le permet.

en lien avec la géométrie, la gestion d'un *MIP mapping* pour les textures pourrait permettre de simuler des modèles plus volumineux.

Par ailleurs, il serait intéressant d'adapter la solution afin de résoudre aussi temporellement les systèmes. De nouvelles données d'entrées seraient toutefois nécessaires pour exprimer la variabilité temporelle des milieux. La fonction de variabilité pourrait être appliquée au cours de la progression des photons afin de tenir compte des changements.

Enfin, pour intégrer des méthodes d'optimisation pour limiter le temps de simulation, des méthodes de diminution de la variance sur les images générées tel que celle suggérée par Moon [74] pourrait introduite dans les *shaders* de génération d'image.

Pour la réduction, il serait intéressant de combiner différentes modalités avec la méthode de réduction en les superposant. Il serait par exemple possible de superposer spatialement les avantages de microscopie Raman, qui offre de l'information chimique, avec la tomographie en cohérence optique, information morphologique, qui pénètre davantage dans les échantillons. La technique pour l'OCT pourrait aussi être mise à l'essai pour différents cas cliniques.

Pour la microscopie Raman, il serait aussi intéressant de développer une correspondance de couleur, plutôt que d'employer des couleurs primaires, pour ressembler davantage aux résultats offerts par la coloration histologique. Pour ce faire, il conviendrait de définir une matrice de conversion à appliquer sur les résultantes et définissant des règles de superposition. Cette méthode permettrait aussi de combiner plus de trois composantes cibles afin de permettre de visualiser plusieurs colorations dans une seule image. Il serait aussi pertinent d'essayer la technique sur les lames d'aluminium avec d'autres modalités.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. Valeur, *Invitation à la fluorescence moléculaire*. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur, sept. 2004.
- [2] C. Boudoux, *Fundamentals of Biomedical Optics*. Montréal, QC: Pollux, 2017.
- [3] M. Jermyn et al., "Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans," *Science translational medicine*, vol. 7, no. 274, p. 274ra19-274ra19, fév. 2015.
- [4] A. S. Haka et al., "Diagnosing breast cancer using Raman spectroscopy: prospective analysis," *Journal of biomedical*, vol. 14, no. 5, p. 054023-054023, oct. 2009.
- [5] M. Jermyn et al., "Highly Accurate Detection of Cancer In Situ with Intraoperative, Label-Free, Multimodal Optical Spectroscopy," *Cancer Research*, vol. 77, no. 14, p. 3942-3950, juil. 2017.
- [6] W. Stummer et al., "Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme utilizing 5-ALA-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients," *Journal of neurosurgery*, vol. 93, no. 6, p. 1003-1013, déc. 2000.
- [7] T. C. Lee et al., "Detecting microdamage in bone," *Journal of Anatomy*, vol. 203, no. 2, p. 161-172, juil. 2003.
- [8] C. A. Lieber et al., "Raman microspectroscopy for skin cancer detection in vitro," *Journal of biomedical optics*, vol. 13, no. 2, p. 024013-024013, mars 2008.
- [9] S. Francoeur, *PHS3210 - Chapitre 5 : Spectroscopie vibrationnelle*.: École Polytechnique Montréal, 2016. [En ligne]. Disponible : <http://www.polymtl.ca/phys/lsmn/phs3210.html>
- [10] M. Monici, "Cell and tissue autofluorescence research and diagnostic applications," *Biotechnology annual review*, vol. 11, p. 227-256, 2005. [En ligne]. Disponible : [https://doi.org/10.1016/S1387-2656\(05\)11007-2](https://doi.org/10.1016/S1387-2656(05)11007-2)

- [11] Société canadienne du cancer. (2015) Pronostic et survie. [En ligne]. Disponible : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/prognosis-and-survival/?region=on>
- [12] R. J. Langsner et al., "Wide-field imaging of fluorescent deoxy-glucose in ex vivo malignant and normal breast tissue," *Biomedical optics express*, vol. 2, no. 6, p. 1514-1523, mai 2011. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1364/BOE.2.001514>
- [13] K. St-Arnaud et al., "Wide-field spontaneous Raman spectroscopy imaging system for biological tissue interrogation," *Optics letters*, vol. 41, no. 20, p. 4692-4695, sept. 2016.
- [14] M. Hocevar et al., "Residual melanoma after an excisional biopsy is an independent prognostic factor for local recurrence and overall survival," *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 14, no. 10, p. 1271-1275, oct. 2014.
- [15] W. Stummer et al., "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias," *Neurosurgery*, vol. 62, no. 3, p. 564-576, mars 2008. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17>
- [16] A.C. Bafford et al., "Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival," *Breast cancer research and treatment*, vol. 115, no. 1, p. 7-12, mai 2009. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0101-7>
- [17] R.J. Snijder, A.B. de la Rivière, H.J. Elbers, et J.M. van den Bosch, "Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin," *The Annals of thoracic surgery*, vol. 65, no. 1, p. 212-216, janv. 1998. [En ligne]. Disponible : [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)01114-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)01114-4)
- [18] X. Intes, V. Venugopal, J. Chen, et F.S. Azar, "Multimodal Diffuse Optical Imaging," dans *Biomedical Optical Imaging Technologies*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, p. 351-374.

- [19] P Meksiarun et al., "Comparison of multivariate analysis methods for extracting the paraffin component from the paraffin-embedded cancer tissue spectra for Raman imaging," *Scientific Reports*, vol. 7, p. 44890, mars 2017. [En ligne]. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep44890>
- [20] D Huang et al., "Optical coherence tomography," *Science*, vol. 254, no. 5035, p. 1178–1181, nov. 1991.
- [21] J. T. Kajiya, "The rendering equation," *ACM Siggraph Computer Graphics*, vol. 20, no. 4, août 1986.
- [22] H. W. Jensen, "Global illumination using photon maps," *Rendering techniques*, vol. 96, p. 21-30, déc. 1996.
- [23] K. Crane. Bias in rendering. [En ligne]. Disponible : <http://www.cs.cmu.edu/~kmcrane/Projects/Other/BiasInRendering.pdf>
- [24] R. E. Kast et al., "Raman molecular imaging of brain frozen tissue sections," *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 120, no. 1, p. 55-62, oct. 2014. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1536-9>
- [25] Renishaw plc. (2017) Raman images explained. [En ligne]. Disponible : <http://www.renishaw.com/en/raman-images-explained--25810>
- [26] D. Petersen et al., "Virtual staining of colon cancer tissue by label-free Raman microspectroscopy," *Analyst*, vol. 142, no. 8, p. 1207-1215, avr. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1039/c6an02072k>
- [27] Y. Gan et al., "Automated classification of optical coherence tomography images of human atrial tissue," *Journal of biomedical optics*, vol. 21, no. 10, p. 101407-101407, oct. 2016. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.10.101407>

- [28] K.W. Gossage et al., "Texture analysis of optical coherence tomography images: feasibility for tissue classification," *Journal of biomedical optics*, vol. 8, no. 3, p. 570-575, juil. 2003. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.1577575>
- [29] T.M. Jørgensen et al., "Machine-learning classification of non-melanoma skin cancers from image features obtained by optical coherence tomography," *kin Research and Technology*, vol. 14, no. 3, p. 364-369, août 2008. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2008.00304.x>
- [30] S. Francoeur, *PHS 3210 - Chapitre 1 : Interaction avec la radiation.*: École Polytechnique Montréal, 2016. [En ligne]. Disponible : <http://www.polymtl.ca/phys/lsmn/phs3210.html>
- [31] J. P. Harrington. The Henyey-Greenstein phase function. [En ligne]. Disponible : https://www.astro.umd.edu/~jph/HG_note.pdf
- [32] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Berlin, Allemagne: Springer Science & Business Media, 2013.
- [33] J. Pawley, *Handbook of Biological Confocal Microscopy*. Berlin, Allemagne: Springer Science & Business Media, 2012.
- [34] Frank L Pedrotti , Leno M Pedrotti, et Leno S Pedrotti, *Introduction to Optics*, 3rd ed. Londres, Royaume-Uni: Pearson, 2007.
- [35] J. Sanders, *CUDA by example : an introduction to general-purpose GPU programming*. Toronto, ON: Upper Saddle River, 2011.
- [36] The Khronos Group Inc. (2015) Shader. [En ligne]. Disponible : <https://www.khronos.org/opengl/wiki/Shader>
- [37] Dan Ginsburg, Budirijanto Purnomo, Dave Shreiner, et Aaftab Munshi, *OpenGL ES 3.0 Programming Guide.*: Addison-Wesley Professional, 2014.

- [38] N. Wilt, *The CUDA Handbook*, 1st ed. Boston, États-Unis: Addison-Wesley, 2013.
- [39] cplusplus.com. (2017) mt19937. [En ligne]. Disponible : <http://www.cplusplus.com/reference/random/mt19937/>
- [40] S. Vigna. (2016, July) An experimental exploration of Marsaglia's xorshift generators, scrambled. [En ligne]. Disponible : <http://vigna.di.unimi.it/ftp/papers/xorshift.pdf>
- [41] G. Marsaglia, "Xorshift RNGs," *Journal of Statistical Software*, vol. 8, no. 14, p. 1-6, juil. 2003.
- [42] ISO. (2013) Programming Languages — C++. [En ligne]. Disponible : <http://www.open-std.org/jtc1/sc22/wg21/docs/papers/2013/n3690.pdf>
- [43] Microsoft. (2017) random. [En ligne]. Disponible : <https://msdn.microsoft.com/en-us/library/bb982398.aspx>
- [44] K. P. Murphy, *Machine Learning A Probabilistic Perspective*. Cambridge, Massachusetts, États-Unis: MIT Press, 2012.
- [45] I. H. Witten, E. Frank, M. A. Hall, et C. J. Pal, *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. Burlington, Massachusetts, États-Unis: Morgan Kaufmann, 2016.
- [46] A. Mucherino, P. J. Papajorgji, et P. M. Pardalos, *Data Mining in Agriculture*. Berlin, Allemagne: Springer Science & Business Media, 2009.
- [47] Daniel D Gutierrez, *Machine Learning and Data Science: An Introduction to Statistical Learning Methods with R.*: Technics Publications, 2015.
- [48] H. H. Aghdam et E. J. Heravi, *Guide to Convolutional Neural Networks: A Practical Application to Traffic-Sign Detection and Classification*. Berlin, Allemagne: Springer, 2017.

- [49] The MathWorks, Inc. (2017) Convolutional Neural Network. [En ligne]. Disponible : <https://www.mathworks.com/discovery/convolutional-neural-network.html>
- [50] B. Clément, *Chapitre 3: RÉGRESSION MULTIPLE – partie 1.*: École Polytechnique Montréal, 2017. [En ligne]. Disponible : <http://www.groupe.polymtl.ca/mth6301/mth8302/NotesCours/2017-MTH8302-REG-ch03-Multiple1.pdf>
- [51] B. Clément, *Chapitre 3: Multiple – partie 2.*: École Polytechnique Montréal, 2017. [En ligne]. Disponible : <http://www.groupe.polymtl.ca/mth6301/mth8302/NotesCours/2017-MTH8302-REG-ch04-Multiple2.pdf>
- [52] B. Clément, *Chapitre 5: Multiple – partie 3.*: École Polytechnique Montréal, 2017. [En ligne]. Disponible : <http://www.groupe.polymtl.ca/mth6301/mth8302/NotesCours/2017-MTH8302-REG-ch05-Multiple3.pdf>
- [53] B. Clément, *Multivariate Adaptive Regression Splines.*: École Polytechnique Montréal, 2017. [En ligne]. Disponible : <http://www.groupe.polymtl.ca/mth6301/mth8302/NotesCours/2017-MTH8302-MINING-partie2-reg%20MARS.pdf>
- [54] B. Clément, *Chapitre 3: Multiple – partie 4 : arbres de classification.*: École Polytechnique Montréal, 2017. [En ligne]. Disponible : <http://www.groupe.polymtl.ca/mth6301/mth8302/NotesCours/2017-MTH8302-MINING-partie4-ArbresClassification.pdf>
- [55] L. V. Wang et H.-I. Wu, *Biomedical Optics Principales and Imaging*. Hoboken, New Jersey, États-Unis: A John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2007.

- [56] A. J. Welch et C. M. Gardner, "Monte Carlo model for determination of the role of heat generation in laser-irradiated tissue," *Journal of biomechanical engineering*, vol. 119, no. 4, p. 489-495, nov. 1997.
- [57] P. Matousek, N. J. Everall, D. Littlejohn, et M. Blomedfield, "Dependence of Signal on Depth in Transmission Raman Spectroscopy," *Society for Applied Spectroscopy*, vol. 65, no. 7, p. 724-733, juil. 2011.
- [58] C. Zhu et Q. Liu, "Review of Monte Carlo modeling of light transport in tissues," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 18, no. 5, p. 050902-050902, mai 2013.
- [59] S. Wang et al., "Monte Carlo simulation of in vivo Raman spectral Measurements of human skin with a multi-layered tissue optical model," *Journal of biophotonics*, vol. 7, no. 9, p. 703-712, sept. 2014.
- [60] I. Krasnikov et al., "Two efficient approaches for modeling of Raman scattering in homogeneous turbid media," *JOSA A*, vol. 33, no. 3, p. 426-433, mars 2016.
- [61] D. Holt et al., "Intraoperative near-infrared fluorescence imaging and spectroscopy identifies residual tumor cells in wounds," *Journal of biomedical optics*, vol. 20, no. 7, p. 076002-076002, juil. 2015.
- [62] G. Hennig et al., "Non-invasive detection of iron deficiency by fluorescence measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in the lip," *Nature communications*, vol. 7, fév. 2016.
- [63] L. Wang, S.L. Jacques, et L. Zheng, "MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissue," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 47, no. 2, p. 131-146, juil. 1995.
- [64] V. Periyasamy et M. Pramanik, "Advances in Monte Carlo simulation for light propagation in tissue," *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, août 2017.

- [65] V. Periyasamy et M. Pramanik, "Monte Carlo simulation of light transport in turbid medium with embedded object—spherical, cylindrical, ellipsoidal, or cuboidal objects embedded within multilayered tissues," *Journal of biomedical optics*, vol. 19, no. 4, p. 045003-045003, avr. 2014.
- [66] W.E. Lorensen et H.E Cline, "Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm," *In ACM siggraph computer graphics*, vol. 21, no. 4, p. 163-169, août 1987.
- [67] Paul Bourke. (1994, mai) Polygonising a scalar field. [En ligne]. Disponible : <http://paulbourke.net/geometry/polygonise/>
- [68] L. Wang, S. L. Jacques, et L. Zheng, "CONV--convolution for responses to a finite diameter photon beam incident on multi-layered tissues," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 54, no. 3, p. 141-150, nov. 1991.
- [69] V. Periyasamy et M. Pramanik, "Monte Carlo simulation of light transport in tissue for optimizing light delivery in photoacoustic imaging of the sentinel lymph node," *Journal of biomedical optics*, vol. 18, no. 10, p. 106008-106008, oct. 2013.
- [70] P Naglič, F Pernuš, B Likar, et M Bürmen, "Limitations of the commonly used simplified laterally uniform optical fiber probe-tissue interface in Monte Carlo simulations of diffuse reflectance," *Biomedical optics express*, vol. 6, no. 10, p. 3973-3988, oct. 2015.
- [71] Q. Wang, A. Agrawal, N. S. Wang, et T. J. Pfefer, "Condensed Monte Carlo modeling of reflectance from biological tissue with a single illumination–detection fiber," *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 16, no. 3, p. 627-634, juin 2010.
- [72] S. C. Kanick, D. J. Robinson, H. J. C. M. Sterenborg, et A. Amelink, "Monte Carlo analysis of single fiber reflectance spectroscopy: photon path length and sampling depth.," *Physics in medicine and biology*, vol. 54, no. 22, p. 6991, nov. 2009.

- [73] T. J. Pfefer, K. T. Schomacker, M. N. Ediger, et N. S. Nishioka, "Light propagation in tissue during fluorescence spectroscopy with single-fiber probes," *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 7, no. 6, p. 1004-1012, nov. 2001.
- [74] B. Moon, S. McDonagh, K. Mitchell, et M. Gross, "Adaptive polynomial rendering," *ACM Transactions on Graphics (TOG)*, vol. 35, no. 4, p. 40, juil. 2016.
- [75] I. T. Lima, A. Kalra, H. E. Hernández-Figueroa, et S. S. Sherif, "Fast calculation of multipath diffusive reflectance in optical coherence tomography," *Biomedical optics express*, vol. 3, no. 4, p. 692-700, avr. 2012.
- [76] E. Veach et L.J. Guibas, "Metropolis light transport," dans *Proceedings of the 24th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*. New-York, États-Unis: ACM Press/Addison-Wesley Publishing Co., 1997, p. 65-76.
- [77] R. Lüllmann-Rauch, *Histologie*. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur, 2008.
- [78] HISTALIM. (2017) Hematoxylin eosin. [En ligne]. Disponible : <http://www.histalim.com/accueil/activities/our-services/histology/hematoxylin-eosin-2/>
- [79] H. Skip Brown. (2002) HEMATOXYLIN & EOSIN (The Routine Stain). [En ligne]. Disponible : <https://web.archive.org/web/20070926215514/http://www.sigmaaldrich.com/img/assets/7361/Primer-H%26Emay04.pdf>
- [80] C. Krafft et al., "Label-Free Molecular Imaging of Biological Cells and Tissues by Linear and Nonlinear Raman Spectroscopic Approaches," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 56, no. 16, p. 4392–4430, avr. 2017.

- [81] I.I. Patel et al., "High contrast images of uterine tissue derived using Raman microspectroscopy with the empty modelling approach of multivariate curve resolution-alternating least squares," *Analyst*, vol. 136, no. 23, p. 4950-4959, déc. 2011.
- [82] The Khronos Group Inc. OpenGL® 4.5 Reference Pages. [En ligne]. Disponible : <https://www.khronos.org/registry/OpenGL-Refpages/gl4/>
- [83] E. Reinhard et al., *High Dynamic Range Imaging: Acquisition, Display, and Image-Based Lighting, 2nd Edition*. Burlington, Massachusetts: Morgan Kaufmann, 2010.
- [84] D.B. Thomas, L. Howes, et W. Luk, "Comparison of CPUs, GPUs, FPGAs, and massively parallel processor arrays for random number generation," dans *Proceeding FPGA '09 Proceedings of the ACM/SIGDA international symposium on Field programmable gate arrays*. New-York, États-Unis: AMC, 2009, p. 63-72.
- [85] O. Cornut. (2017) ocornut/imgui. [En ligne]. Disponible : <https://github.com/ocornut/imgui>
- [86] M. Segal et K. Akeley. (2010) The OpenGLR Graphics System: A Specification - Version 4.1 (Core Profile) -. [En ligne]. Disponible : <https://www.khronos.org/registry/OpenGL/specs/gl/glspec41.core.pdf>
- [87] P. Singh, *Learning Vulkan*. Birmingham, Mumbai: Packt Publishing Ltd, 2016.
- [88] V. Venugopalan et al. (2010) Virtual Photonics. [En ligne]. Disponible : <http://www.virtualphotonics.org/vts/>.
- [89] E. W. Weisstein. Spherical Coordinates. [En ligne]. Disponible : <http://mathworld.wolfram.com/SphericalCoordinates.html>
- [90] Robert Sjöback, Jan Nygren, et Mikael Kubista, "Absorption and fluorescence properties of fluorescein," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 51, no. 6, p. L7-L21, juin 1995.

- [91] S. T. Flock, S. T. et al., "Optical properties of Intralipid: a phantom medium for light propagation studies," *Lasers in surgery and medicine*, vol. 12, no. 5, p. 510-519, oct. 1992.
- [92] P. Matousek et al., "Numerical Simulations of Subsurface Probing in Diffusely Scattering Media Using Spatially Offset Raman Spectroscopy," *Applied spectroscopy*, vol. 59, no. 12, p. 1485-1492, déc. 2005.
- [93] The MathWorks, Inc. (2016) MATLAB (Version 16a). [En ligne]. Disponible : <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>
- [94] Renishaw plc. (2017) Automatic intelligent background removal. [En ligne]. Disponible : <http://www.renishaw.com/en/automatic-intelligent-background-removal--25934>
- [95] S. Francoeur, *PHS3210- Chapitre 7- Spectroscopie des solides*.: École Polytechnique de Montréal, 2016. [En ligne]. Disponible : <http://www.polymtl.ca/phys/lsmn/phs3210.html>
- [96] C. St-Pierre et al., "Dimension reduction technique using a multilayered descriptor for high-precision classification of ovarian cancer tissue using optical coherence tomography: a feasibility study.," *Journal of Medical Imaging*, vol. 4, no. 4, p. 041306, oct. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.JMI.4.4.041306>
- [97] R.M. Haralick et K. Shanmugam, "Textural features for image classification," *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, no. 6, p. 610-621, nov. 1973.
- [98] S. Banerji, A. Sinha, et C. Liu, "New image descriptors based on color, texture, shape, and wavelets for object and scene image classification," *Neurocomputing*, vol. 117, p. 173-185, fév. 2013.
- [99] W.J. Madore et al., "Morphologic 3D scanning of fallopian tubes to assist ovarian cancer diagnosis," in *Proc. of SPIE*, vol. 9689, 2016, p. 96894D-1.

- [100] Fang, Q. (2015) MMCLAB - Mesh-based Monte Carlo. [En ligne]. Disponible : <http://mcx.sourceforge.net/cgi-bin/index.cgi?MMC/Doc/MMCLAB>
- [101] J. Gregory, *Game Engine Architecture*. Natic, Massachusette: A K Peter ltd., 2009.
- [102] NVIDIA CUDA™. (2012, Apr.) NVIDIA CUDA C Programming Guide. [En ligne]. Disponible : http://developer.download.nvidia.com/compute/DevZone/docs/html/C/doc/CUDA_C_Programming_Guide.pdf
- [103] E. De Montigny, "Instrumentation optique pour l'identification per-opérateur des tissus durant les chirurgies de la thyroïde," thèse de doctorat, Département de génie physique, École Polytechnique de Montréal, Montréal, QC, 2016. [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/2268/>
- [104] D. J. Griffiths, *Introduction to Quantum Mechanics*, 2e édition, Ed. Upper Saddle River, New Jersey, États-Unis: Pearson Prentice Hall, 2005.
- [105] R. Fernando, *GPUGems 2*. Boston, États-Unis: Addison Wesley, 2005.
- [106] J.-M. Favreau. (2010) File:MarchingCubes.svg. [En ligne]. Disponible : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MarchingCubes.svg>
- [107] Fisher scientific. Azzota Corp 1MM GLASS CUVETTE 1EA. [En ligne]. Disponible : <https://www.fishersci.com/shop/products/1mm-glass-cuvette-1ea/507532884>
- [108] W. Drexler et J.G. Fujimoto, *Optical Coherence Tomography— Technology and Applications*. Berlin: Springer International Publishing, 2015.
- [109] W. Drexler et al., "Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality," *Journal of biomedical optics*, vol. 19, no. 7, p. 071412, juil. 2014.

- [110] T. Wang et al., "Heartbeat OCT: in vivo intravascular megahertz-optical coherence tomography," *Biomedical optics express*, vol. 6, no. 12, p. 5021-5032, déc. 2015.
- [111] J. F. de Boer, R. Leitgeb, et M. Wojtkowski, "Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT," *Biomedical Optics Express*, vol. 8, no. 7, p. 3248-328, juin 2017.
- [112] M. J. Gora, M. J. Suter, G. J. Tearney, et X. Li, "Endoscopic optical coherence tomography: technologies and clinical applications," *Biomedical Optics Express*, vol. 8, no. 5, p. 2405-2444, avr. 2017.
- [113] G. J. Tearney et al., "Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, no. 12, p. 1058-1072, mars 2012.
- [114] G. J. Ughi et al., "Clinical characterization of coronary atherosclerosis with dual-modality OCT and near-infrared autofluorescence imaging," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 9, no. 11, p. 1304-1314, nov. 2016.
- [115] B. E. Bouma, M. Villiger, K. Otsukah, et W.-Y. Oh, "Intravascular optical coherence tomography," *Biomedical optics express*, vol. 8, no. 5, p. 2660-2686, mai 2017.
- [116] J. Olsen, Themstrup, L., et G.B. Jemec, "Optical coherence tomography in dermatology," *G Ital Dermatol Venereol*, vol. 150, no. 5, p. 603-15, oct. 2015.
- [117] Z.M. Dong, G. Wollstein, et J.S Schuman, "Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma," *Optical Coherence Tomography in Glaucoma*, *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 57, no. 9, p. OCT556-OCT567, août 2016. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1167%2Fiovs.16-19933>

- [118] G.J. Ughi et al., "Automated segmentation and characterization of esophageal wall in vivo by tethered capsule optical coherence tomography endomicroscopy," *Biomedical optics express*, vol. 7, no. 2, p. 409-419, fév. 2016.
- [119] E.W. Chang et al., "Low coherence interferometry approach for aiding fine needle aspiration biopsies," *Journal of biomedical optics*, vol. 19, no. 1, p. 116005-116005, nov. 2014. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.JBO.19.11.116005>
- [120] L. Scolaro et al., "Molecular imaging needles: dual-modality optical coherence tomography and fluorescence imaging of labeled antibodies deep in tissue," *Biomedical optics express*, vol. 6, no. 5, p. 1767-1781, mai 2015. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1364/OE.6.001767>
- [121] R.A. McLaughlin et D.D. Sampson, "Clinical applications of fiber-optic probes in optical coherence tomography," *Optical fiber technology*, vol. 16, no. 6, p. 467-475, déc. 2010. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.yofte.2010.09.013>
- [122] T.J. Fuchs et J.M. Buhmann, "Computational pathology: challenges and promises for tissue analysis," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 35, no. 7, p. 515-530, oct. 2011. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2011.02.006>
- [123] H. Wang et al., "Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features," *Journal of Medical Imaging*, vol. 1, no. 3, p. 034003-034003, oct. 2014. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.JMI.1.3.034003>
- [124] G. Napolitano, A. Marshall, P. Hamilton, et A.T. Gavin, "Machine learning classification of surgical pathology reports and chunk recognition for information extraction noise reduction," *Artificial intelligence in medicine*, vol. 70, p. 77-83, juin 2016. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2016.06.001>

- [125] G. Corredor et al., "Training a cell-level classifier for detecting basal- cell carcinoma by combining human visual attention maps with lowlevel handcrafted features," *Journal of Medical Imaging*, vol. 4, no. 2, p. 021105-021105, avr. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.JMI.4.2.021105>
- [126] I. H. Witten et E. Frank, "Part II. More advanced machine learning schemes," dans *Data Mining*. San Francisco, California: Morgan Kaufmann, 2017, p. 205–208.
- [127] R. Asaoka et al., "Validating the usefulness of the “random forests” classifier to diagnose early glaucoma with optical coherence tomography," *American journal of ophthalmology*, vol. 174, p. 95-103, fév. 2017. [En ligne]. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.11.001>
- [128] T. Yoshida et al., "Discriminating between glaucoma and normal eyes using optical coherence tomography and the ‘Random Forests’ classifier," *PloS one*, vol. 9, no. 8, p. e106117, août 2014. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106117>
- [129] Z. Burgansky-Eliash et al., "Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: a preliminary study," *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 46, no. 11, p. 4147-4152, nov. 2005. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0366>
- [130] S. Lee et al., "Atlas-based shape analysis and classification of retinal optical coherence tomography images using the functional shape (fshape) framework," *Medical image analysis*, vol. 35, p. 570-581, janv. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.08.012>
- [131] C.S. Lee, D.M. Baughman, et A.Y. Lee, "Deep Learning Is Effective for Classifying Normal versus Age-Related Macular Degeneration Optical Coherence Tomography Images," *Ophthalmology Retina*, juil. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.12.009>

- [132] A. Albarrak, F. Coenen, et Y. Zheng, "Volumetric image classification using homogeneous decomposition and dictionary learning: A study using retinal optical coherence tomography for detecting age-related macular degeneration," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 55, p. 113-123, janv. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2016.07.007>
- [133] T. Marvdashti et al., "Classification of basal cell carcinoma in human skin using machine learning and quantitative features captured by polarization sensitive optical coherence tomography," *Biomedical optics express*, vol. 7, no. 9, p. 3721-3735, sept. 2016. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1364%2FBOE.7.003721>
- [134] Y. Wang et al., "Machine learning based detection of age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) from optical coherence tomography (OCT) images," *Biomedical optics express*, vol. 7, no. 12, p. 4928-4940, déc. 2016. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1364%2FBOE.7.004928>
- [135] S.P. Karri, D. Chakraborty, et J. Chatterjee, "Transfer learning based classification of optical coherence tomography images with diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration," *Biomedical optics express*, vol. 8, no. 2, p. 579-592, janv. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1364/BOE.8.000579>
- [136] S. Banerjee et al., "Global spectral and local molecular connects for optical coherence tomography features to classify oral lesions towards unravelling quantitative imaging biomarkers," *RSC Advances*, vol. 6, no. 9, p. 7511-7520, janv. 2016.
- [137] P. Soille, *Morphological Image Analysis: Principles and Applications*. New-York: Springer-Verlag, 2003.
- [138] R. Shalev et al., "Processing to determine optical parameters of atherosclerotic disease from phantom and clinical intravascular optical coherence tomography three-dimensional pullbacks," *Journal of Medical Imaging*, vol. 3, no. 2, p. 024501-024501, avr. 2016. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1117%2F1.JMI.3.2.024501>

- [139] G. Van Soest et al., "Atherosclerotic tissue characterization in vivo by optical coherence tomography attenuation imaging," *Journal of biomedical optics*, vol. 15, no. 1, p. 011105-011105, janv. 2010. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1117/1.3280271>
- [140] T. Ojala, M. Pietikäinen, et D. Harwood, "A comparative study of texture measures with classification based on featured distributions," *Pattern recognition*, vol. 29, no. 1, p. 51-59, janv. 1996.
- [141] D. Harwood et al., "Texture classification by center-symmetric auto-correlation, using Kullback discrimination of distributions," *Pattern Recognition Letters*, vol. 16, no. 1, p. 1-10, janv. 1995.
- [142] S. Nandy, M. Sanders, et Q. Zhu, "Classification and analysis of human ovarian tissue using full field optical coherence tomography," *Biomedical optics express*, vol. 7, no. 12, p. 5182-5187, déc. 2016. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1364%2FBOE.7.005182>
- [143] M. Keenan et al., "Design and characterization of a combined OCT and wide field imaging falloposcope for ovarian cancer detection," vol. 8, no. 1, p. 124-136, janv. 2017. [En ligne]. Disponible : <https://dx.doi.org/10.1364%2FBOE.8.000124>
- [144] The MathWorks Inc. (2017) imreconstruct. [En ligne]. Disponible : <https://www.mathworks.com/help/images/ref/imreconstruct.html>
- [145] The MathWorks Inc. (2017) graythresh. [En ligne]. Disponible : <https://www.mathworks.com/help/images/ref/graythresh.html>

ANNEXE A – LISTE NON EXHAUSTIVE DE PHÉNOMÈNES NON COUVERTS PAR LE MODÈLE DE SIMULATION

Le parallélisme du calcul de photon offre un gain de performance important, mais il engendre aussi des limitations dans la couverture des phénomènes photoniques qui peuvent être simulés. Le calcul indépendant de chacun des photons empêche la modélisation des phénomènes impliquant une interaction entre les photons.

Interférence

Le calcul d'interférence entre les photons implique la conservation de la phase et une évaluation de la combinaison des phases résultant de l'ensemble des photons pour déterminer l'intensité. Toutefois, puisque les photons sont évalués indépendamment, l'impact de l'interférence n'est pas tenu en compte. Puisque l'interférence ne peut être évaluée par le procédé d'évaluation, tous les phénomènes qui découlent de la phase ont été négligés. Cette hypothèse est raisonnable dans un contexte de milieux diffusants puisque la cohérence de la lumière est rapidement perdue.

Cela a pour effet que la tomographie en cohérence optique ne peut pas être simulée par la contrainte de la modélisation.

Émission stimulée

L'émission stimulée est le processus de relaxation « induite » par le passage d'un photon [104]. Elle n'est pas supportée dans le design du simulateur puisqu'elle implique l'interaction entre deux photons (un photon d'excitation et un photon de relaxation stimulée).

Absorption multiphotonique et la fluorescence associée [2]

L'absorption à plusieurs photons consiste à une excitation d'un électron à une différence de niveau énergétique qui correspond à la somme de l'énergie de plusieurs photons. Le phénomène d'absorption de plusieurs photons n'est pas compatible avec l'architecture de la simulation. Il en va de même pour la luminescence qui peut en résulter. Il est possible de citer notamment la fluorescence à absorption de 2 photons qui est proportionnelle à l'intensité lumineuse au carré (I^2).

Microscopie CARS (Coherent Anti-Stoke Raman Spectroscopy) [2]

La microscopie CARS est une modalité de spectroscopie employée en biophysique pour mesurer le spectre Raman. Elle implique un minimum de deux sources de forte intensité synchronisées en phase. La première source permet d'exciter l'électron dans un état virtuel alors que la seconde stimule la relaxation pour un niveau d'énergie supérieur au niveau fondamental (S_0). À partir de cet état, l'électron peut être ré-excité à un nouveau niveau énergétique supérieur au précédent avant de relaxer au niveau fondamental. La résultante présente un signal Raman anti-Stoke (décalé vers le bleu). Cette modalité présente l'avantage de pouvoir mesurer un signal Raman non superposé à la fluorescence puisque l'énergie des photons observés est supérieure à ceux de la source. Non seulement la microscopie CARS implique une interaction entre 2 photons, mais elle implique une notion de cohérence de la source et une conservation de la phase des photons. L'interaction entre photons n'étant pas supporté et la phase non conservée, ce cas particulier de spectroscopie Raman ne peut pas être simulé par le modèle de simulation.

ANNEXE B - CHOIX DE MODÉLISATION DES VOLUMES

Analyse comparative entre une représentation de l'espace par voxel, par inclusion et par polygones

Les discrétisations de l'espace par voxel, par inclusion et par polygones (maillage) sont des techniques de discrétisation d'un espace. Chacune s'associe à des avantages et des limites. La présente section met en lumière les conclusions qui ont guidé la prise de décision entourant l'usage de voxels et de l'algorithme *Marching Cubes*.

La technique de discrétisation par inclusion restreint les géométries à des formes régulières telles que les sphères et les cylindres et leurs différentes combinaisons. Afin d'être intégrées à un algorithme de tracé de chemin, les isosurfaces doivent être exprimées sous la forme d'expressions mathématiques régulières. Cette approche facilite la modélisation de formes régulières, principalement pour les formes courbes, néanmoins elle demeure très contraignante et, par conséquent, est écartée.

Le choix de modélisation du domaine par voxel plutôt que par un ensemble de polygones est basé sur : (1) un choix de performance, (2) un souci d'expansion de la méthode à des simulations de grande envergure et (3) la compatibilité avec les volumes scannés.

Performance

La méthode de représentation de l'espace au moyen de polygones est très exploitée dans le domaine de synthèse d'image. En fait, les cartes graphiques sont performantes à évaluer la distance entre une lumière (pour la création d'ombre) ou une caméra avec un ensemble de polygones. Le processus consiste évaluer les polygones selon leur profondeur (*zbuffer*) [101]. Toutefois, ce processus est performant lorsque tous les rayons ont une direction similaire, ce qui n'est pas le cas lorsqu'il y a de la diffusion. En fait, dans le cas d'un algorithme de tracé de chemin Monté-Carlo de milieu diffusant, les rayons ne partagent ni la même direction ni la même origine. Le calcul d'intersection avec *Marching Cube* et une grille alignée de voxels demeure performant même si les rayons ont des directions indépendantes. De plus, il est plus rapide de déterminer le milieu à une position donnée avec une grille de voxels qu'avec un maillage.

Expansion

Les voxels peuvent permettre une segmentation momentanée d'une simulation en traitant les éléments d'une région donnée pour limiter les besoins en mémoire immédiats. Tout d'abord une grille régulière peut aisément être subdivisée en *Quadtree* [101] [105] afin de segmenter les problèmes complexes (Figure 29).

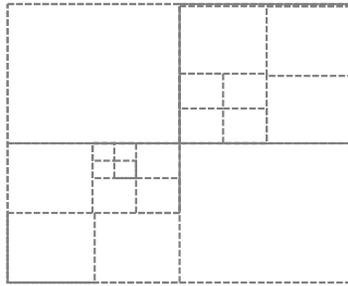


Figure 29: Exemple de division qui peut être employée pour la subdivision en *Quadtree* ou pour le *Mip mapping*.

De plus, il existe différentes méthodes pour former une grille avec une densité d'information variable, par exemple le *MIP mapping* [101] [105], ce qui permet de supporter des modèles avec un très grand niveau de détails en limitant l'espace en mémoire.

En ce qui concerne l'approche par maillage, le calcul d'intersection est performant lorsque le nombre de polygones est limité, car chaque polygone doit être écrit en mémoire et évalué. Lorsque le niveau de détail ou la taille du modèle est trop important, cette opération nécessite des simplifications avec la notion de visibilité qui est possible d'appliquer lorsqu'il y a une certaine cohérence entre les rayons [101] [105]. L'analyse de la visibilité consiste à retirer certains polygones qui ne seront pas à considérer pour l'équation. Ce faisant, le calcul de surface est allégé. Plusieurs méthodes restreignent le nombre de polygones à rejeter avec l'occlusion :

- *Backface culling* (pour les objets fermés) [101]
- *View frustum culling* [101]
- *Occlusion culling* [101]

Cependant, comme pour le *zbuffer*, cette technique se base sur le fait que les photons partagent une position et direction similaire ce qui n'est pas le cas pour les simulations de Monté-Carlo appliquées sur des milieux diffusants.

Proximité avec les modèles réels

La représentation par grille s'apparente fortement au modèle obtenu par numérisation (ex. : OCT, IRM, tomodensitométrie). Ces techniques de numérisation sont employés dans le domaine du vivant ce qui permet au simulateur d'offrir une représentation près des cas d'utilisation.

L'analogie est moins directe avec la représentation de polygones. Des problèmes de polygonisation de l'espace peuvent avoir lieu pour représenter des milieux numérisés. Ils peuvent causer, entre autres, des normales dégénérées ou des très petits triangles si les éléments d'un volume sont mal regroupés.

Implémentation de surface

Marching Cubes [66] [67]

L'algorithme de *Marching Cubes* permet de générer une isosurface à partir d'un champ scalaire. Le procédé consiste à diviser les champs scalaires en voxel pour représenter, à chacun des voxels, les triangles qui forment l'isosurface. Les triangles sont définis selon l'état des huit sommets des voxels qui encode, sous la forme d'un octet, la combinaison de triangles. Chacun des bits de l'octet indique si le sommet correspondant est interne ou externe à l'isosurface. La combinaison de cet état indique le « cas » de *Marching Cubes* pour le voxel ce qui indique le nombre de triangles représentés (Figure 30).

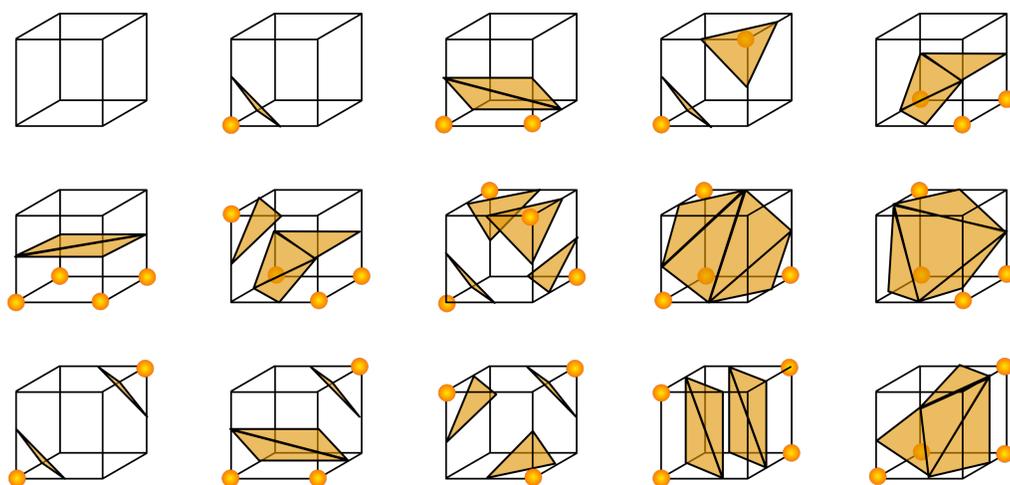


Figure 30: Les cas de *Marching Cubes* [106] , 2010. Reproduit avec permission.

La position des triangles peut ensuite être calculée selon les champs scalaires qui indiquent la distance entre chaque sommet et la surface la plus près.

ANNEXE C - EXPÉRIENCE DE QUANTIFICATION DE LA FLUORESCENCE PAR MESURE SUR DES FANTÔMES

Cette section détaille les manipulations réalisées par Amélie St-Georges-Robillard pour la quantification de la fluorescence. La fluorescence des milieux de synthèses est engendrée par l'ajout de fluorescéine à pH 8 pour des coefficients d'absorption variables (concentration) (Tableau 19) alors que la diffusion est contrôlée par l'ajout d'*Intralipid* (Tableau 20).

Tableau 19: Propriétés et concentration des la fluorescéine.

Fluorescéine	
μ_{af} à 480 nm	
cm^{-1}	
0,908	
0,473	
0,235	
0,118	
ϵ Extinction coefficient à 480 nm [90]	$57252 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
Quantum yield ϕ_{fluo} (480nm, 515nm) [90]	0.93

Tableau 20: Concentration d'intralipides.

Intralipid (20%)
[%]
0,14162
0,21242
0,42484
0,70806
1,06208
1,41612

- La fluorescéine est diluée dans le tampon 0.1 M TRIS-HCL à pH 8.
- Le solvant utilisé ici est le tampon TRIS-HCL, à 0.1 M et pH 8 pour que la fluorescéine ait les propriétés fluorescentes suivantes : λ_{ex} 490 nm; λ_{em} 514 nm.

Mesures

Les solutions sont réalisées avec une solution de tampon 0.1 M TRIS-HCl à pH 8, d'*Intralipid* (20%) et fluorescéine. Les mesures de fluorescence sont acquises en transmission. Le système d'imagerie est constitué d'une cuvette de verre optique avec une de 1 mm d'épaisseur (*Azzota Corp G101*) [107] situer entre la source et le système de détection. L'excitation est effectuée à 480 nm avec la source Fianium et la sélection spectrale est gérée à l'aide d'un filtre « *Laser Line Tunable Filter* » (LLTF). L'émission de fluorescence maximale se situe à 515 nm; les mesures sont effectuées sur la plage de 500 à 720 nm. L'intensité moyenne des pixels mesurés situés au centre de la cuvette est utilisée à titre de mesure de fluorescence transmise.

ANNEXE D - ARTICLE 1 - DIMENSION REDUCTION TECHNIQUE USING A MULTILAYERED DESCRIPTOR FOR HIGH-PRECISION CLASSIFICATION OF OVARIAN CANCER TISSUE USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: A FEASIBILITY STUDY [96]

Mise en contexte

Cette annexe présente un article publié dans le *Journal of Medical Imaging* [96] réalisé dans le cadre de ce projet. Cet article présente la technique de réduction de volumes de tomographie en cohérence optique appliquée au diagnostic d'échantillons de cancer de l'ovaire enrobés de paraffine. La contribution de ce mémoire à cet article, concerne principalement la conception logicielle : standardisation, segmentation, réduction des volumes et classification.

Article

C. ST-PIERRE,^{a,b} Wendy-Julie Madore,^{a,b,c} Etienne De Montigny,^{a,b} Dominique Trudel,^{b,c} Caroline Boudoux,^a Nicolas Godbout,^a Anne-Marie Mes-Masson,^{b,c} Kurosh Rahimi,^{b,c} Frédéric Leblond.^{a,b*}

^aDept. of Engineering Physics, Polytechnique Montreal, CP 6079, Succ. Centre-Ville, Montreal, QC, H3C 3A7, Canada

^bCentre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 900 rue Saint-Denis, H2X 0A9, QC, Canada

^cInstitut du cancer de Montréal, 900 St. Denis Street, Montreal, Canada, H2X 0A9

*Corresponding author: frederic.leblond@polymtl.ca

Abstract

Optical coherence tomography (OCT) yields microscopic volumetric images representing tissue structures based on the contrast provided by elastic light scattering. Multipatient studies using OCT for detection of tissue abnormalities can lead to large datasets making quantitative and unbiased assessment of classification algorithms performance difficult without the availability of automated

analytical schemes. We present a mathematical descriptor reducing the dimensionality of a classifier's input data, while preserving essential volumetric features from reconstructed three-dimensional optical volumes. This descriptor is used as the input of classification algorithms allowing a detailed exploration of the features space leading to optimal and reliable classification models based on support vector machine techniques. Using imaging dataset of paraffin-embedded tissue samples from 38 ovarian cancer patients, we report accuracies for cancer detection $>90\%$ for binary classification between healthy fallopian tube and ovarian samples containing cancer cells. Furthermore, multiples classes of statistical models are presented demonstrating $>70\%$ accuracy for the detection of high-grade serous, endometrioid, and clear cells cancers. The classification approach reduces the computational complexity and needed resources to achieve highly accurate classification, making it possible to contemplate other applications, including intraoperative surgical guidance, as well as other depth sectioning techniques for fresh tissue imaging.

Keywords: pattern recognition, image analysis, optical coherence tomography, classification, ovarian cancer.

1.Introduction

Optical coherence tomography (OCT) allows for fast visualization of microscopic tissue structures based on elastic near-infrared light scattering up to ~ 1 to 3 mm in depth depending on the level of tissue absorbance. OCT is a laser-based interferometric technique that relies on morphologic contrast to create volumetric images, typically in cross-sectional view. Since the first publication of this technique applied to biological samples [20], constant improvements have been made to adapt the technology for clinical use [108]. The development of clinical-grade OCT systems has been made possible by the availability of faster scanning laser sources and spectrometers, lasers with broader linewidths, as well as rugged imaging probes and fast scanning mechanisms [109].

Extreme acquisition speeds have been reached, allowing optical data for entire volumes to be acquired in only a fraction of a second [110] [111] [112]. OCT is now routinely used in cardiac surgeries [113] [114] [115], in dermatology [116], in ophthalmology [117], and to probe the gastrointestinal tract [112] [118], to name a few examples.

“Qualitative” analysis of OCT images based on visual inspection can yield valuable information with several studies demonstrating its potential for diagnostics and screening [119] [120]. However, a limitation of qualitative analysis is that clinicians need to be trained to read complex optical images that can impede widespread adoption by the medical community. On the other hand, automated tissue/pathology classification schemes relying on “quantitative” analysis could provide medical practitioners with standardized unbiased insight on the pathologies and lead to clinical translation in the context of, e.g., applications for intraoperative surgical guidance and as a complement to conventional histopathology analysis techniques [112] [121].

The contrast in OCT images comes from the intrinsic optical properties of biological specimens. Light backscattered by the tissue creates an intensity map modulated by the scattering and absorption properties at various depths. Quantitative metrics derived from OCT data (e.g., texture analysis, tissue segmentation, or spatial frequency analysis) can be used as surrogates of these optical properties. These mathematical features can be used in the scope of automated learning algorithms to, e.g., distinguish different tissue types, or detect the presence of differentiated cellular processes or morphological alterations associated with the genesis of cancer. This can be achieved by using large imaging datasets, including subsets of images belonging to each of the classes of interest, in order to produce a classifier, which is a multiparametric statistical model using a number of features associated with the images to classify into two or more classes [122] [123] [124] [125]. A classifier can receive vector inputs, such as in linear discriminant analysis (LDA), support vector

machine (SVM), random forest (RF), boosted trees (BT), or directly take images or three-dimensional (3-D) volumes of data as input, such as in neural networks (NN) and convolutional neural networks (CNN) [126]. Based on classification results obtained from any of those techniques, one can extract the receiver operator characteristics (ROC) curve allowing the diagnostic potential of the technique to be evaluated. Important methodological aspects must be taken into account to train a reliable classifier that can be used for tissue characterisation in “real” situations, such as on-board instruments used by medical practitioners. Initially, a representative training dataset needs to be formed that captures the full heterogeneity present in each of the classes, ensuring intra- and interpatient variability is taken into consideration. For example, binary classification between benign/ normal samples and tissue containing cancer cells in oncology would need to include: (1) benign/normal samples representing tissue subtypes within an organ (e.g., white matter and gray matter in brain), potential interpatient variations, and time-dependent variations that can affect the molecular composition of the tissue (e.g., menstrual cycle), (2) samples associated with the different types of pathology (e.g., cell type, nature of extracellular matrix) targeted for detection as well as samples associated with different disease stages and grades. Another consideration is the construction of an independent test dataset that should be constructed in such a way to capture a realistic degree of variance within each class in addition to be totally independent of the training dataset. Testing strategies implemented in “leave-one-patient-out” instead of “leave-one-sample-out” scheme should be preferred, ensuring that the classifier is not trained with a priori patient information.

Some classifiers were trained for OCT image classification with most studies considering two-class problems, including for glaucoma versus healthy eyes where statistical models were constructed using RF [127] [128]. A glaucoma study also demonstrated binary class statistical modelling as

well as a comparison of five different classifiers [129]. This study presents an accuracy of 96.6% using cross-validation for glaucoma detection. An atlas of the eye map was computed from OCT volumes to produce a “standardized map” for glaucomatous and healthy eyes, the deviation from that map for a given OCT is then classified using LDA and achieved over 90% in accuracy, sensitivity, and specificity [130]. For macular degeneration, CNN has been used to distinguish between images of macular degeneration and healthy eye structures with a dataset built from eye images from 1606 patients [131]. An attempt was also made with features extracted from OCT volumes instead of images, where they also discuss multiple classifier implementations and optimizations [132]. For skin conditions, intensity-based features were fed to an NN classifier [29] with accuracies of 80% or combined to polarization-sensitive features [133] with an accuracy of 95.4%.

Clinical applications can necessitate classification into multiple classes, and some groups investigated classification in three or four distinct categories with OCT images. For eye lesions, high-classification performances (above 90% with seven classifiers) were obtained [134]. Noteworthy, the dataset (over 3000 OCT images) was built using multiple images taken from the same 45 patients. To circumvent the limitations of many studies using a limited amount of clinical data to train the classifiers, a demonstration was made involving a pretrained CNN (on standardized dataset) fine-tuned to OCT images to yield accuracies of more than 86% for all three categories [135]. A five-category classification using relevance vector machine attenuation and textures derived from OCT images of atrial tissue revealed an average accuracy of 80% [27]. A new perspective was introduced by Gossage et al. [28], in which they calculated Brodatz textures to retrieve speckle information based on structure-poor OCT images. They succeeded in multiclass classification problems on various tissues, such as skin, testicular fat, and normal lungs with

accuracies of 37.6%, 94.8%, and 65.3%, respectively. Finally, some groups classified multimodal acquisitions, such as OCT, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and various histology staining slides for oral lesions (four classes) with an average of 82.6% using SVM [136].

Here, we present a multilayer descriptor allowing features extracted from OCT volumes to be represented as two-dimensional (2-D) images and used for ovarian tissue classification. We compared the classification performances of this descriptor with intensity features extracted from conventional grayscale images. We also compared shape color, texture, and wavelet decomposition against Haralick's textural features. The imaging dataset consists of OCT images of ovarian cancer samples and healthy fallopian tubes from 38 patients. For each test configuration, we present the sensitivity, specificity, and accuracy, as well as the area under the ROC curve as a measure of the technique's diagnostic value.

2.Methodology

2.1.Patients and Optical Coherence Tomography Dataset

Samples consisted of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) ovarian and fallopian tube samples harvested from 38 women who underwent hysterectomy with bilateral oophorectomy at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Table 1). Samples were selected from the tissue bank protocol #BD04.002, approved by the research ethics board of the CHUM. All patients provided informed consent. Each tissue fragment measured between 1 and 25 mm with up to 3 mm in depth. A subset of the paraffin-embedded tissue samples dataset reported previously in Ref. [99] was selected from the three most common ovarian tumor types: high-grade serous tumors (HGS: 12 blocks), endometrioid tumors (En: 7 blocks), and clear cell tumors (CC: 7 blocks). Samples from healthy fallopian tubes were selected as well (12 blocks). Every block came from a different patient but could contain more than one sample associated with the given tissue type (either HGS,

En, CC or healthy) from that patient. For example, a block in the healthy category could contain up to five healthy tissue fragments taken from the same patient. For each paraffin block, a 4- μ m slice was cut for hematoxylin and eosin (H&E) staining and histopathology leading to determination of tissue type and cancer cells identification if relevant. Each block was then installed on the bench top of an OCT system and imaged to extract tissue features within an area of 10 mm \times 10 mm with optical sampling depth of 5 mm. Depending on the specimen size, 3 to 5 scans were required to cover the entire sample surface. All scans were taken ensuring there was a spatial overlap between the images to be stitched together leading to full-size reconstructed images with structural features of interest. For each reconstructed OCT image, spatially registered regions of interests (ROIs) were defined on the corresponding H&E images. The volumetric regions (200 \times 200 \times 512 voxels or 1.9 \times 1.9 \times 5 mm³) associated with each tissue fragments were all independent in the sense they were harvested from nonoverlapping regions in order to be representative of the pathology and inner-patient variability.

Table 1 : Numbers of patients and OCT regions for each class constituting the dataset. One FFPE block per patient was obtained and from each block between 3 and 6 independent and non-overlapping 3D regions of interest were extracted from the OCT volumes to match the tissue types (HGS, En, CC or Healthy) identified by histopathology.

	# patients	# OCT regions
Healthy	12	95
HGS	12	90
En	7	51
CC	7	52
Total	38	288

The OCT system (OCS1310, Thorlabs, Newton, New Jersey) consists of a wavelength-swept Microelectromechanical System Vertical-Cavity Surface-Emitting infrared Laser (MEMS

VCSEL; Thorlabs, Newton, New Jersey) centered at 1300 nm coupled with an interferometer and a data acquisition module (500 MS/s; ATS9350, Alazar Technologies, Canada). The swept-source has an average output power of 29 mW with an A-line scan rate of 100 kHz. The scan lens is a LSM03 5× objective (Thorlabs, Newton, New Jersey), with an effective focal length of 36 mm. The imaging head of the bench-top configuration yields a lateral resolution of 25 μm and a depth resolution of 15 μm in air. Data acquisition of a volume covers 10 mm \times 10 mm \times 5 mm (1024 \times 1024 \times 512 voxels) in the x -, y -, and z -directions, respectively.

Instead of using the commercial software supplied with the imaging system, custom software (MATLAB®, release 2016b, The MathWorks, Inc.) was used to export the raw data files containing the electrical signals from the detector (interferograms). Reconstructed OCT volumes require normalization with respect to the maximum intensity within the 3-D image to ensure the resulting gray levels for data acquired at different times can be compared and that the quantitative information associated with relative intensity differences can be used reliably as a basis for tissue classification. A Fourier transform was applied to the frequency-domain data leading -for each (x , y) position on the surface- to a depth-resolved intensity profile (A-line intensity). The logarithm of each pixel was then computed leading to a 3-D image composed of intensity values labeled $p(i, j, k)$, where the integer indices i and j represent x and y lateral positions, respectively, and the index k represents en-face planes, along the depth axis. Every volume was cropped along the depth axis (along an A-line) to ensure that the first intensity value corresponds to the surface of the tissue. Statistical metrics associated with global average, μ_{global} , standard deviation, σ_{global} , and maximum intensity values are then extracted from all normalized OCT volumes. The global statistics were then used to normalize the intensity associated with each pixel ensuring a volume

representation consistent with a standard gray-level file format, namely, an eight-bit (256 values) range representation per pixel.

$$I(i, j, k) = \left(\frac{p(i, j, k) - \mu_{\text{global}}}{3\sigma_{\text{global}}} \right) * \frac{256}{2} + \text{offset} \quad (63)$$

A normalization was applied by dividing by three times the standard deviation [$3\sigma_{\text{global}}$ in Eq. (63)] to maximize the representation between -1 and 1 with the aim of mapping to finite pixel intensities. The denominator was chosen to limit the loss of information. By using three standard deviations, most of the intensities were included in the normalization interval to avoid excessive clipping of the out-of-range values during the conversion and since the number of discrete values that a pixel can take is limited, the values must be well spaced in the interval (i.e., dividing by a factor greater than 3 standard deviations would cause notable loss of sensibility during the conversion). The normalized values were then converted in pixel value using a linear transformation. The unique offset was chosen for all volumes to avoid saturation, including the outliers. This technique preserved the relative histogram of gray values from one volume to another but underrepresents darker gray levels. In this specific case, those tones were populated by paraffin, which did not represent the signal of interest and was removed thereafter. Finally, tissue segmentation was performed leading to the creation of a binary mask using the dilation, erosion, and thresholding operand to isolate paraffin areas within each image [137]. Additional details concerning the segmentation process are further detailed in *Appendix*. This step is important to ensure image classification is not affected by non-tissue-specific artifacts introduced by paraffin filling crypts and voids within the specimens.

2.2.Features and Descriptors

After dataset formatting and normalization, descriptors were extracted for tissue classification. Here, a multilayer descriptor was used to capture volumetric information more effectively when compared to simpler single B-scan image analysis techniques typically used in OCT classification. Classifiers must be robust enough to exhibit translation and rotation invariance, as small changes to the image position should not result in misclassification. An approach to increase a classifier's robustness is to extract a descriptor based on second-order metrics, such as a subset of Haralick's features [97] or the image descriptors based on color, texture, shape, and wavelets (CTSW) [98]. Implementation of these two techniques is presented in the following section and further detailed in *Appendix*.

2.2.1.Overview of the preclassification steps

The preclassification process on OCT data implied a standardized exportation of data followed by a segmentation of the tissue before reducing volumes and extracting features. Figure 31 summarizes the dataflow for the multilayer descriptor from OCT volume acquisition to a classifiable vector. Steps 1 to 5 are required to format each en-face image of the acquired image stack and are described at the end of Sec. 2.2.2. The segmentation consisted of steps 6 and 7, where the paraffin was removed and ROIs were selected based on the corresponding H&E histologic information. ROIs were selected to be 200×200 pixels containing only one tissue type. In the case of the multilayer descriptor analysis, steps 8 and 9 lead to the creation of a multichannel image, effectively reducing the dimensionality of the input data. A more detailed view of the process is given in Sec. 2.2.2 and finally, steps 10 to 12 illustrate the feature extraction process with the image descriptors based on CTSW technique, explained hereafter in Sec. 2.2.4, with the creation of a formatted input vector ready to enter the classification process. For Haralick's features the dataflow

follows Figure 31 steps 1 to 7 followed by a conventional Haralick's features calculation and vector concatenation (not shown, detailed in Sec. 2.2.3).

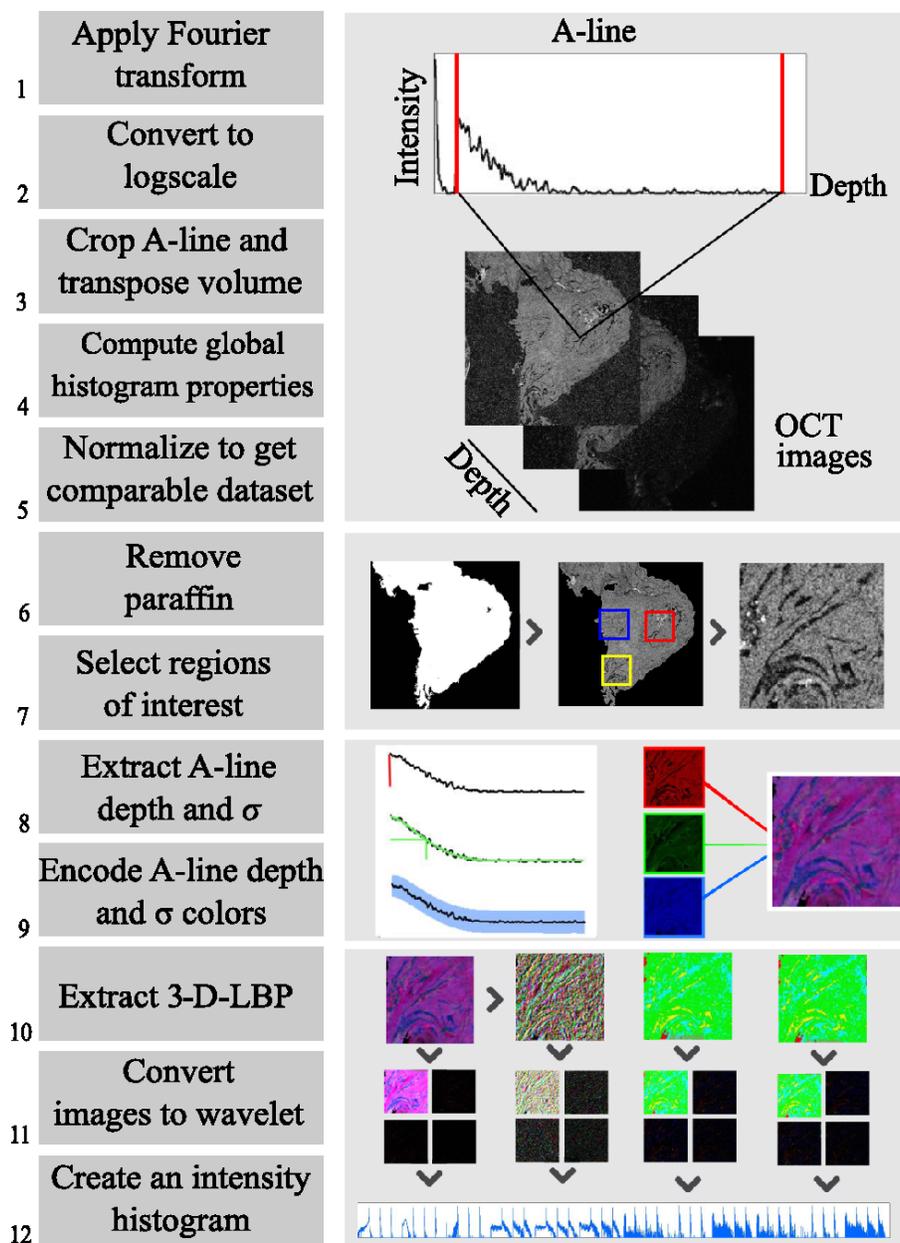


Figure 31: Preclassification steps with CTSW: (1 to 5) Reclassification steps to obtain en-face gray-level image stack (6 and 7) tissue segmentation (8 and 9) creation of three-channel images to represent OCT volume, and (10 to 12) CTSW descriptor extraction.

2.2.2. Multilayer descriptor

Three-channel images are common in the image classification literature in the form of conventional color spaces, such as RGB or hue, saturation, and luminosity. The multilayer descriptor implemented here used the same structure, but each of the three channels was used to store an image feature derived from volumetric information rather than a color or a luminosity value.

The first channel was chosen to be the gray level of the first en-face OCT image yielding a backscattering map of the sample with morphological information relating to tissue architecture. For the remaining two channels, 2-D maps are computed based on simple mathematical operations applied to each A-line yielding images directly related with the heterogeneous nature of the tissue in terms of elastic scattering and absorption contrast. Specifically, the following two metrics were computed: (1) the depth associated with the half intensity (DHI) decrease of each A-line from which a 2-D image was created and (2) a 2-D map showing the standard deviation (σ) for each A-line. DHI information is directly related to the mean light attenuation within the tissue. Following accepted models for light attenuation in biological specimens [138] [139], taking the depth at half intensity or the direct attenuation coefficient yields similar information. The intensity as a function of depth for any given OCT A-line flows an exponential decay, linearized by taking the logarithm. The remaining components of the light model are proportional to the product of the depth z and attenuation coefficient μ . Taking one or the other results in the same information, represented as direct quantity or the inverse. To better model the variations of the slope along a typical A-line, a fit with a seventh-order polynomial was used, with the criterion of minimal least-square error. This order has been chosen to help fitting the trend variations in ovarian tissue while being low enough to allow smoothing. For fallopian tubes and ovaries, multiple layers and structures can arise within a sample, which can make labor intensive the linear fits generally used for attenuation

quantification. The map of standard deviations σ gives a quantitative measure of tissue heterogeneity along the depth direction. Based on these three images (intensity of first OCT slice, DHI and σ), a composite three-channel image was saved.

2.2.3. Haralick's features

Haralick's features were used for two main reasons: first, input data are naturally expressed as texture on which the Haralick's analysis can be applied and, second, those descriptors are commonly used for image classification, and image classification performance can be compared with the proposed multilayer descriptor. For image analysis, the most common first-order (mean intensity and standard deviation) and second-order (energy, correlation, and contrast) metrics were selected. The gray-level cooccurrence matrices (GLCMs) were computed for 4 different orientations and 10 different distances (see *Appendix* for details). The second-order metrics were calculated for each of the 40 GLCMs. All second-order metrics were then concatenated with the first-order metrics to generate a vector of 122 elements per surface pixel of each B-scan (40 GLCMs \times 3 second-order + 2 first-order elements) resulting in 366 elements (122 elements per layer \times 3 channels) for the full multilayer descriptor.

2.2.4. Image descriptors based on color, texture, shape, and wavelets

Another feature extraction and analysis approach was used based on the combination of CTSW [98]. For these analyses, the image descriptor was implemented directly on the multilayer data since it was designed for texture analysis in multichannel images. The first step was the calculation of local binary patterns (LBP) [140] [141] both intra- and interchannel throughout the descriptor. Then wavelet decomposition (Haar transform) was calculated to discriminate spatial frequency content in both axis of the image. A histogram was computed for each wavelet, and histograms are concatenated to build a classifiable vector. Further details relating to this algorithm are presented

in the *Appendix*. This procedure is applied twice: once on the normalized volume and then on the depth filtered normalized volume using a moving average on five frames. This process considered information from the speckle and the from high spatial frequency structures within the tissue. The resulting classifiable vectors were then concatenated to create the final vector called H-descriptor.

2.3.Classification

2.3.1.Preclassification

Classification was performed on the vectors created from the calculated features for each image for Haralick's method. In the following sections, Haralick 2-D will refer to classification using Haralick's features calculated on intensity-based B-scan (gray level) images and Haralick 3-D will refer to classification using Haralick's features calculated on the multilayer descriptor. A principal component analysis (PCA) was performed on the H-descriptor and the Haralick's vectors prior to classification. The number of principal components was set, ensuring that the variance is almost 100% using a cumulative explained variance of (99.99%).

2.3.2.Implementation and cross validation of the classifiers

Following feature extraction over the entire dataset, the partition presented in Table 2 was created in preparation for the design of three distinct types of classifiers: (1) healthy versus HGS, (2) healthy versus cancer, and (3) a four-class classifier to attempt distinguishing between the four tissue types present in this study.

Table 2 : Data subsets used to build each classifier.

	Classes			
	Healthy 95 ROI, 12 patients	HGS 90 ROI, 12 patients	En 51 ROI, 7 patients	CC 52 ROI, 7 patients
Case healthy vs HGS	I	II		
Healthy vs Cancer	I	II		
4 classes	I	II	III	IV

Performances were evaluated using a leave-one-patient-out cross-validation approach to cover the clinical variability and maintain the patient entities, to avoid any instances of bias created by tissue features from same patient. Because different machine learning approaches can perform differently, e.g., for different types of data and relative quantity of noise, several classification approaches (BT, SVM, NN, and LDA) were used and compared. Based on performance results, binary classification was based on an SVM technique while for four-category classification LDA was used.

2.3.3. Comparison criteria

The performance of the classification techniques (classifiers with different descriptors and classes) was evaluated by computing the confusion matrices, allowing for a precise assessment of misclassifications. This representation quantifies the region that has been well-classified and misclassified for each class. Each row of the confusion matrices indicates the correct diagnosis given by the pathology report and the column represented the classes that are predicted. The matrices are calculated for the three cases to evaluate the robustness with various levels of complexity.

Optimal accuracy, specificity, and sensibility were then computed. Those values summarize the main performance described in the confusion matrices. The accuracy indicates the ratio of region that was correctly classified. The specificity and sensibility are defined for binary systems. The specificity is defined as the probability of giving a negative result while the condition is negative while the sensitivity corresponds to the probability of giving a positive result for a case that is positive. ROC curves and the area under the curves (AUC) was also computed to evaluate the relation between the sensibility and specificity. The ROC curve represents the possible specificity–sensibility achievable with a trained classifier.

3.Results

3.1.Computation of Image Features

The multilayer descriptor was computed for each OCT volume in the dataset. Figure 32 shows one example per tissue class where the first image is the “intensity” image, taken in en-face configuration and formatted in red, the second image is the DHI map formatted in green, and the third image is the standard deviation image color coded in blue. The fourth column in the figure shows the resulting RGB composite image and the fifth column presents the H&E image corresponding to the tissue slice associated with the intensity image.

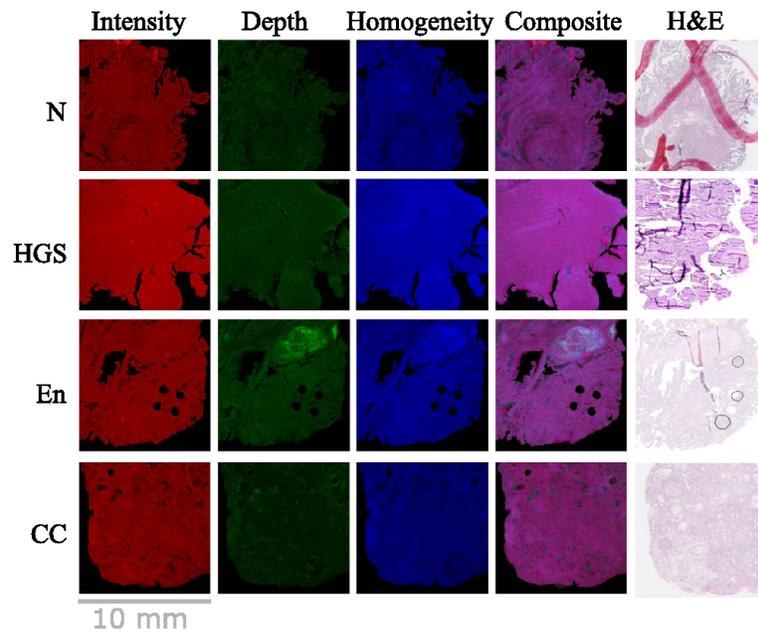


Figure 32 : Creation of the composite images with sample of each layer and each class.

Haralick's features for the gray-level images and for the multilayer descriptor were then computed. In the case of the multi-layer descriptor, features from each channel were computed in parallel, and then the vectors were concatenated to produce the final vector. Figure 33 presents the extracted features for each class in the multilayer case. The vertical axis presents the values for each calculated feature in the same order for each image. The values are given by the amplitude of each feature. The samples are lined up along the horizontal axis for each class, so that any visible trend would be visible at a glance.

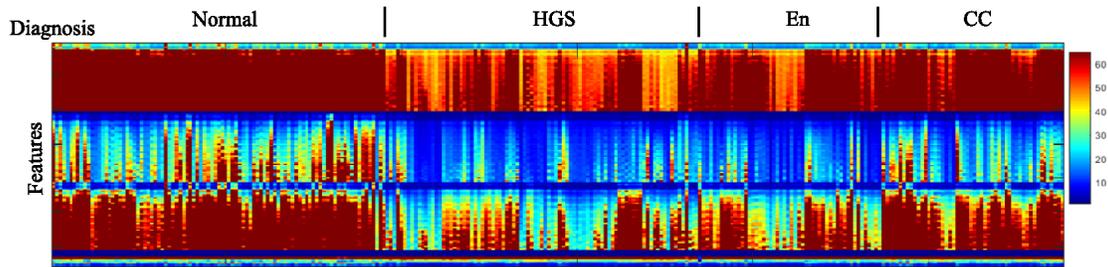


Figure 33: Haralick's features of the dataset for the multilayer descriptor. The vertical axis presents the features (366 minus the all zero features for display) in each layer (intensity, DHI, and σ), with the quantitative value associated with the scale bar.

Figure 34 shows an example of wavelet decomposition and H-descriptor for a sample in the healthy category. The figure presents the intermediate computational steps to obtain the features based on the CTSW algorithm applied to the three-layer descriptor. The first row illustrates the 3D-LBP computation. The second row shows the wavelet decomposition using the Haar filter calculated for each layer. The third row shows a histogram of oriented gradients, in which, for every layer, a histogram was generated and concatenated to produce the H-descriptor for PCA preclassification.

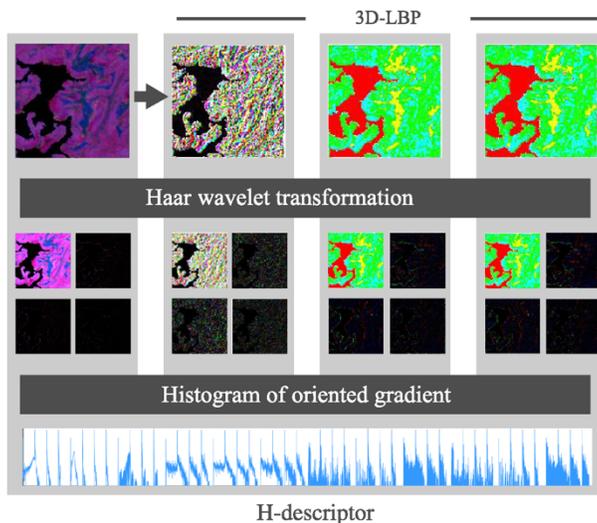


Figure 34: Haralick's features for multilayer images and CTSW algorithm. The multilayer descriptor serves as the principal image input to the algorithm. LBP are then extracted in the three orientations to generate the images in XY, XC, and YC planes. The Haar wavelet transform is then applied to the four images. Histograms are then generated and concatenated to build the output vector named H-descriptor.

3.2. Two-Class Problems

The multilayer descriptor was first tested against standard features from gray-level images. The basic test is a two-class problem. We addressed the case where the two classes are easily distinguishable at glance with a dataset built from the healthy and HGS specimens (first row in Table 2). The case where the two classes are heterogeneous and subtler to differentiate was addressed with a dataset built from the healthy against all the cancer specimens (second row in Table 2).

3.2.1 Healthy versus high-grade serous specimens

Figure 35 shows the classification performances using SVM. A single intensity image was used for Haralick 2-D, but the multi-layer descriptor was used for Haralick 3-D and the CTSW features. The ROC curves are presented for each feature extraction technique, as well as the area under the ROC [Figure 35(a)]. The associated confusion matrices are presented in Figure 35(b), where the elements on the diagonal represent the proportion of samples correctly classified. The off-diagonal elements are the proportion of samples that were assigned to the wrong class. Each line in the

confusion matrices represents the correct diagnosis [healthy (H) or HGS]] and the columns represent the calculated class (output from the classifier, either healthy or HGS). For example, the element (1, 1) of the confusion matrix quantifies the proportion of healthy samples that were correctly classified in the healthy category, whereas the element (2, 1) represents the proportion of HGS samples that were erroneously classified as healthy.

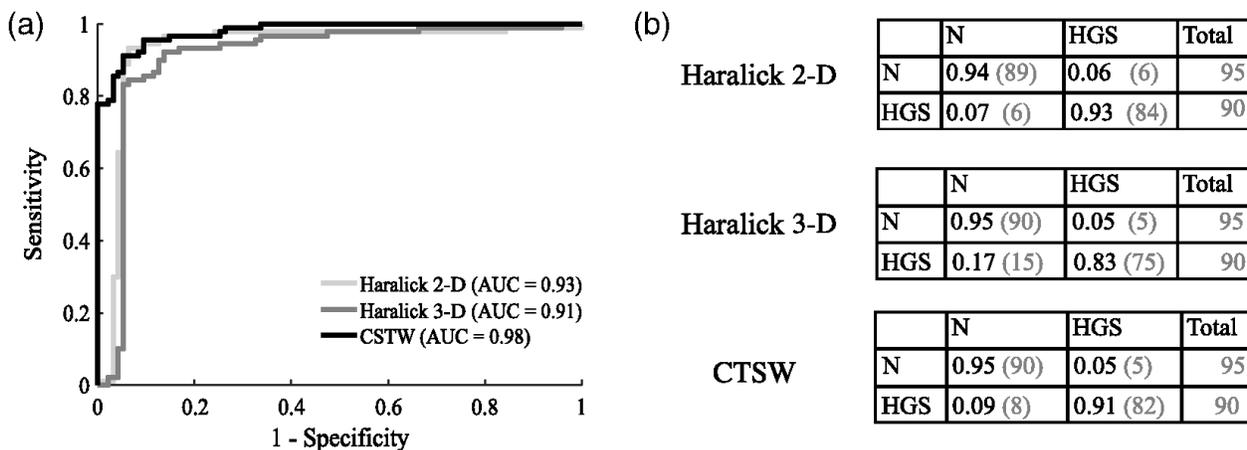


Figure 35: Classification performances for healthy versus HGS specimens: (a) ROC curve for each method with the corresponding AUC and (b) confusion matrices showing the fraction of samples being correctly classified on the diagonal and the number of misclassified samples in the off-diagonal elements. The number in parenthesis is the actual number of specimens with the column labeled “total” presenting the total number of samples in each class.

From the ROC curves in Figure 35(a), the specificity, sensitivity, and accuracy of each classifier were calculated and are presented in Table 3. Those values were selected using the highest accuracy score along the available sets defined by the ROC. This set of specificity and sensitivity values can be interpreted as the combination along the ROC with the minimal distance to the perfect classification score (upper left corner).

Table 3 : Healthy versus HGS classification performances in terms of sensitivity, specificity, accuracy, and area under ROC curve for the three classifiers.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Area under ROC
Haralick 2D	93.7	93.5	93.5	0.93
Haralick 3D	83.3	94.7	89.2	0.91
CSTW	91.1	93.0	93.0	0.98

3.2.2. Healthy versus cancer specimens

Figure 36 shows the classification performances of the three classifiers built from the healthy and cancer specimens divided into two classes. The ROC as well as area under ROC is plotted for the three classifiers [Figure 36a)]. The confusion matrices for the three classifiers are detailed in Figure 36(b). The first line and first column present the healthy class and the second line and column present the cancer class (Ca). The diagonal represents the proportion of samples associated in the correct class, whereas the off-diagonal terms represent the proportion of samples associated to the wrong class by the classifier.

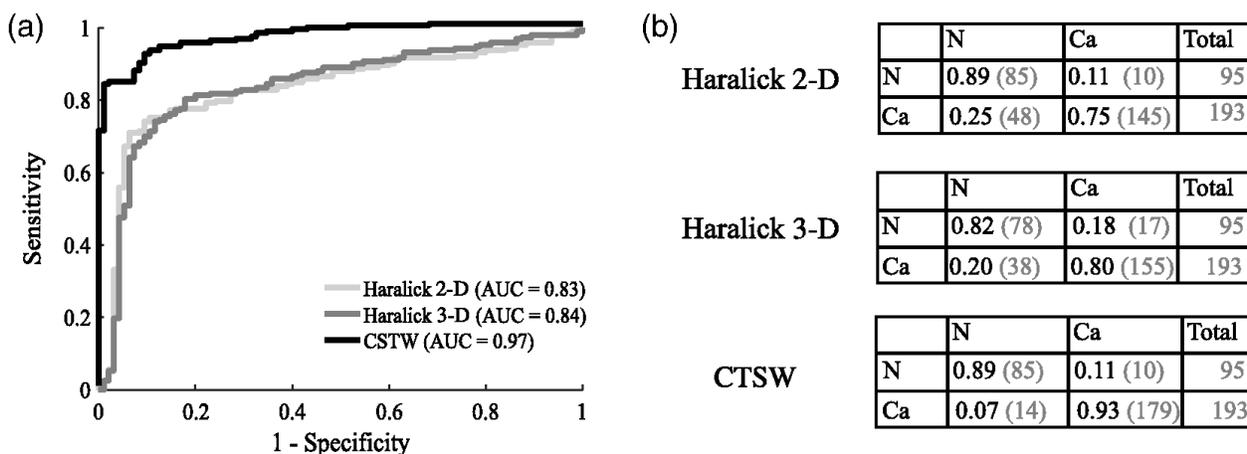


Figure 36 : Classification performances for healthy versus cancer specimens. (a) Shows the ROC curves for each method with the corresponding area under the ROC. (b) Details the associated confusion matrices for each method with the normalized success score (number of samples in parenthesis). The column total gives the total number of samples in each class.

From the ROC in Figure 36(a), the sensitivity, specificity, and accuracy can be obtained for each classifier. The values of specificity and sensitivity were determined based on the highest accuracy score. Quantitative assessment of sensitivity, specificity and accuracy for each classifier are presented in Table 4.

Table 4 : Healthy versus cancer classification performances in terms of sensitivity, specificity, accuracy, and area under ROC for the three classifiers built.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Area under ROC
Haralick 2D	83.9	81.1	79.9	0.83
Haralick 3D	80.3	82.1	80.9	0.84
CSTW	92.8	89.5	91.7	0.97

3.3.Four-Class Problem

To further demonstrate the capabilities of the multilayer descriptor and the pertinence of volumetric OCT, we built classifiers to address four classes at the same time. The four categories of specimens were placed in the four classes: healthy specimens, HGS, En, and CC tumors. We trained three classifiers on a similar basis than the precedent section. Figure 37 shows the confusion matrices for the four-class problems for the three classifiers. The matrices are structured the same way as in Figure 35(b) and Figure 36(b), with four classes instead of two.

(a)		N	HGS	CC	EN	Total
Haralick 2-D	N	0.73 (69)	0.11 (10)	0.07 (7)	0.09 (9)	95
	HGS	0.03 (3)	0.91 (82)	0.04 (4)	0.01 (1)	90
	CC	0.12 (6)	0.82 (42)	0.02 (1)	0.04 (2)	51
	EN	0.46 (24)	0.44 (23)	0.02 (1)	0.08 (4)	52
(b)		N	HGS	CC	EN	Total
Haralick 3-D	N	0.68 (65)	0.15 (14)	0.04 (4)	0.13 (12)	95
	HGS	0.03 (3)	0.83 (75)	0.08 (7)	0.06 (5)	90
	CC	0.01 (5)	0.65 (33)	0.22 (11)	0.04 (2)	51
	EN	0.29 (15)	0.44 (23)	0.13 (7)	0.13 (7)	52
(c)		N	HGS	CC	EN	Total
CTSW	N	0.84 (80)	0.02 (2)	0.02 (2)	0.12 (11)	95
	HGS	0.03 (3)	0.80 (72)	0.08 (7)	0.09 (8)	90
	CC	0.06 (3)	0.12 (6)	0.71 (36)	0.12 (6)	51
	EN	0.29 (15)	0.23 (12)	0.17 (9)	0.31 (16)	52

Figure 37 : Classification performances for four classes: (a) to (c) present in order the confusion matrices for Haralick's features on B-scan images (2-D), then based on the multilayer descriptor (3-D), and finally the CTSW algorithm performed on the multilayer descriptor.

Table 5 presents the accuracies for each class and for the three classifiers. Accuracy is calculated as the number of samples correctly classified in a certain category over the total number of samples of that category. For example, using the CTSW method, 80 healthy specimens were correctly

assigned the category healthy and 15 were assigned other categories (2 in HGS, 2 in CC, and 11 in En) over the 95 healthy specimens, which yields an accuracy of 84%. The global accuracy for the Haralick's features on intensity images was 54%, but including the multilayer descriptor increased this value to 55%. Using the CTSW algorithm in conjunction with the multilayer descriptor gave 71% global accuracy.

Table 5 : Four-class classification performances in terms of accuracy for the three classifiers and each class. The global accuracy is also given for the whole classifier.

	Normal	HGS	En	CC	Global
Haralick 2D	73%	91%	2%	8%	54%
Haralick 3D	68%	83%	22%	13%	55%
CSTW	84%	80%	71%	31%	71%

4. Discussion

A multilayer descriptor to represent volumetric OCT image information into a standard 2-D image was presented and implemented. This allows for additional insight into contextual data compared to traditional in-depth OCT images. This multilayer descriptor was then tested with two different algorithms to investigate the classification performances. It was also compared with a conventional gray-level feature extraction approach as a benchmark. Features from Haralick's statistical and intensity-based features, as well as the color shape texture and wavelet decomposition technique were used to train classifiers using SVM. These classifiers were then validated and in a leave-one-patient-out scheme. To the best of our knowledge, the only other study addressing classification of ovarian tissue using OCT-based technique was published recently [142]. We compare well with the results of the two well-defined classes study taken from 14 ovarian FFPE samples using full-field OCT (FF-OCT) to acquire en-face images. Applied on a test set of 20 images differentiating malignant tissue from normal, the FF-OCT study presents a sensitivity of 91.6% and specificity of 87.7%. We also compare well with other studies using two classes in other organs, such as the eyes [129] [130] [132] or skin [29] [133]. As mentioned previously, results over 90% were presented in literature for glaucoma detection while skin classification was over 80%.

In comparison, ovarian classification may present a difference in complexity for the recognition, but the format used and the information retrieved from the volumes/samples allow ability to obtain similar result for binary issue. In the other hand, the multiclass results present a gain compare to

the results of the three-class study base on speckle information for different kind of tissue [28] (of 37.6%, 94.8%, and 65.3%,). Expecting the difference among the clinical cases, a possible explanation for the increase can be associated with the addition of structural and depth information present in the descriptors used. The multiclass problem for oral lesion offers a better result (average of accuracy per classes of 82.6%) for a four-class problem [28]. But this gap can be explained by many factors. Predominantly, the solicitation of many modalities in the study of oral lesion can highlight different contrasts, which are not necessarily present in OCT and which may help the classification. In this optics, it may be interesting in further studies to combine the present descriptor for OCT with other modalities for ovarian classification. Moreover, the multiclass problem results compare well with other studies, even though they were performed on eyes [28] and atrial tissue [27]. Globally, the results seem to enhance that the format of information present additional useful to classify OCT for ovarian tissues recognition that represent low contrast.

A subset of OCT volumes from an existing ovarian cancer dataset was used. For the first test, the classifier's capability to differentiate between the healthy and HGS classes, which are easily distinguishable by visual inspection of the OCT volumes, was assessed. The multilayer descriptor offered similar classification performances when used with the Haralick's feature extraction, compared with the conventional Haralick's texture performed on the intensity-only images. An AUC of 0.91 (83%, 95%, and 89% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively) was achieved compared to 0.94 (94%, 94%, and 94% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively). This is probably due to the addition of nonexplanatory information regarding textures, when using a small number of principal components for the classification (23 principal components for the 2-D version and 47 for the multilayer descriptor). The most pertinent features for classification and distinction between classes are not necessarily those expressing the highest explained variance in terms of principal components. In this context, the high number of features introduced by the multilayer descriptor is not appropriately reduced by an unsupervised analysis, such as PCA. Using the CTSW technique, the multilayer descriptor gave a higher AUC of 0.98 (91%, 93%, and 93% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively).

The second test was designed to solve a more complex problem, namely, that associated with the classification between healthy and cancer specimens, which cannot be easily distinguished by simple visual inspection of the OCT volumes. In this case, the multilayer descriptor offered better performances when compared to analysis of more conventional texture metrics computed based on

2-D intensity images alone. The CTSW implementation with the descriptor yielded the best performances, 0.97 (93%, 89%, and 92% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively). The conventional Haralick's approach was less robust than in the case of two well-defined classes and achieved 0.83 AUC (84%, 81%, and 80% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively) for the 2-D intensity images, comparable to an AUC of 0.84 with the multilayer descriptor (80%, 82%, and 81% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively).

The third test pushed the limits of the multilayer descriptor with a four-class problem, using the healthy specimens in the first class and the three cancer types, each in a different class. The conventional Haralick's technique on 2-D intensity images yielded 55% accuracy, which should be compared with the value of 25% corresponding to a random classification results. The Haralick's features with the multilayer descriptor yielded an accuracy of 55%, comparable to the 2-D features. Finally, the CTSW algorithm used in conjunction with the multilayer descriptor gave an accuracy of 71%. The multilayer descriptor is well-suited for complex problems and yields significant improvement in classification performances, even in the unsupervised case. This can be explained by the fact that this descriptor leverages from 3-D spatial information as well as statistical information to better highlight more subtle differences between similar specimens of different classes. This descriptor must be fully exploited using an analysis that can discern the most relevant features.

In the context of ovarian cancer tissue identification, the use of OCT can provide pertinent insight on many levels, such as during the pathological examination of the specimens (for diagnostics), as well as during the surgical procedures (for surgical resection guidance). In both cases, there is a variety of specimens to analyze, with a large area in terms of histological resolution and field of view. Fallopian tubes, and more specifically ovaries, show a wide range of architectural variations due to hormonal levels, over the course of a lifetime and more rapidly over the course of the menstrual cycle. The reality of the clinical practice unfortunately must consider those variabilities. We tried to replicate this complexity in our dataset. In addition, most of ovarian cancers (over 70%) are HGS, and those lesions are now known to originate from the fallopian tubes. Those HGS lesions then migrate to the ovaries and the rest of the peritoneal and abdominal cavity as metastases. As the lesions and tumors migrate beyond the ovaries, cancer usually progresses at a fast rate and reaches stages III and IV, with the chances of survival of 10% to 20%. To this day, unfortunately, no efficient screening technique or tool exists to detect ovarian cancer in early stages. To

circumvent this limitation, as well as to increase the lifetime of high-risk patients (those with family history of ovarian cancer or with hereditary conditions, such as BRCA I and/or BRCA II mutations), medical guidelines encourage prophylactic surgeries, an invasive procedure to remove the fallopian tubes and ovaries. This measure aims at limiting the spread of the disease but often results in unnecessary surgeries (or surgeries that could have been delayed). Once the organs have been removed, they should undergo thorough pathological examination to identify suspicious lesions in fallopian tubes and ovaries. OCT can be a promising imaging modality to perform a high-resolution assessment of the tissue without having to fix, slice, or cut the specimens. Even with OCT, the size of the organs yields a great amount of data, which could benefit from automated classification, using classifiers such as the ones built in this paper. Classification results can then be used by pathologist to help them register and localize suspicious lesions in the specimens that could be further analyzed with histology.

The classifiers can be both useful for surgical field inspection and pathological examination. In both cases, the emphasis should be placed on examination of the fimbriated end of the fallopian tube, which is easily accessible for OCT measurements both in the surgical field and during pathological evaluation. Healthy fallopian tubes must be clearly discerned from HGS lesions and tumors. Moreover, the ovary must be looked upon closely to see if there are any suspicious structures, such as glandular growth (closely related to endometrial cancer), solid carcinoma architecture (closely related to HGS cancer), or tubule-cystic architecture (present in cases of CC cancers). For pathological evaluation, a small probe that could be inserted within the tube could be used to acquire OCT images for the classifier. Small OCT probes have been developed specifically tailored to fallopian tube analysis [99] [143]. For ovaries analysis, as well as the exterior of the fimbriated end of the tubes, a wide- field scanning head, similar to the one used in this study, may be more appropriate. In the surgical workflow, a handheld probe may be more appropriate, but for a screening tool, a flexible mm-sized probe should be envisioned. Nevertheless, with similar imaging resolutions, the classifiers should be able to distinguish between cancer and healthy tissue in any probe configuration, given it got appropriate training and validation prior to imaging.

The dataflow can be divided into two steps: the formatting steps and the description extraction/classification. The first part was the more time-consuming. For one complete formatting and conversion from volume in 2-D images on a $1024 \times 1024 \times 512$ voxels, the processing time on a I7 4820k 3.76 GHz with 32-Gb RAM took 65 s. One of the most time-consuming part was

associated with the polynomial fitting of every A-line and the multiple hard drive writings and readings. With the commercial system used, OCT data were first written in a binary format that required conversion to a normalized image format. The raw data were read from the disk and normalized, and then the depth information was computed and saved in an RGB image format prior to the extraction of the classifiable vectors. However, this process can be accelerated by computing all the metrics during the acquisition process and then saving directly in the appropriate format limiting the I/O flow. This would require rewriting the commercial software platform for OCT acquisition, which was not the scope of this paper. On the other hand, the second part was quick for the features calculations: 0.12 s for CTSW and 0.26 s for Haralick's textures per ROI. The classification part was negligible compared to the metric extraction (fraction of a second).

A definitive study to build a classifier would require a large clinical dataset of OCT images. In this study, we used paraffin-embedded specimens from a biobank. This biobank contains more samples from surgeries that were acquired over the years and fixed in paraffin. We could leverage from this biobank and others across Canada or in another country to minimize the bias from sample from a single institution and/or the acquisition through the same OCT system. An appropriate size of cohort for this study should range around 80 to 100 patients per class, to capture the inherent heterogeneity of ovaries during the menstrual cycle, and various time point during the life, and all these with or without hormonal therapy or contraceptive methods. We estimate that a minimum of three patients per subcategory would be a good start. The number of classes could be extended to also cover the low-grade serous and the mucinous tumors, which are also common. Some benign conditions could also be integrated, such as polycystic ovary syndrome and ovarian cysts. Hence, the minimal size of the cohort should be of 800 patients. If deep learning strategies are used to build and train a classifier, the number of patients should go higher and range in the 8000 to 10,000. The classifiers built here are meant to be a proof of principle to demonstrate the feasibility of accurate OCT classification performed on clinical data presenting low amount of structures. It is also intended to consider the clinical reality of pathology, in which samples may be viewed from any direction, not necessarily with the same markers from patient to patient. Next step on improving the complexity of classification technique would require a large database of OCT clinical images and volumes, not readily available. Once such database is available, CNN or other deep learning algorithms could be optimized to classify ovarian cancer OCT images.

The limitations of this study are the small number of patients, due to the limited availability of OCT images from clinical patients. As more OCT images of gynecologic specimens become available, the dataset can be expanded. Also, all the samples were taken from the same medical center, with the same OCT imaging system. It could be interesting to quantify the impact of different OCT system manufacturers on image acquisition and classification, as well as the variability of OCT scans from other medical or academic centers.

5. Conclusion

We demonstrated a multilayer descriptor encoding 3-D spatial information into common 2-D three-channel images (e.g., RGB format) to allow more efficient tissue classification. The descriptor was successfully implemented with two different feature extraction techniques and led to an AUC of 0.98 (91%, 93%, and 93% sensitivity, specificity, and accuracy, respectively) when classifying OCT volumes of paraffin-embedded ovarian cancer specimens and healthy fallopian tubes from 24 patients. Moreover, the descriptor showed significant classification performance improvements for multiclass approach and yielded an accuracy of 71%. The dataset used for this classifier was a collection of specimens from 38 patients, containing healthy fallopian tubes, HGS tumors, En tumors, and CC tumors. Of note, this kind of descriptor allows for more efficient handling of 3-D spatial information easily accessible through OCT systems.

Appendices

A.1 Tissue Segmentation

The tissue segmentation was computed in 2-D on the first en-face image of the stack, and the same mask was subsequently applied on the next layers. The first segmentation step consists of an erosion on the first image with a disk of 10-pixel radius. A large radius had been taken to reduce the effect of the speckle. Thereafter, a morphological reconstruction (`imreconstruct`, MATLAB[®]) [144] was applied between the eroded image and the original image. This operation was followed by an image dilatation with the same disk's size as for erosion. A final morphological reconstruction was applied between the inverse of the dilated image and the inverse on the image prior to dilatation. Since the operand was applied on the inverse images, a last inversion was necessary before, finally, creating a binary mask using a threshold define by the Otsu's method (`graythresh`, MATLAB[®]) [145].

A.2 Haralick's Features

Haralick's features were computed by using the normalized GLCM associated with a gray-level image and a vector [97]. The GLCM represents how often a pixel shares a common brightness with the pixels that are separated from it by a fixed distance.

Figure 38 shows an example of the GLCM calculation. An intensity image is converted to a map of brightness ranges (example with 4 ranges from 0 to 3). To compute the GLCM, an offset vector (magnitude and direction) must be chosen. The previous example compares a reference pixel with its next horizontal neighbor on the right. Hence, the offset has distance of one and an orientation of 0 deg. The GLCM quantifies the number of couples sharing a i 'th and j 'th values. The i 'th range is associated with reference pixel while the j 'th represents the range of the neighbor pixel. For the GLCM calculation, 100 brightness ranges were used, and a collection of offsets was calculated for 0 deg, 90 deg, 180 deg, and 270 deg and 10 different distances (1, 3, 6, 10, 15, 20, 25, 50, 75, and 100 pixels). Longer vectors were included to evaluate slow variations and smaller ones for local information associated with shaper spatial variations and speckle. For each offset, a new GLCM was calculated.

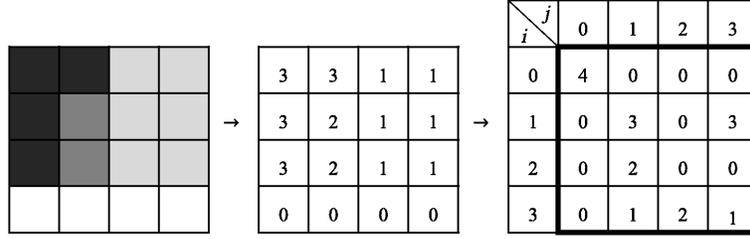


Figure 38 : Example of gray-level co-occurrence matrix (p_{GLCM}) calculation.

Haralick's features are well-known descriptors of intensity characteristics in images [97]. They combine 14 features calculated on GLCM and they format image content in a classifiable vector. Three of the most common features were selected: correlation, contrast, and energy (derived from the angular second moment). The correlation [Eq. (64)] can be interpreted as the repetition in the image while the contrast [Eq. (65)] evaluates the variation in intensity

$$f_{Correlation} = - \frac{\sum_i \sum_j (ij) p_{glcm}(i, j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad (64)$$

$$f_{Contrast} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p_{glcm}(i, j) \quad (65)$$

where $p_{GLCM}(i, j)$ is the normalized gray tone entry for the index i and j position for N_g gray level, μ_x , μ_y , σ_x and σ_y are the average value and the standard deviation define as:

$$\mu_x = \sum_i \sum_j i p_{glcm}(i, j) \quad (66)$$

$$\mu_y = \sum_i \sum_j j p_{glcm}(i, j) \quad (67)$$

$$\sigma_x = \sqrt{\sum_i \sum_j (i - \mu_x)^2 p_{glcm}(i, j)} \quad (68)$$

$$\sigma_y = \sqrt{\sum_i \sum_j (j - \mu_y)^2 p_{glcm}(i, j)} \quad (69)$$

Energy [Eq. (70)] quantifies the similitude between a pixel and its neighborhood. A high-energy score would translate as a more uniform image

$$f_{Energy} = \sqrt{\sum_i \sum_j p_{glcm}^2(i, j)} \quad (70)$$

Haralick's features are used as a benchmark on an OCT image and are also computed for each channel of the multilayer descriptor.

A3 Image Descriptor Based on Color, Texture, Shape, and Wavelets Features

The first calculation step of this descriptor consists of a local binary patterns descriptor in three-dimension (3D-LBP) [98]. The descriptor generates a sequence of eight bits for each dimension where both the position and the value of those bits encode spatial information. The position is associated to the spatial distribution of the neighbors. The value of each bit describes whether its given neighbor has or not a higher intensity than the given pixel. The local binary descriptor is defined for each pixel by comparing a pixel value with the one of its 8 nearest neighbors

$$LBP(p) = \sum_{i=0}^7 2^i S\{G[N(p, i)] - G(p)\} \quad (71)$$

where p is a x, y channel position, S is the Heaviside step function, G is the function that return a gray level at a given position, and N corresponds to the position of the neighbor associated with index i . The LBP [Eq. (71)] associates the bit index of each pixel to one of the neighborhood localization, as shown in Figure 39. One individual bit value is set to one if the corresponding neighbor is greater or equal to the center value and zero otherwise. Each pixel of the image is processed this way to generate the LBP descriptor.

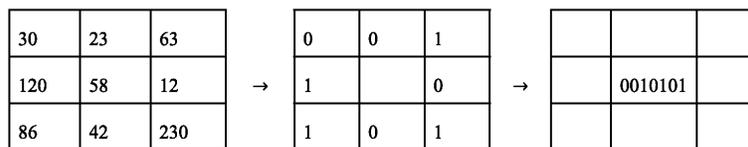


Figure 39 : Example of LBP calculation. An image of 3×3 pixels is composed of gray levels. The center pixel is selected for this calculation example. Every surrounding pixel's intensity is then compared to the reference pixel to generate a binary map. The binary map is then organized into a sequence of eight bits generated from the values of the binary map read clockwise from the top left corner. This sequence of bit is then written as the value of the reference pixel in the 3D-LBP descriptor.

To transform this descriptor in a multichannel descriptor, Banerji and al. [98] adapted the neighborhood function N to return different index for three orthogonal planes, the first one to get the eight neighbors intrachannel and the second are the two interchannel planes. In this study, we defined the first neighborhood orientation to give a texture information for an en-face view of the multilayer descriptor (three maps are generated one for each layer: the en-face image, the DHI, and the homogeneity layer) while the two other orientations present the relation among the three interchannel values. Since the multilayer accounts for volumetric data, classification performance may benefit from interchannel information.

For a three-channel image, the intermediate result consisted of three new images of three channels each. The colored image and the 3D-LBP descriptor were then decomposed with Haar wavelet transform. Each image was converted in an intensity histogram, and the resulting histograms were concatenated to create the H-descriptor. Finally, a PCA was performed on H-descriptor prior to classification.