



L'utilisation de **l'imagerie médicale** dans le diagnostic et la prise en charge des patients prend une place de plus en plus importante. En particulier, l'imagerie per-opératoire (**dans le bloc opératoire**) se développe fortement. Toutefois de nombreux problèmes scientifiques, techniques et expérimentaux restent à résoudre dans ce champ de recherche pluridisciplinaire aux frontières de la Physique et de la Médecine.

Contexte médical et scientifique

Le glioblastome multiforme est une tumeur grave en termes de malignité et d'évolution, c'est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente et la plus agressive. La principale thérapie est une chirurgie d'exérèse tumorale complète. L'enjeu de la chirurgie est de maximiser la résection de la tumeur, afin de laisser le moins possible de cellules cancéreuses et retarder ainsi le développement du gliome et la récurrence. Ainsi, il faut d'une part retirer le plus possible de cellules tumorales et d'autre part limiter le plus possible les éventuels dégâts causés aux tissus sains. En effet, ces tumeurs peuvent être situées à proximité ou à l'intérieur d'aires fonctionnelles importantes du cerveau dont la résection peut causer des déficits sévères, faisant de l'exérèse chirurgicale une opération lourde. Un des problèmes réside dans la précision en termes de délimitation des berges de la lésion, spécialement parce que le tissu sain et la marge tumorale peuvent avoir la même apparence lors de l'opération.

La quantification des biomarqueurs par la modélisation des transferts radiatifs dans le cerveau a pour objectif d'améliorer les techniques d'imagerie per-opératoire permettant au neurochirurgien de discerner les cellules tumorales des tissus cérébraux sains par des paramètres objectifs et quantitatifs. On s'intéressera en particulier aux techniques de cartographie fonctionnelle du cerveau et de guidage par fluorescence.

Cartographie fonctionnelle du cerveau : Dans un contexte de résection de tumeurs cérébrales, il est nécessaire de localiser certaines zones fonctionnelles de première importance du cerveau (motricité, langage ou zone somato-sensorielle). Cette information permet au neurochirurgien d'identifier les neurones à épargner et ceux de moindre importance qui peuvent être sacrifiés pour accéder à la tumeur. Cette cartographie fonctionnelle du cerveau peut être obtenue par imagerie optique en mesurant les variations spatio-temporelles de concentrations de biomarqueurs (hémoglobines oxygénée, désoxygénée...) [1-4]. Sous un éclairage du cerveau par une lumière blanche, ces variations se traduisent par un changement de couleur du cortex cérébral sur l'image détectée par une caméra hyperspectrale. Pour remonter du flux lumineux mesuré aux variations de concentrations de biomarqueurs, il est nécessaire de modéliser et de simuler la propagation du rayonnement dans le cerveau.

Guidage par fluorescence : Cette technique très utilisée consiste à utiliser un biomarqueur fluorescent s'accumulant dans les cellules tumorales et non dans les cellules saines. Cela permet au chirurgien de repérer plus facilement les tissus cancéreux. Le biomarqueur couramment utilisé est la molécule de protoporphyrine IX (PpIX) qui s'accumule seulement dans les cellules tumorales. Pendant l'opération, le chirurgien a la possibilité d'éclairer le cerveau du patient à l'aide d'une lumière bleue, provoquant la fluorescence de la PpIX et lui permettant de voir les tissus dans lesquels elle s'accumule, émettant une lumière rose ou rouge. Bien que l'efficacité du guidage par

fluorescence soit reconnue, il y a un risque de ne pas détecter une infiltration tumorale si la densité de cellule tumorale est trop faible. Pour compléter l'observation visuelle du chirurgien, **la spectroscopie de fluorescence** a pour objectif de quantifier des biomarqueurs comme la concentration en PpIX, en caractérisant un tissu tumoral même quand la fluorescence est faible. En effet, la complexité spectrale de la fluorescence de la PpIX est pertinente pour identifier les tissus tumoraux [5-7]. Pour quantifier ce biomarqueur à partir de mesures de spectroscopie de fluorescence, des modèles de propagation du rayonnement dans le cerveau tenant compte des hétérogénéités telles que les fluorophores agglomérés dans les cellules tumorales doivent être développés.

Simulation par la méthode de Monte-Carlo et Monte-Carlo symbolique : Pour simuler la propagation des photons dans un milieu hétérogène composé de vaisseaux sanguins et de matière grise, les méthodes Monte-Carlo font office d'outils de référence. Toutefois, la diversité des géométries pouvant être rencontrées (enfouissements et diamètres des vaisseaux) nécessite autant de simulations que de configurations physiques et rend le recours aux simulations par les méthodes de Monte-Carlo rapidement fastidieux voire impossible. Pour répondre à cette limite, les méthodes de Monte-Carlo symboliques représentent un outil prometteur. En gardant sous forme symbolique certains paramètres, ces méthodes permettent d'exprimer les flux mesurés comme des fonctions simples (polynômes) des paramètres d'intérêt [8-9]. En d'autres termes, une seule simulation - comparable en temps de calcul à un Monte-Carlo classique - permet, d'exprimer une observable sur tout un espace paramétrique. De par leurs solutions réduites mais non-biaisées, elles offrent des avantages évidents pour l'identification des paramètres d'intérêts (concentration des biomarqueurs par exemple). Ainsi, il devient possible de simuler rapidement la propagation du rayonnement dans le cerveau pour une grande diversité de configurations.

Description du sujet de thèse

Le cerveau est composé de matière grise et d'hétérogénéités de tailles diverses (vaisseaux sanguins allant de quelques μm à plusieurs millimètres de diamètres, fluorophores agglomérés dans les cellule tumorales) et constitue donc un milieu semi-transparent hétérogène complexe. Or, il a été montré dans le contexte de la cartographie fonctionnelle que l'hypothèse considérant le cerveau comme un milieu homogène équivalent peut induire des erreurs de l'ordre de 10 à 20 % sur la quantification en concentration d'hémoglobine [10]. Il est donc impératif de représenter finement toutes ces hétérogénéités.

L'objectif de la thèse sera de modéliser l'influence de paramètres comme la taille des vaisseaux sanguins, l'enfouissement, ou l'influence de la concentration en fluorophores sur les spectres mesurés de flux rétro-diffusés par le cerveau. Pour atteindre cet objectif, des travaux de modélisation et simulations seront menés au CETHIL, et des acquisitions expérimentales au laboratoire CREATIS. Les tâches suivantes seront à effectuer :

- Développement de méthodes de Monte-Carlo symbolique pour proposer des modèles de flux rétro-diffusés par le cerveau en fonction des paramètres d'intérêts tels que la taille des vaisseaux sanguins, l'enfouissement, la concentration de biomarqueurs (concentration en PpIX, hémoglobine oxygénée et désoxygénée).
- Des acquisitions expérimentales sur fantômes optiques pour valider expérimentalement les modèles proposés.
- Proposition de méthodes d'identification des concentrations en biomarqueurs, s'appuyant sur les modèles et mesures effectuées.

Références :

- [1] C. Caredda, J. Cohen, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, F. C. Schneider, T. Picart, J. Guyotat, B. Montcel, "A priori free spectral unmixing with periodic absorbance changes: application for auto-calibrated intraoperative functional brain mapping", *Biomedical Optics Express* 15(1), 387-412, 2024. doi.org/10.1364/BOE.491292
- [2] C. Caredda, E. Van Reeth, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, F. C. Schneider, T. Picart, J. Guyotat, B. Montcel, "Intraoperative identification of functional brain areas with RGB imaging using statistical parametric mapping: Simulation and clinical studies", *Neuroimage* 278, 120286, 2023. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120286
- [3] C. Caredda, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, F. C. Schneider, J. Guyotat, B. Montcel, "Intraoperative Resting-State Functional Connectivity Based on RGB Imaging", *Diagnostics* 11, 2067, 2021. doi.org/10.3390/diagnostics11112067
- [4] C. Caredda, L. Mahieu-Williame, R. Sablong, M. Sdika, L. Alston, J. Guyotat, B. Montcel, Intraoperative quantitative functional brain mapping using an RGB camera, *Neurophotonics* 6 (4), 045015, 2019. doi.org/10.1117/1.NPh.6.4.045015
- [5] B. Montcel, L. Mahieu-Williame, X. Armoiry, D. Meyronet, and J. Guyotat, "Two-peaked 5-ALA-induced PpIX fluorescence emission spectrum distinguishes glioblastomas from low grade gliomas and infiltrative component of glioblastomas," *Biomed. Opt. Express* 4, 548-558 (2013).
- [6] L. Alston, L. Mahieu-Williame, M. Hebert, P. Kantapareddy, D. Meyronet, D. Rousseau, J. Guyotat, B. Montcel, Spectral complexity of 5-ALA induced PpIX fluorescence in guided surgery: a clinical study towards the discrimination of healthy tissue and margin boundaries in high and low grade gliomas, *Biomedical Optics Express*, 10 (5), 2478-2492, 2019. doi.org/10.1364/BOE.10.002478
- [7] A. Gautheron, M. Sdika, M. Hébert, B. Montcel, "An explicit Estimated Baseline Model for Robust Estimation of Fluorophores using Multiple-Wavelength Excitation Fluorescence Spectroscopy," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 71(1), 295-306, 2024. doi.org/10.1109/TBME.2023.3299689
- [8] Y. Maanane, M. Roger, A. Delmas, M. Galtier, F. André, Symbolic Monte Carlo method applied to the identification of radiative properties of a heterogeneous material. *J. Quantitative Spectrosc. Radiat. Transf.*, Vol 249, 107019, 2020.
- [9] O. Said, M. Galtier, L. Mahieu-Williame, B. Montcel M. Roger, A Monte carlo approach for brain functional mapping, *Proceedings of the 10th International Symposium on Radiative Transfer*, 2023
- [10] Charly Carreda, *Imagerie optique spectrale : applications cliniques et précliniques*, thèse de doctorat Univ. Lyon, 2020

Contexte de travail

La thèse sera réalisée à l'interface entre les équipes « Milieux réactifs et Transferts Radiatifs » (MRTR) au Centre d'Energétique et de Thermique de Lyon (CETHIL), et «Magnetic resonance and optics: from measure to biomarker » (MAGICS) au Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (CREATIS) sur le campus La Doua-LyonTech à Villeurbanne.

Prérequis : Connaissances en transferts radiatifs, en optique et en imagerie biomédicale souhaitées.

Financement : Thèse pouvant être financée par une allocation du Ministère de la Recherche. Début de thèse prévu pour septembre ou octobre 2024.

Contacts : Envoi de CV et lettre de motivation à

- Maxime ROGER maxime.roger@insa-lyon.fr (CETHIL)
- Bruno MONTCEL bruno.montcel@univ-lyon1.fr (CREATIS)