

N°d'ordre NNT :

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

préparée au sein de
l'INSA LYON

Ecole Doctorale N° 160

**ÉLECTRONIQUE
ÉLECTROTECHNIQUE AUTOMATIQUE**

Spécialité de doctorat :

Discipline : Ingénierie pour la santé

Soutenue publiquement le 28/01/2016, par :

Frédéric Lange

**Développement d'un système de
Topographie Optique Diffuse résolu en
temps et hyperspectral pour la
détection de l'activité cérébrale
humaine**

Devant le jury composé de :

Nom, prénom	grade/qualité	établissement/entreprise	Président
Poulet, Patrick	PU – PH	Université de Picardie	Rapporteur
Wallois, Fabrice	MCU – PH	Université de Strasbourg	Rapporteur
Dinten, Jean-Marc	PU	Université de Strasbourg	Examineur
Uhring, Wilfried	Dr	CEA LETI	Examineur
Peyrin, Françoise	DR	INSA de Lyon	Directrice de thèse
Montcel, Bruno	MCU	Université Lyon	Co-directeur de thèse

Développement d'un système de Topographie Optique Diffuse résolu en temps et hyperspectral pour la détection de l'activité cérébrale humaine.

Résumé

La Tomographie Optique Diffuse (TOD) est désormais une modalité d'imagerie médicale fonctionnelle reconnue. L'une des applications les plus répandues de cette technique est celle de l'imagerie fonctionnelle cérébrale chez l'Homme. En effet, cette technique présente de nombreux avantages, notamment grâce à la richesse des contrastes optiques accessibles. Néanmoins, certains verrous subsistent et freinent le développement de son utilisation, spécialement pour des applications chez l'Homme adulte en clinique ou dans des conditions particulières comme lors du suivi de l'activité sportive. En effet, le signal optique mesuré contient des informations venant de différentes profondeurs de la tête, et donc de différents types de tissus comme la peau ou le cerveau. Or, la réponse d'intérêt étant celle du cerveau, la réponse de la peau peut dégrader l'information recherchée. Dans ce contexte, ces travaux portent sur le développement d'un nouvel instrument de TOD permettant d'acquérir les dimensions spatiale, spectrale et de temps de vol du photon de façon simultanée, et ce à haute fréquence d'acquisition. Au cours de cette thèse, l'instrument a été développé et caractérisé sur fantôme optique. Ensuite, il a été validé *in-vivo* chez l'Homme adulte, notamment en détectant l'activité du cortex préfrontal en réponse à une tâche de calcul simple. Les informations multidimensionnelles acquises par notre système ont permis d'améliorer la séparation des contributions des différents tissus (Peau/Cerveau). Elles ont également permis de différencier la signature de la réponse physiologique de ces tissus, notamment en permettant de détecter les variations de concentration en Cytochrome-c-oxydase. Parallèlement à ce développement instrumental, des simulations Monte-Carlo de la propagation de la lumière dans un modèle anatomique de tête ont été effectuées. Ces simulations ont permis de mieux comprendre la propagation de la lumière dans les tissus en fonction de la longueur d'onde et de valider la pertinence de cette approche multidimensionnelle. Les perspectives de ces travaux de thèse se dirigent vers l'utilisation de cet instrument pour le suivi de la réponse du cerveau chez l'Homme adulte lors de différentes sollicitations comme des stimulations de TDCS, ou en réponse à une activité sportive.

Abstract

The Diffuse Optical Tomography (DOT) is now a relevant tool for the functional medical imaging. One of the most widespread application of this technic is the imaging of the human brain function. Indeed, this technic has numerous advantages, especially the richness of the optical contrast accessible. Nevertheless, some drawbacks are curbing the use of the technic, especially for applications on adults in clinics or in particular environment like in the monitoring of sports activity. Indeed, the measured signal contains information coming from different depths of the head, so it contains different tissues types like skin and brain. Yet, the response of interest is the one of the brain, and the one of the skin is blurring it. In this context, this work is about the development of a new instrument of DOT capable of acquiring spatial and spectral information, as well as the arrival time of photons simultaneously and at a high acquisition speed. During the PhD thesis the instrument has been developed and characterised on optical phantoms. Then, it has been validated *in-vivo* on adults, especially by detecting the cortical activation of the prefrontal cortex, in response to a simple calculation task. Multidimensional information acquired by our system allowed us to better distinguish between superficial and deep layers. It also allowed us to distinguish between the physiological signature of those tissues, and especially to detect the variations of concentration in Cytochrom-c-oxydase. Concurrently to this experimental work, Monte-Carlo simulation of light propagation in a model off a human head has been done. Those simulations allowed us to better understand the light propagation in tissues as function as their wavelength, and to validate the relevance of our multidimensional approach. Perspectives of this work is to use the developed instrument to monitor the brain's response of the Human adult to several sollicitations like tDCS stimulation, or sports activity.

Table des matières

Introduction	7
Introduction générale	8
1 Cerveau et Imagerie	12
1.1 Anatomie cérébrale	13
1.1.1 Anatomie de la tête	13
1.1.2 Architecture macroscopique cérébrale	16
1.1.3 Architecture microscopique cérébrale	17
1.2 Physiologie cérébrale	20
1.3 Bases physiques des techniques d'imagerie cérébrale et applications	22
2 Imagerie optique diffuse	27
2.1 Introduction à l'optique diffuse	28
2.2 Propriétés optiques des tissus	30
2.2.1 L'absorption	30
2.2.2 La diffusion	33
2.3 Modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus	37
2.3.1 L'équation du transfert radiatif	37
2.3.2 Approximation de la diffusion	39
2.3.3 Reconstruction topographique tomographique	41
2.4 Le contraste optique de l'imagerie fonctionnelle cérébrale	45
2.4.1 La réponse hémodynamique	45
2.4.2 La réponse métabolique	47
2.4.3 La réponse neuronale	48
2.5 Bases instrumentales	49
2.6 Approche innovante des travaux de thèse	56
Travaux effectués	58
3 Instrumentation	59
3.1 Justification des choix instrumentaux	60
3.2 Partie Source	63
3.2.1 Laser	63
3.2.2 Filtrage	63
3.2.3 Assemblage de l'étage source	65
3.3 Partie de détection	65
3.3.1 Objectif	66
3.3.2 Spectromètre	66
3.3.3 Caméra ICCD	67
3.3.4 Assemblage de l'étage de détection	69
3.3.5 Circuit de synchronisation Laser/Caméra	71
3.4 Interface Homme/Machine	72
3.4.1 Optodes	73

3.4.2	Casque	74
3.5	Intégration du système	75
3.5.1	Assemblage	76
3.5.2	Pilotage informatique	76
3.6	Acquisition des données	78
3.6.1	Données en mode "Statique"	78
3.6.2	Données en mode "Dynamique" ou "Fonctionnel"	79
4	Caractérisation et validation du système	83
4.1	Caractérisation de la réponse impulsionnelle du système	84
4.2	Caractérisation de la stabilité du système	86
4.2.1	Stabilité de la source	86
4.2.2	Stabilité du système de détection	87
4.3	Validation du système sur fantôme	89
4.3.1	Reproductibilité de la mesure	89
4.3.2	Validation de la détection d'un changement d'absorption	91
5	Validation <i>in-vivo</i> du système	93
5.1	Protocoles d'imagerie fonctionnelle	94
5.2	Traitements des données d'imagerie fonctionnelle	95
5.3	Résultats de l'imagerie fonctionnelle	96
5.4	Pistes d'améliorations de la précision de la détection de l'activité cérébrale	103
6	Simulations	107
6.1	Intérêt de la simulation	108
6.2	Simulation d'une activation cérébrale	108
6.3	Simulation de la propagation de la lumière dans les tissus	109
6.3.1	Modèle anatomique utilisé	110
6.3.2	Propriétés optiques des tissus utilisés	111
6.3.3	Résultats	114
	Perspectives et conclusion	118
7	Perspectives	119
7.1	Perspectives de ces travaux	120
7.1.1	Amélioration de la séparation des tissus	120
7.1.2	Détection du contraste EROS	122
7.1.3	Futures applications du système	122
7.2	Perspectives de la NIRS	125
	Conclusions	127
	Annexe	129
	Bibliographie	131

Table des figures

1.1	Différentes structures de la tête.	14
1.2	Différentes structures de la peau.	15
1.3	Localisation de la matière blanche et de la matière grise.	17
1.4	Représentation de la parcellisation lobaire du cerveau	17
1.5	Description anatomique du neurone.	18
1.6	Représentation des astrocytes, des oligodendrocytes, et des vaisseaux sanguins	19
1.7	Dynamiques temporelles des réponses neuronale et vasculaire	22
1.8	Principe physiologique des différentes techniques.	24
1.9	Photographie de l'instrumentation des différentes techniques d'imagerie cérébrale	26
2.1	Illustration de la diffusion optique	28
2.2	Illustration de la section efficace d'absorption.	31
2.3	Coefficient d'absorption des différents chromophores présents dans les tissus biologiques	31
2.4	Illustration de la section efficace de diffusion.	35
2.5	Illustration du libre parcours moyen	36
2.6	Illustration de la dépendance spectrale du coefficient de diffusion réduit dans les tissus	36
2.7	Illustration graphique de l'ETR	38
2.8	Réponse hémodynamique typique	46
2.9	Déplacement de l'axone au passage du PA	48
2.10	Comparaison du signal EROS et des potentiels évoqués	49
2.11	Schéma des trois différentes techniques de NIRS	50
2.12	Variation du flux sanguin au niveau de la peau du front	52
3.1	Schéma du système	62
3.2	Filtrage spectral	64
3.3	Photographie du filtre réalisé	65
3.4	Schéma de principe d'un spectromètre imageur.	66
3.5	Réponse spectrale de la photocathode. Données constructeur.	67
3.6	Schéma des composants de la caméra ICCD.	68
3.7	Schéma des deux conditions possibles pour l'obturateur	69
3.8	Image du spectre de la lampe de calibration HgAr. L'axe horizontal correspond à l'axe spectral.	70
3.9	Système de détection	71
3.10	Schéma du circuit électronique de synchronisation	72
3.11	Connecteur (a) Dessin technique d'un connecteur. (b) Photographie d'un connecteur	74
3.12	Photographie des deux composants à réticulation rapide (à gauche), des moules réalisés (à droite), et du casque mis en place sur la tête d'un sujet, et portant les optodes réalisées (en bas).	75
3.13	Photographie du système assemblé	76
3.14	Représentation schématique de la séquence d'acquisition en Statique.	79
3.15	Illustration d'une TPSF hyperspectrale typique entre 600 et 900 nm. Cette TPSF a été acquise sur le front d'un volontaire sain avec une distance source/détecteur de 2 cm.	80

3.16	Représentation schématique de la séquence d'acquisition en mode dynamique suivant la stratégie 1.	81
3.17	Représentation schématique de la séquence d'acquisition en mode dynamique suivant la stratégie 2.	82
3.18	TPSF à 800 nm pour un faisceau HD	82
4.1	Réponse Impulsionnelle du Système typique avec une échelle d'intensité linéaire.	84
4.2	Sensibilité spectrale de la réponse impulsionnelle.	85
4.3	Stabilité de la puissance du laser.	86
4.4	Stabilité spectrale du laser	87
4.5	Stabilité de la caméra	88
4.6	Paramètres principaux de la RIS en fonction du temps. (haut) FWHM (bas) Temps moyen d'arrivée des photons	89
4.7	Exemple d'ajustement de la RIS au modèle analytique	90
4.8	Propriétés optiques retrouvées pour le fantôme solide	91
4.9	Propriétés optiques retrouvées pour les deux fantômes liquides	92
5.1	Contraste pour une optode	97
5.2	Rapport contraste à bruit et contraste en fonction du temps d'arrivée des photons	98
5.3	Contraste hémodynamique retrouvé pour les photons de temps court et les photons de temps long.	99
5.4	Contraste hémodynamique retrouvé pour un signal équivalent à une acquisition en CW.	99
5.5	Contraste hémodynamique retrouvé pour les portes 3 et 4 considérées comme des temps longs. On peut voir que les patterns d'activation sont inversés pour ces deux portes.	101
5.6	Résultats de l'estimation des variations de concentration en $[HB]$, $[HBO_2]$ et $[CCO]$ pour les photons de temps court et les photons de temps long pour l'optode 3	102
5.7	Résultats des ajustements numériques. (a) Exemple de l'ajustement pour deux portes pour des photons de temps court (porte 3) et long (porte 5). (b) Résultat des ajustements pour toutes les portes	105
5.8	Spectres de références des tissus.	106
6.1	Vue en coupe du maillage 3D utilisé pour les simulations	111
6.2	Propriétés optiques utilisées	112
6.3	Différences d'absorption dans la matière grise activée	113
6.4	Diagramme résumant les principales étapes de ces simulations	113
6.5	Position des optodes de source (croix rouge) et de détection (croix bleue) par rapport à la zone d'activation (en rouge)	114
6.6	Dynamique temporelle du signal au repos et du contraste pour un détecteur situé à 2 cm de la source	115
6.7	Illustration de la sensibilité des photons à chaque tissu en fonction de leurs temps d'arrivée	115
6.8	Illustration des spectres simulés pour des photons de temps court et des photons de temps long	116
7.1	Comparaison entre l'absorbance des tissus mesurée et le trajet des photons dans les tissus simulé.	121
7.2	Montage utilisé pour le suivi de l'effet de la tDCS	123
7.3	Premiers résultats de suivi de l'effet de la tDCS	124

Liste des Abréviations

ATP	Adénosine TriPhosphate
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CCO	Cytochrome-c-Oxydase
CW	Continuous Wave
CMRO₂	Cerebral Metabolic Rate of Oxygene
CMRO_{glu}	Cerebral Metabolic Rate of Glucose
DOT	Diffuse Optical Tomography
DPF	Differential Pathlength Factor
DSCr	Débit Sanguin Cérébral Régional
ED	Équation de Diffusion
EEG	ÉlectroEncéphaloGraphie
EROS	Event Related Optical Signal
ETR	Equation du Transfert Radiatif
FBO	Filtre Bloqueur d'Ordre
FD	Frequency Domain
HB	Désoxyhémoglobine
HBO₂	Oxyhémoglobine
HBT	Hémoglobine totale
HD	Hardware Delay
HD-DOT	Hight-Density Diffuse Optical Tomography
ICCD	Intensified Coupled Charged Device
IOD	Imagerie Optique Diffuse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MCP	Multi-Channel Plate
MEG	MagnétoEncéphaloGraphie
NIRS	Near Infrared Spectroscopy (Spectroscopy Proche Infrarouge)
PA	Potentiel d'Action
PMT	Photon Multiplier Tube
TEP	Tomographie par Émission de Positon
RCB	Rapport Contraste à Bruit
RIS	Réponse Impulsionnelle du Système
RSB	Rapport Signal à Bruit
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation
TCSPC	Time Correlated Single Photon Count
TR	Temps Résolu
VSCr	Volume Sanguin Cérébral régional

Introduction

" How the brain works and gives rise to our mental and intellectual lives will be the most exciting and challenging area of science in the 21 st century. "

Francis COLLINS directeur du
NIH, 4 juin 2014

Introduction générale

La compréhension de l'esprit humain et de l'activité mentale a de tout temps fasciné les Hommes, et l'étude du cerveau est de plus en plus au coeur des recherches actuelles. On sait désormais que le cerveau est l'organe qui génère et contrôle les pensées humaines, mais cet organe n'a pas toujours été considéré comme étant le siège de la pensée. En effet, au fil des siècles différentes théories débattent de la localisation de ce siège ; de l'hypothèse cardio centriste d'Aristote (384-322 av. J.-C), qui prêtait au coeur le rôle central dans la génération de la pensée, à celle d'Hérophile (vers 300 av. J.-C), qui proposait que les fonctions supérieures soient localisées dans les ventricules cérébraux. Une autre théorie bien connue est celle du "dualisme" de Descartes (1596-1660) qui dissociait l'âme, partie immatérielle, du corps ; avec néanmoins un lien entre ces deux entités, la glande pinéale, une structure bien particulière du centre du cerveau.

L'évolution de ces différentes théories depuis celle d'Aristote jusqu'à la compréhension actuelle du cerveau, a pu se faire grâce au développement de la dissection, d'abord chez l'animal puis chez l'homme, et surtout grâce aux avancées technologiques. Le microscope par exemple, a permis à Malpoghi(1627-1694), qui critiquait la théorie de Descartes, d'observer que la substance blanche du cerveau était formée de fibres qui prennent essence dans la substance grise. Cette découverte et surtout le fait de regarder plus précisément l'anatomie cérébrale confère à Malpoghi un rôle de précurseur dans le mouvement appelé "réductionnisme". Cette démarche visait à mettre en exergue l'organisation et le fonctionnement du cerveau, et non plus d'essayer de trouver le siège précis de la pensée. Cette technique connaîtra un essor considérable au XIX^e siècle, là encore, grâce aux avancées dans le domaine de la microscopie et de la coloration. Ces avancées permettront notamment à Golgi (1843-1926) et Ramon y Cajal (1852-1934) de décrocher en 1906 le prix Nobel de Physiologie et de Médecine qui aboutira sur la théorie du neurone. Celle-ci faisant du neurone l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux. Au XIX^{ème} siècle cette théorie sera renforcée par la découverte des synapses et des neurotransmetteurs, et par la mise au point de techniques permettant d'étudier les propriétés électriques des neurones. Toutes ces avancées ont posé les bases des connaissances actuelles en neurosciences [[Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002](#)].

Parallèlement à cette approche du réductionnisme, l'étude macroscopique du cerveau et du siège des fonctions cognitives va se développer grâce, encore une fois, à la dissection. Sténon (1638-1686), Vick d'Azur (1748-1794) et Luis Rolando (1773-1831) ont établi une nomenclature des structures de la substance blanche et de la

substance grise. Ces travaux ont été indispensables afin d'étudier et relier la fonction à la zone structurale. Dans le même temps, l'approche anatomoclinique, définie par Charcot (1825-1893) comme étant « l'étude soigneuse des symptômes associés à la constatation du siège anatomique des lésions après la mort. », a permis de faire les premiers liens entre structure et fonction. Grâce à cette technique, Broca (1824-1880) est reconnu comme étant le premier à avoir fourni une preuve scientifique de la localisation d'une fonction mentale, plus particulièrement liée au langage.¹

Toutes ces avancées dans la compréhension du cerveau étaient néanmoins basées sur des études *post-mortem* ou *in vitro*. La fin du XXe siècle marqua l'avènement des possibilités offertes par l'imagerie de suivre l'activité cérébrale, et de la relier aux structures cérébrales de manière *non invasive*. Ceci a permis l'étude du fonctionnement cérébral *in situ* et surtout, l'étude des sujets sains, pour comprendre le fonctionnement normal du cerveau. En effet, l'électroencéphalographie (EEG) a pris son essor au début du XX^{ème} siècle, après les premiers travaux en 1875 de Richard Caton (1842-1926). Ce neurophysiologiste anglais a été le premier à mesurer l'activité électrique du cortex cérébral en plaçant une électrode à la surface du cerveau d'animaux craniotomisés. Mais c'est en 1924 qu'Hans Berger, fut le premier à amplifier les signaux électriques venus du cerveau et à parvenir à décrire les tracés caractéristiques des ondes cérébrales. L'autre technique permettant de recueillir l'activité électrique du neurone s'appelle la magnétoencéphalographie (MEG). Cette dernière fut développée plus tardivement, dans les années 1970, car les signaux recueillis en MEG sont bien plus faibles que ceux de l'EEG. Cette technique a donc dû attendre de pouvoir profiter de développements technologiques notamment dans le domaine des supraconducteurs. Il faut noter que ces deux techniques ne sont véritablement devenus un outil de recherche en neurosciences qu'à partir des années 1980, grâce aux développements de l'informatique. La seconde moitié du XX^{ème} siècle a été marquée par l'émergence de techniques permettant l'étude du cerveau fonctionnel avec une plus grande résolution spatiale. Ainsi la Tomographie par Émission de Positron (TEP) a été mise au point dans les années 1970 et a occupé une place prépondérante dans l'étude des fonctions cognitives au cours des décennies 1980-1990. Cette imagerie a été ensuite supplantée par l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), qui permet une étude plus sûre sans injection de radiotracer, base de l'imagerie TEP. Ces deux techniques sont caractérisées par une meilleure résolution spatiale, et par une résolution temporelle bien moindre que celle de l'EEG et de la MEG. En effet, l'IRMf et la TEP ne suivent pas l'activité du neurone elle-même, mais les réponses hémodynamique et métabolique dues à l'activation cérébrale. Les principes physiques de ces différentes modalités ainsi que leurs liens avec la physiologie seront plus détaillés dans le chapitre suivant.

Les technologies actuelles permettent d'avoir une localisation spatiale et temporelle très précise de l'activité cérébrale. Ces possibilités offrent de nouveaux horizons à la recherche en neurosciences et aux avancées cliniques. En effet, grâce aux techniques de neuroimagerie, on a pu mieux cerner des troubles cérébraux et différen-

1. Pour des informations plus détaillées sur l'histoire des neurosciences, le lecteur intéressé pourra se référer à [Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002]

cier par exemple un vieillissement normal d'un vieillissement pathologique [Frisoni et al., 2010]. La lutte contre la maladie d'Alzheimer est notamment devenue un enjeu majeur de la société, et préoccupe non seulement les chercheurs, mais aussi la population en générale. On est donc passé en 50 ans du traditionnel "Il perd la tête docteur, c'est l'âge." à "Docteur, est-ce la maladie d'Alzheimer?". Ces préoccupations ainsi que les possibilités technologiques actuelles ont permis à de grands projets de recherche de voir le jour. Récemment, on a pu voir l'émergence de deux grands projets de recherche internationaux, le "Human Brain Project" en Europe [HumanBrainProject, 2013], et le "Brain INITIATIVE" aux États-Unis [BrainInitiative, 2013]. Ces grands projets se basent notamment sur l'imagerie anatomique et fonctionnelle pour développer des modèles numériques du cerveau, et marquent bien l'intérêt de développer de nouvelles techniques d'imagerie. Ils visent ainsi à mieux comprendre le cerveau afin, notamment, de trouver des réponses aux troubles du cerveau. Ces grands projets ainsi que ces enjeux médicaux mettent les recherches en neurosciences en avant en ce début de XXI^{ème} siècle. Ainsi lors du discours d'ouverture du projet BRAIN INITIATIVE du 4 juin 2014, Francis COLLINS, le directeur du National Institute of Health (NIH) a déclaré "How the brain works and gives rise to our mental and intellectual lives will be the most exciting and challenging area of science in the 21 st century".

Cette thèse se place donc dans le cadre de l'imagerie des fonctions cérébrales chez l'Homme. L'objectif était de développer un nouvel instrument d'imagerie optique pour ce type d'imagerie. En effet ces dernières années, bien que l'IRMf soit devenue le standard de l'imagerie fonctionnelle cérébrale, l'imagerie optique s'est fortement développée. Cette technique est appelée fNIRS ou NIRS pour *functionnal Near-Infrared Spectroscopy* (spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle en français). Le principe de base pouvant se résumer au fait que les différentes zones du cerveau changent de couleur lorsqu'elles s'activent. Ainsi, en envoyant un rayonnement lumineux proche infrarouge à travers la tête et en captant la lumière qui parvient à en ressortir, on peut remonter aux informations physiologiques grâce aux variations d'intensité lumineuse détectées. La mise en place de systèmes basés sur ce principe de base très simple se confronte néanmoins à des difficultés pratiques non négligeables. Par exemple, lors d'une activation cérébrale, le cerveau change de couleur, mais la peau aussi. Ainsi, la lumière devant traverser la peau pour pouvoir atteindre le cerveau, les variations de l'intensité lumineuse contiennent des informations sur ces deux structures. Cette technique encore marginale il y a quelques années devient de plus en plus utilisée en recherche. On peut prendre comme témoin de cet intérêt grandissant le nombre de publications sur la NIRS qui double tous les 3.5 ans depuis les premiers papiers au début des années 1990, et atteignant plus de 200 papiers par an en 2012 [Boas et al., 2014]. On peut également noter le succès de la conférence biennale fnirs, qui a pris naissance en 2010 à Boston, et qui a recensé lors de la dernière édition en octobre 2014 à Montréal plus de 300 participants [Lesage,]. Enfin, on peut également noter le nouveau journal *Neurophotonics* qui est à l'interface entre les neurosciences et la photonique, et qui marque la reconnaissance que le développement de nouvelles méthodes optiques permet des avancées remarquables dans le domaine des neurosciences [Neurophotonics, 2014].

Dans ce cadre des techniques de NIRS, l'objectif de cette thèse est de développer un nouvel instrument capable d'exploiter la richesse du contraste optique, et ce tout en améliorant la localisation spatiale des différentes variations. Le manuscrit s'organise de la façon suivante :

Une première partie introductive constituera un rappel théorique indispensable à la compréhension de ces travaux. Ainsi le chapitre 1 sera consacré aux bases de l'anatomie et de la physiologie cérébrale. Ensuite ces bases physiologiques permettront d'expliquer les différents principes physiques des techniques d'imagerie fonctionnelle évoquées dans cette introduction. Cette description rapide des principes physiques des méthodes d'imageries permettra de les comparer du point de vue applicatif, en notant les forces et les faiblesses de chaque type d'imagerie. Enfin, nous mettrons ces différentes techniques en regard de la technique NIRS. Le chapitre 2 constituera ensuite une introduction plus spécifique à l'imagerie optique diffuse et à la NIRS en expliquant son principe physique, et les méthodes mathématiques et instrumentales qui permettent de mettre en oeuvre ce type d'imagerie.

Dans une deuxième partie, le travail à proprement réalisé sera énoncé en commençant d'abord en chapitre 3 par la description du système développé, en détaillant d'abord nos choix instrumentaux, puis chaque élément du système, de la source laser à la caméra ICCD. Nous décrirons également les étapes de l'assemblage du système et le principe d'acquisition des données. Ensuite, les chapitres 4 et 5 permettront d'exposer la caractérisation et la validation de l'instrument. Le chapitre 4 montrera les résultats de caractérisation du système, avec notamment la description de la stabilité de notre système dans le temps. D'autre part, nous décrirons la conception des fantômes optiques utilisés pendant cette thèse, et décrirons leurs caractérisations optiques. Le chapitre 5 montrera notre validation *in-vivo*, en décrivant les protocoles mis en place et l'obtention des cartes d'activation cérébrale. Enfin, le chapitre 6 sera consacré à la description des simulations de la mesure de l'activité cérébrale effectuées durant cette thèse. Ce chapitre permettra de décrire le cadre de ces simulations, ainsi que les modèles physiologiques, anatomique, et de propagation de la lumière dans les tissus que nous avons utilisés. Nous décrirons ensuite les résultats de ces simulations, qui nous ont permis de mieux comprendre nos résultats expérimentaux.

La dernière partie permettra de présenter nos perspectives et de conclure. Dans un premier temps, nous nous attacherons aux perspectives de nos développements, avec les possibilités offertes par notre système et la naissance de nouvelles collaborations, ce qui nous permettra d'aborder le champ applicatif. Enfin, nous ouvrirons sur l'avenir plus général de la NIRS, avec les tout derniers développements à la fois méthodologiques et instrumentaux qui permettront à l'imagerie optique des fonctions cérébrales d'impacter significativement l'activité clinique.

Cerveau et Imagerie

Afin de bien définir le contexte des travaux présentés dans cette thèse, ce chapitre a pour but d'introduire l'imagerie fonctionnelle cérébrale *in-vivo* actuel. Pour cela, les bases indispensables de l'anatomie et de la physiologie cérébrale seront rappelées ici. Ensuite, un rapide tour d'horizon des différentes modalités d'imagerie fonctionnelle cérébrale sera mené, en rappelant leurs principes physiques ainsi que leurs avantages et inconvénients, et en les comparant à l'imagerie optique.

Sommaire

1.1 Anatomie cérébrale	13
1.1.1 Anatomie de la tête	13
1.1.2 Architecture macroscopique cérébrale	16
1.1.3 Architecture microscopique cérébrale	17
1.2 Physiologie cérébrale	20
1.3 Bases physiques des techniques d'imagerie cérébrale et applications	22

1.1 Anatomie cérébrale

L'objectif principal de ce travail de thèse étant de mettre au point un instrument optique permettant la détection de l'activité cérébrale humaine, il est indispensable d'avoir les bases de la neuro-anatomie. En effet, bien que la modalité optique ne permette pas une imagerie anatomique précise, nous y reviendrons dans le chapitre 2, l'imagerie fonctionnelle cérébrale fournit des cartes des régions mises en jeu en se référant systématiquement à leurs données structurelles, tout comme l'anatomoclinique lie la lésion anatomique au déficit fonctionnel. Ainsi ces bases neuro-anatomiques seront rappelées ici. Il faut noter que cette description anatomique peut se faire suivant plusieurs échelles allant du microscopique au macroscopique. Dans le cadre de l'imagerie optique fonctionnelle cérébrale non invasive, nous nous intéressons à des échelles allant du mésoscopique au macroscopique. Néanmoins, la description des structures cellulaires élémentaires du système nerveux est indispensable à la bonne compréhension de la physiologie cérébrale, qui sera développée par la suite. C'est pourquoi après avoir décrit l'architecture macroscopique du cerveau, nous décrirons ces structures élémentaires afin de bien comprendre la physiologie.

Avant de commencer la description des tissus cérébraux, nous commencerons par un rapide rappel de l'anatomie de la tête dans son ensemble.

1.1.1 Anatomie de la tête

Cette partie vise donc à décrire rapidement l'anatomie de la tête en général. En effet bien que l'organe d'intérêt soit le cerveau, la description des structures extra-cérébrales sera utile pour aborder la NIRS. Dans le cadre de cette technique non invasive, qui sera décrite en détail dans le chapitre 2, la lumière doit traverser les différentes couches de tissus de la tête afin de pouvoir sonder le cerveau. Ainsi l'imagerie optique est sensible aux structures non cérébrales qui influencent également le signal mesuré. Nous décrivons donc ici ces différentes structures non corticales.

La tête peut être assimilée à une succession de couches de différents types de tissus, arrangées de façon concentrique. Bien que toutes ces structures soient complexes, on peut distinguer trois principales couches homogènes protégeant le cerveau : la peau, le crâne et les méninges. En effet, bien que ces couches ne soient pas strictement homogènes du point de vue de leurs structures internes, on peut les considérer comme homogènes du point de vue optique. Comme évoqué plus haut, l'imagerie optique n'étant sensible qu'aux échelles allant du mésoscopique au macroscopique, il serait illusoire de considérer chaque structure au niveau microscopique. Nous décrivons donc ici ces trois grandes structures, qui ont une influence sur le signal optique, et qui seront prise en compte dans nos modèles et simulations. Avant cela, nous décrivons rapidement les cheveux, qui ne seront pas considérés dans nos modèles, mais qui auront une importance du point de vue expérimental.

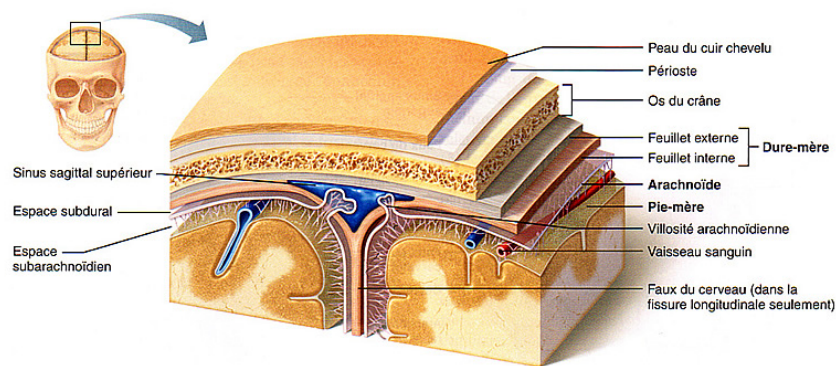


FIGURE 1.1 – Différentes structures de la tête. Extrait de <http://www.corpshumain.ca/Cerveau3.php>.

Cheveux

Les cheveux constituent les structures les plus externes de la tête. Il est important de les considérer dans le cadre de la NIRS car ils constituent le premier obstacle à la pénétration de la lumière dans la tête. En effet, les cheveux sont constitués en partie de mélanine, pigment biologique responsable de la couleur des cheveux et de la peau, voir la section 2.2.1. La forte absorption des cheveux ainsi que leurs nombres élevés représentent une des difficultés expérimentales les plus importantes en NIRS, imposant le développement de stratégies pour passer au travers de ces cheveux. Nous y reviendrons en section 2.6.

Peau

La peau est le plus grand organe du corps humain. Elle est divisée en 3 couches, présentées en figures 1.2 : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme.

La couche la plus externe de la peau est appelée l'épiderme. Son épaisseur est d'environ 60 μm . Cette couche est constituée à environ 90 % de kératinocytes, qui synthétisent la kératine, une protéine fibreuse qui donne à la peau ses propriétés imperméable et protectrice. L'épiderme accueille aussi les mélanocytes, qui synthétisent la mélanine. Ce pigment sera donc pris en compte dans nos modèles. La deuxième couche de la peau s'appelle le derme et est un tissu conjonctif qui assure à la peau sa résistance. Enfin, la dernière couche de la peau s'appelle l'hypoderme qui est un tissu graisseux vascularisé. Il sert de protection thermique et mécanique. La forte concentration en lipides et en vaisseaux sanguins de cette couche aura également un rôle important dans l'absorption de la lumière. Nous y reviendrons dans le chapitre 2. L'épaisseur totale de ces deux dernières couches varie de 1 à 2 mm. Il faut noter que nous considérerons la peau dans son ensemble dans nos modèles et ne ferons pas de distinction entre ces trois couches. Néanmoins, on peut noter qu'il est possible de raffiner le modèle en distinguant les couches du derme et de l'épiderme pour améliorer la qualité du modèle [Jacques et al., 2010]. De plus, la peau jouera un rôle essentiel lors de la détection de l'activité cérébrale, avec une réponse qui lui est propre, nous y reviendrons également dans le chapitre 2.

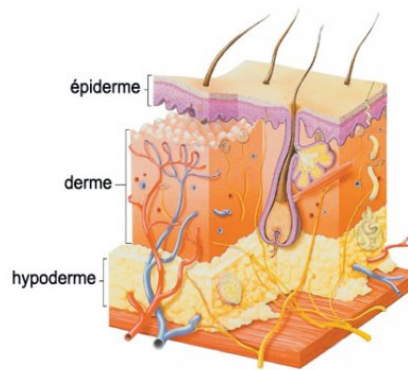


FIGURE 1.2 – Différentes structures de la peau. Extrait de <http://jeminstruis.blogspot.fr/2012/07/le-système-tegumentaire-ou-la-peau.html>.

Boite crânienne

La boite crânienne est une structure osseuse qui protège et maintient les tissus cérébraux. C'est un élément diffusant qui sera pris en compte dans notre modèle. On peut également noter que contrairement à la peau, cette structure n'a pas de réponse particulière lors d'une activation cérébrale.

Les méninges

Les méninges sont les membranes qui enveloppent le système nerveux central (i.e. encéphale + moelle épinière), la partie intracrânienne des nerfs crâniens, ainsi que les racines des nerfs spinaux. Elles se subdivisent en trois sous-parties : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie mère. Ces trois tissus sont structurellement très différents.

La couche la plus extérieure au cerveau est la dure-mère ou parenchyme. C'est une membrane fibreuse qui adhère à la face interne de la boite crânienne. La couche intermédiaire se nomme arachnoïde du fait de sa ressemblance avec une toile d'araignée. C'est une structure non vascularisée qui est maintenue contre la pie-mère, la dernière couche des méninges, par pression du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR). La pie mère est quant à elle une fine lame de tissu conjonctif très vascularisé qui enveloppe la surface externe de la matière grise. En effet contrairement aux deux précédentes couches qui épousent la forme de la boite crânienne, la face interne de la pie-mère épouse tous les reliefs, sillons, scissures, circonvolutions du cortex cérébral. Ces deux dernières couches sont reliées entre elles par de nombreux trabécules arachnoïdiens. L'espace subarachnoïdien entre ces deux membranes contient le LCR. Ce liquide est constitué à 99% d'eau et a principalement un rôle de tampon entre le cerveau et le parenchyme. Il sert également de régulateur de volume encéphalique et dans une moindre mesure aux échanges nutritifs, même si ce rôle est principalement réalisé par le sang, nous y reviendrons dans la prochaine section. Comme pour la peau, nous ne ferons pas de distinction entre les différentes structures constituant les méninges, nous approximerons cet espace à une cavité remplie de LCR.

1.1.2 Architecture macroscopique cérébrale

Après avoir décrit les structures enveloppant le cerveau, nous pouvons maintenant nous intéresser aux tissus d'intérêts. Ici nous rappelons l'architecture macroscopique de l'encéphale à proprement parler.

L'encéphale est constitué de trois parties. Le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. Le tronc cérébral et le cervelet sont deux structures situées dans la partie ventrale de l'encéphale, avec le tronc cérébral au centre et le cervelet étant positionné dans la partie caudale, comme on peut le voir en figure 1.4. Le tronc cérébral intervient principalement dans le contrôle des fonctions vitales comme ceux des rythmes cardiaque et respiratoire. Il commande également les mouvements réflexes. Le cervelet quand a lui joue principalement un rôle dans le contrôle du mouvement. Il a aussi été montré plus récemment que le cervelet jouait également un rôle dans des tâches comme le langage ou l'attention [Strick et al., 2009]. Néanmoins, ces deux structures étant situées en profondeur dans le cerveau elles ne sont pas ou très difficilement accessibles par la NIRS. Nous ne développerons donc pas plus ces deux structures et nous concentrerons sur le cerveau.

Les subdivisions de base du cerveau sont ses deux hémisphères, séparées par la scissure interhémisphérique. À la surface de ces deux hémisphères, on trouve les corps cellulaires des neurones, là où est traitée l'information, qui constitue la matière grise appelée cortex cérébral. Sous le cortex se trouve la matière blanche, qui contient la partie axonale des neurones et permet de transmettre l'information entre les différentes aires cérébrales. Les deux hémisphères sont reliés par une large commissure de fibres blanches appelée le corps calleux. Le cerveau peut donc être vu comme une structure composée de deux couches, la première étant la matière grise, et la seconde matière blanche, comme indiqué en 1.3. Il faut néanmoins noter qu'il existe de la matière grise n'appartenant pas au cortex au centre du cerveau. Ce sont les noyaux gris centraux. Comme pour le cervelet et le tronc cérébral, nous ne détaillerons pas ces structures, inaccessibles à l'imagerie optique. En revanche le cortex étant l'endroit principal de l'intégration, et la structure d'intérêt lors de l'exploration fonctionnelle cérébrale par voie optique, nous détaillerons ici un peu plus son anatomie.

La surface corticale est constituée de replis appelés gyrus (ou gyri) séparés par des creux appelés des sillons, scissures, sulcus ou fissures remplies de LCR. Ces sillons et gyri servent de repère anatomique afin de distinguer les différentes régions cérébrales. En effet chaque hémisphère peut être subdivisé en six lobes. Les quatre principaux, situés dans le cortex cérébral, portent un nom qui dérive de l'os du crâne qui les recouvre. Il s'agit du lobe frontal, occipital, temporal et pariétal. Ils sont visibles sur la figure 1.4. Les deux autres lobes sont les lobes limbique et insulaire. Ceux-ci étant situés en profondeur, ils ne sont pas accessibles à l'imagerie optique.

Chaque lobe peut être associé à un rôle distinct : le lobe occipital traitant principalement les stimuli visuels, le lobe temporal les stimuli auditifs, le lobe pariétal

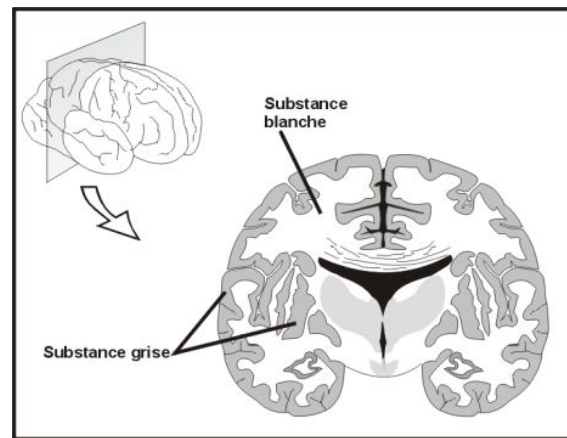


FIGURE 1.3 – Localisation de la matière blanche et de la matière grise. Extrait de <http://tpelyceeledouxintelligence.e-monsite.com/pages/content/ii-les-mecanismes-de-l-intelligence/presentation-generale-du-cerveau.html>.

servant principalement à l'intégration multimodale et le lobe frontal étant celui des fonctions exécutives et des aires motrices. Les lobes limbique et insulaire servant principalement dans les aspects émotionnels et comportementaux [Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002]. Il faut noter que cette description rapide n'est en rien exhaustive, mais reflète les grandes fonctions de chaque lobe.

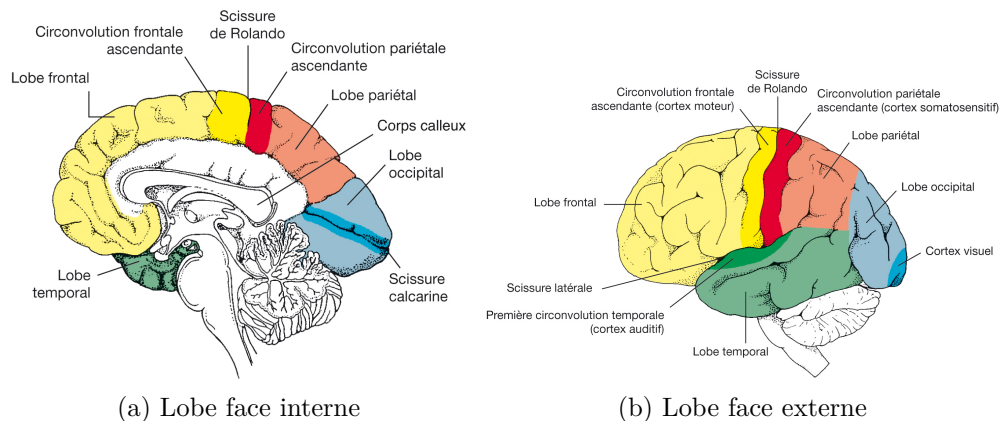


FIGURE 1.4 – Représentation de la parcellisation lobaire du cerveau. Extrait de [J-F. Vibert, A. Sebillé, M-C. Lavallard-Rousseau, F. Boureau, 2011].

1.1.3 Architecture microscopique cérébrale

Comme rappelé dans l'introduction de ce chapitre, la description de l'anatomie microscopique est une étape indispensable à la bonne compréhension des processus physiologiques à la base des contrastes détectés en imagerie. Cela permettra aussi une meilleure compréhension de la propagation de lumière dans les tissus.

Le cerveau humain contient environ 300 milliards de cellules. Ces cellules se répartissent en deux catégories : les cellules nerveuses, ou neurones, et les cellules gliales. Ces deux types de cellules sont interconnectées et participent à la génération et au traitement de l'information, le neurone étant l'élément de base de communication et les cellules gliales étant leurs soutiens indispensables. Ici nous décrivons l'anatomie et le rôle de ces structures.

Le neurone

Nous avons vu dans l'introduction que les neurosciences modernes prenaient comme unité de base le neurone. Ce neurone possède une membrane polarisée lui permettant de transmettre une impulsion électrique, appelée potentiel d'action (PA), qui véhicule l'information. Il existe une grande diversité de forme et de taille pour les neurones, mais ils possèdent tous la même structure et propagent l'information de la même façon. Ils sont constitués d'un corps cellulaire, ou soma, de dendrites et d'un axone. Ils sont dotés d'une partie réceptrice, la membrane du corps cellulaire et des dendrites, et d'une partie émettrice, l'axone, dont la membrane excitable est capable de conduire le potentiel d'action. À l'extrémité de l'axone, une synapse permet de transmettre l'information au prochain neurone via des neurotransmetteurs [Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002]. Les différentes parties anatomiques du neurone sont illustrées en figure 1.5.

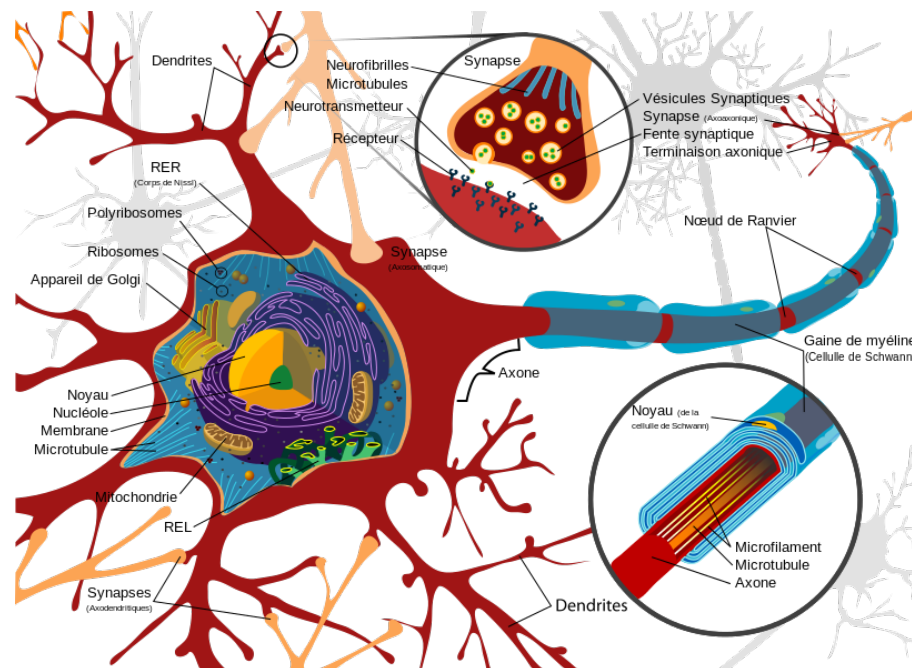
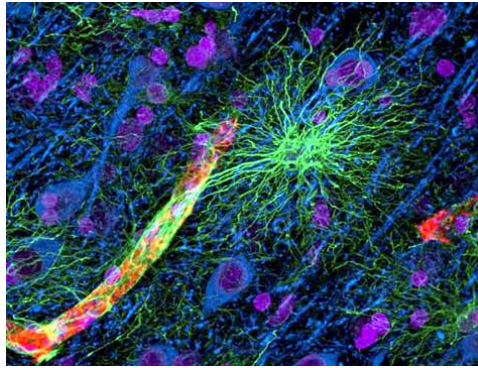


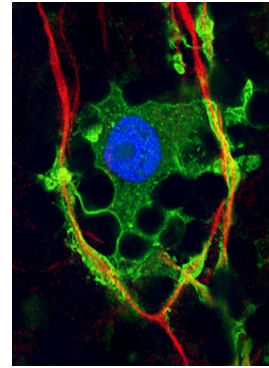
FIGURE 1.5 – Description anatomique du neurone. Extrait de <https://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone>.

Les cellules gliales

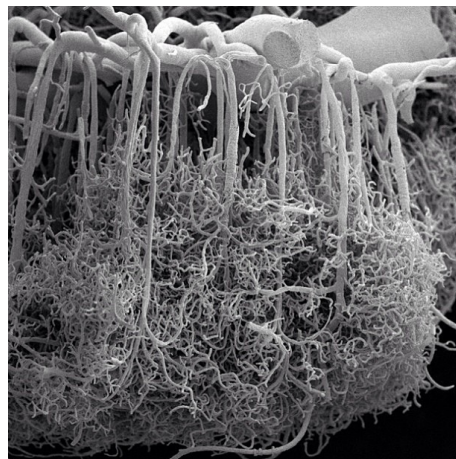
Le manteau cortical est composé de neurones donc, ainsi que d'un réseau vasculaire dense et de cellules gliales. Ces cellules sont les plus nombreuses, 40 à 50 fois plus nombreuses que les neurones. Il existe trois types de cellules gliales : la microglie, les oligodendrocytes et les astrocytes.



(a) Représentation de l'intégration des astrocytes (en vert) qui font le lien entre les capillaires (en rouge) et les neurones (en bleu).



(b) Représentation d'un oligodendrocyte (en bleu), qui étend sa gaine de myéline (en vert) sur les axones (en rouge).



(c) Image de microscopie électronique des vaisseaux sanguins au sein du cortex humain. On peut y voir les gros vaisseaux de la pie-mère (en haut) qui plongent vers le cortex puis le lit capillaire (en bas).

FIGURE 1.6 – (a) Représentation des astrocytes. Extrait de <https://www.urmc.rochester.edu/labs/Nedergaard-Lab/>. (b) Représentation des oligodendrocytes. Extrait de <http://www.anatsoc.org.uk/Awards/GrantsandPrizes/AnatomicalSocietyBestImagePrize/Winners-October2012.aspx>. (c) Photographie des vaisseaux sanguins. Extrait de <http://north-fife.blogspot.fr/2010/11/portraits-of-mind.html>.

La microglie est composée de cellules phagocytaires intervenant dans la défense immunitaire du cerveau. Les oligodendrocytes et les astrocytes composent la macroglie. Les oligodendrocytes permettent de produire la gaine de myéline entourant les axones dans le SNC, ce qui permet d'accélérer la conduction de l'information. Enfin les astrocytes ont un rôle clef dans la communication entre le système vasculaire et les neurones, puisqu'ils sont à l'interface entre ces deux structures. Ils jouent un rôle dans le maintien de la barrière hématoencéphalique et assurent essentiellement l'approvisionnement en nutriments des neurones. Des images issues de microscopes électroniques permettant de voir l'interaction entre la macroglie et les neurones sont visibles en figure 1.6. Cette figure montre également le réseau vasculaire de la matière grise. Ce réseau très dense jouera un rôle très important dans la physiologie cérébrale qui sera décrite ci-dessous.

1.2 Physiologie cérébrale

L'activité cérébrale est donc portée par les PA se propageant au sein des neurones. La propagation de ces PA est rendue possible par la membrane du neurone. Cette membrane permet en effet un échange ionique entre l'intérieur et l'extérieur du neurone grâce à des canaux ioniques, le reste de la membrane étant complètement étanche au passage des ions. À l'état de repos, il existe une différence de potentiel négative d'environ -70mV entre les faces interne et externe de la membrane. Cela est dû aux différences de concentration entre ces deux milieux en ions K^+ , Na^+ , Cl^- et Ca^{2+} . Cet équilibre est maintenu par la pompe sodium/potassium. Le passage du PA peut se caractériser en 3 étapes, visible en figure 1.7a [J-F. Vibert, A. Sebille, M-C. Lavallard-Rousseau, F. Boureau, 2011] :

- La dépolarisation, qui correspond à une activation des canaux sodiques qui entraîne une réduction du potentiel membranaire. La différence de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane diminue et le potentiel s'approche de 0.
- La repolarisation rapide du point dépolarisé, qui correspond à la fermeture des canaux sodiques et à l'ouverture des canaux potassiques.
- L'hyperpolarisation, qui correspond à une sortie en excès d'ions K^+ lors de la repolarisation ce qui entraîne une augmentation de la différence de potentiel membranaire, plus importante que la différence de potentiel présente au repos. Ensuite les pompes Na^+/K^+ s'activent de nouveau pour rétablir l'état de repos.

Cette séquence se produit en environ 5 ms, qui est l'échelle de temps caractéristique de l'activation neuronale.

On peut donc voir que ce processus physiologique est porté par les pompes Na^+/K^+ qui maintiennent le potentiel de repos, et permettent d'y revenir après la séquence d'activation. Or ces pompes sont de grandes consommatrices d'énergie. En effet,

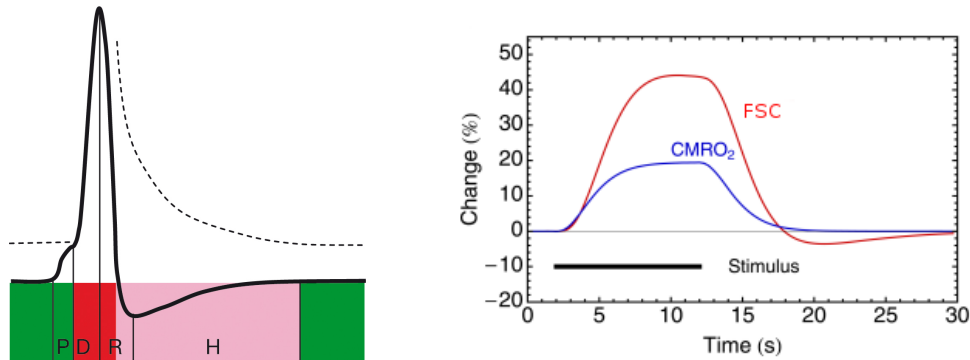
on estime que 70% de l'énergie dépensée par un neurone sert à faire fonctionner ces pompes [Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002]. Cette énergie est fournie par l'Adénosine Triphosphate (ATP), qui est le carburant essentiel de toutes les cellules de l'organisme. Cette ATP est produite dans les mitochondries, et nécessite la consommation de glucose et d'oxygène. Dès lors, pour que le neurone puisse fonctionner correctement, il a un besoin constant d'apport en ATP, et donc un besoin constant en apport d'oxygène et de glucose puisqu'il n'y a aucun stock de ces deux éléments dans le cerveau.

C'est donc ici qu'intervient le couplage neurovasculaire, qui définit les interactions entre l'activité neuronale, la circulation sanguine, et l'activité métabolique des tissus cérébraux. En effet, le sang est l'élément qui transporte les principaux nutriments, dont le glucose et l'oxygène, à toutes les parties de l'organisme. Ainsi, pour répondre à l'augmentation de l'activité métabolique des neurones, les vaisseaux sanguins doivent s'adapter en conséquence. Lors d'une activation cérébrale, le Débit Sanguin Cérébral régional (DSCr) ainsi que le Volume Sanguin Cérébral régional (VSCr) augmentent autour de la zone d'activation. Le DSCr est exprimé en fonction d'une quantité de tissu, et est d'environ 50 à $75 \text{ mL} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ au repos [Zauner et al., 2002]. Lors de l'activation, ce DSCr peut augmenter d'environ 30 à 50%. Le VSCr quant à lui est d'environ 5 à $10 \text{ mL} \cdot 100\text{g}^{-1}$, mais varie dans des proportions beaucoup plus faibles que le DSCr, avec environ 5 à 10% d'augmentation [Stefanovic et al., 2008]. Ces variations sont rendues possibles par la variation du diamètre des éléments du réseau vasculaire (capillaire, artériole, veinule, etc...). Il est à noter que cette réponse hémodynamique est bien plus forte que la demande en oxygène des neurones. En effet, le CMRO₂ (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (taux métabolique cérébral d'oxygène), qui est un indice de la consommation des neurones en oxygène, et donc de l'activité métabolique, n'augmente que d'environ 10 à 20% lors de l'activation [Buxton, 2010]. Ces processus hémodynamiques se produisent sur des échelles bien plus grandes que celle de l'activation neuronale, de l'ordre de la seconde. Cette dynamique peut être visualisée en figure 1.7b.

Ce couplage neurovasculaire est encore mal compris. Le fait que la réponse hémodynamique soit aussi forte et dépasse largement les besoins des neurones pose en effet beaucoup de questions. La clef pour pouvoir répondre à ces interrogations est de comprendre les mécanismes qui sous-tendent la réponse hémodynamique à la suite d'une activation cérébrale. Du point de vue de l'imagerie fonctionnelle non invasive, la connaissance de ces mécanismes permettra de mieux comprendre les signaux acquis et d'adapter les techniques en conséquence [Hillman, 2014].

Ces dernières années, différents de ces mécanismes ont été identifiés comme pouvant expliquer cette interaction, avec notamment le rôle des astrocytes [Filosa et al., 2015], des pericytes [Hamilton et al., 2010], du réseau neuronal et des interneurons [Cauli et al., 2004], ainsi que du rôle du réseau vasculaire lui-même avec la propagation de la vasodilatation [Chen et al., 2014]. Nous ne nous attarderons pas sur la description précise de chacun de ces mécanismes qui demanderait une étude précise et qui dépasse le cadre de cette thèse. Néanmoins, le lecteur intéressé peut

se référer à la revue de la littérature d' E. Hillman [Hillman, 2014], pour un tour d'horizon de ces différents mécanismes.



(a) Les quatre phases du potentiel d'action. Extrait de [J-F. Vibert, A. Sebille, M-C. Lavallard-Rousseau, F. Boureau, 2011].

(b) Dynamique de la réponse vasculaire. Adapté de [Buxton, 2010].

FIGURE 1.7 – Dynamiques temporelles des réponses neuronale et vasculaire. (a) Les quatre phases du potentiel d'action. P : prépotentiel ; D : dépolariation rapide ; R : repolariation rapide ; H : hyperpolarisation. La séquence dure environ 5 ms. (b) Dynamique de la réponse vasculaire. On voit bien la différence entre la demande en oxygène ($CMRO_2$) et l'augmentation du FSC, environ 3 fois plus forte.

1.3 Bases physiques des techniques d'imagerie cérébrale et applications

Comme rappelé dans l'introduction, l'imagerie de l'activité cérébrale est maintenant développée depuis plusieurs années. Il y a deux principales applications pour ce type d'imagerie. Premièrement les applications cliniques, avec par exemple la localisation de zones fonctionnelles en pré-opératoire et leurs suivies post-opératoire [Messerer et al., 2012]. Le suivi de l'activité cérébrale est également utile pour le traitement des maladies psychiatriques comme la schizophrénie [Takizawa et al., 2014] ou encore celui de maladie comme l'épilepsie [Kesavadas and Thomas, 2008]. L'autre champ applicatif est la recherche en neurosciences, avec l'étude du couplage neurovasculaire [Fabiani et al., 2014, Mackert et al., 2004] et les études cognitives [Okamoto and Dan, 2007, Poldrack, 2012].

Pour suivre l'activité cérébrale, les chercheurs et médecins disposent de plusieurs types d'instruments pour suivre l'activité cérébrale. La section précédente a montré les différents effets d'une activation cérébrale, tant sur le plan neuronal qu'hémodynamique et différentes techniques ont été développées permettant de suivre la réponse physiologique de ces deux unités. En effet on peut principalement distinguer les techniques de suivi de l'activité cérébrale en deux catégories. Les techniques

permettant de suivre l'activité neuronale elle-même, et les techniques permettant de suivre l'activité hémodynamique et/ou métabolique.

La première catégorie recense l'ElectroEncéphaloGraphie (EEG) et la MagnétoEncéphaloGraphie (MEG). Du point de vue théorique, ces techniques sont les plus intéressantes, puisqu'elles permettent de suivre directement le support de la communication des neurones. Elles présentent donc une résolution temporelle élevée. L'EEG permet de détecter l'activité électrique du neurone à travers son potentiel d'action. En effet l'ouverture des canaux calciques au niveau du soma, crée un dipôle électrique mesurable à la surface de la tête du sujet. Il en va de même pour la MEG qui détecte quant à elle le champ magnétique couplé à ces dipôles électriques. Ceci est un avantage puisque cela la rend moins sensible au courant superficiel que l'EEG. Du point de vue logistique ces deux imageurs n'ont pas du tout les mêmes contraintes, puisque la MEG requiert une instrumentation beaucoup plus lourde, notamment à cause des supraconducteurs, et donc une salle dédiée. L'EEG quant à elle est extrêmement légère et n'a besoin que d'un casque pour placer les électrodes et d'un petit boîtier pour recueillir les données. Bien qu'étant idéalement les meilleures, puisque suivant l'activité des neurones, ces deux techniques souffrent de leurs pauvres résolutions spatiales. En effet les problèmes de reconstruction de sources sont excessivement compliqués et peuvent trouver plusieurs solutions. Cela limite la résolution spatiale à l'ordre du cm [Lopes da Silva, 2013, Darvas et al., 2004].

A contrario, les appareils détectant le signal hémodynamique ont une meilleure résolution spatiale. La principale technique permettant la détection de ce signal est l'IRM fonctionnelle qui mesure un signal appelé Blood Level Oxygenation Dependant ou BOLD. Rapidement le principe de l'IRM est de mesurer les différences d'aimantation entre les espèces chimiques du milieu sondé. Dans le cas du signal BOLD, la désoxyhémoglobine ayant des propriétés paramagnétiques, l'IRM va permettre de mesurer les différences de concentrations locales au cours du temps de cette espèce. L'avantage de l'IRMf est donc qu'il possède une excellente résolution spatiale de l'ordre du mm [Buxton, 2013]. De plus l'IRMf est précédée d'une IRM anatomique, ce qui permet ensuite la colocalisation de la séquence fonctionnelle et anatomique très précise. Par contre, l'IRM a une résolution temporelle limitée puisqu'elle suit le signal hémodynamique qui est de l'ordre de la seconde, comme on a pu le voir dans la section précédente. De plus la résolution intrinsèque de l'instrument est limitée à la seconde [Buxton, 2013]. L'autre inconvénient est que l'IRM, comme la MEG, requiert une instrumentation lourde et une salle dédiée pour l'isoler du champ magnétique terrestre. Enfin des contraintes liées au champ magnétique intense exclu son utilisation chez certaines personnes, par exemple les patients ayant des pacemakers. L'autre instrument qui permet de suivre l'activité hémodynamique est la Tomographie par Émission de Positron (TEP). En injectant un radiotracer, on va pouvoir suivre la circulation de ce dernier [Jones and Rabiner, 2012]. Typiquement on utilise de l'eau marquée pour suivre le DSC. D'autre part, la TEP présente l'avantage de pouvoir également suivre de manière quantitative le métabolisme cérébral, le CMRO₂ et le CMRglu (équivalent pour le glucose) en utilisant de l'oxygène ou du glucose marqué. Cette technique, bien qu'ayant été la première utilisée, est

très invasive du fait de l'injection radioactive, et n'est donc pas idéale dans le cas d'études cognitives de sujets sains. De plus l'utilisation de radiotracer complexifie encore plus l'instrumentation et requiert là encore une pièce dédiée. Enfin du fait de la physique de cette imagerie et des détecteurs actuels, les résolutions spatiale et temporelle sont très limitées.

Pour avoir une vue d'ensemble, un résumé des substrats physiologiques, des contrastes des différentes techniques d'imagerie sont disponibles en figure 1.8. De plus la figure 1.9 permet d'avoir une idée de la taille de l'instrumentation de chacune de ces techniques.

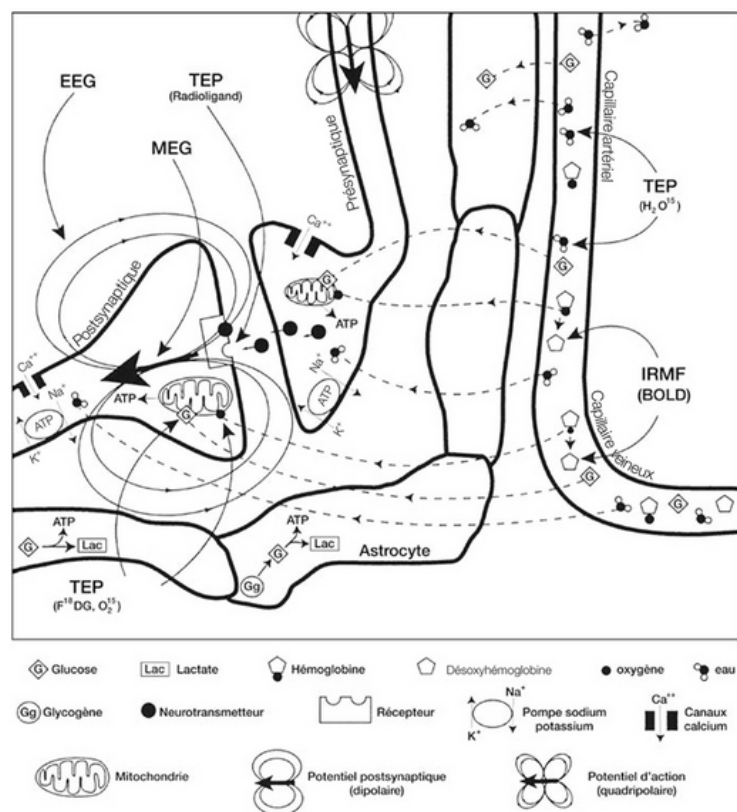


FIGURE 1.8 – Principe physiologique des différentes techniques. Extrait de [Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002]

Ces différentes techniques présentent donc des avantages, mais aussi des inconvénients, puisqu'elles ne peuvent suivre qu'une partie des processus physiologiques de l'activation cérébrale et présentent parfois des restrictions pour les patients. D'autre part, l'instrumentation lourde qu'elles requièrent, exception faite de l'EEG, contraint les mouvements des sujets/patients, ce qui est un frein à leurs utilisations dans certaines conditions où le mouvement est requis.

La fNIRS a fait son apparition il y a une 20^{ème} d'années. Le principe de cette technique, permettant le suivi de l'activité cérébrale a d'abord été mis en place par Jobsis en 1977 [Jobsis, 1977]. Nous reviendrons en détail sur les spécificités et les principes

physiques de cette technique dans le chapitre suivant. Cependant on peut d'ores et déjà évoquer les possibilités très intéressantes et prometteuses de la NIRS.

Premièrement, tout comme l'EEG, la NIRS ne nécessite qu'une instrumentation très légère et offre la possibilité de suivre les sujets dans des conditions écologiques, dans un contexte d'étude cognitive ou physiologique, et d'amener l'instrument au patient dans un contexte clinique. Ceci permet notamment d'entrevoir de nouveaux horizons en matière de suivie de patient lourd, comme les patients admis en soins intensifs, difficilement transportables [Wolf et al., 2007]. Cela permet aussi de suivre des populations de sujets difficilement accessibles pour des études IRMf, par exemple les enfants [Piper et al., 2013]. Deuxièmement, la NIRS est très intéressante de par la richesse des contrastes auxquels elle a accès. En effet, elle est capable théoriquement de suivre la réponse hémodynamique, la réponse métabolique et la réponse neuronale elle-même. Néanmoins le suivi de ces deux dernières réponses est très compliqué et encore controversé [Steinbrink et al., 2005]. Pour ce qui est de la réponse hémodynamique en revanche, la NIRS permet de la suivre d'une façon inégalée, avec une grande sensibilité et en temps réel. En effet, l'IRM n'est sensible qu'à la désoxyhémoglobine alors que la NIRS permet de mesurer la réponse de l'oxy- et de la désoxyhémoglobine, et ce à une très grande résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde [Ferrari and Quaresima, 2012]. Enfin, avec une instrumentation spécifique, la NIRS est capable de détecter les concentrations absolues de ces deux espèces, permettant un suivi inégalé de la réponse hémodynamique. Cet aspect est particulièrement intéressant lors de l'étude du couplage neurovasculaire *in-vivo* [Hilman, 2014].

Malgré tous ces avantages, l'imagerie optique souffre également d'inconvénients. L'inconvénient majeur de la NIRS est qu'elle n'est pas sensible aux tissus en deçà d'une certaine profondeur par rapport à la surface (la peau). Ainsi on peut estimer que la profondeur d'exploration varie entre 1.5 et 3 cm. Ceci ne permet donc que de sonder le cortex cérébral. Cela est cependant suffisant pour un grand nombre d'applications [Ferrari and Quaresima, 2012]. Parallèlement à cette faible profondeur d'exploration, la résolution spatiale latérale est limitée par le nombre de couples sources/détecteurs utilisés sur une zone donnée, ainsi que par la physique elle-même de ce type d'imagerie. Cette résolution est typiquement de l'ordre du cm. Le champ de vue est également limité et des compromis doivent être effectués entre champ de vue et résolution en fonction du nombre de sources et de détecteurs de chaque système.

Tous ces inconvénients ont été un frein au développement de la NIRS. Néanmoins les développements technologiques de ces dernières années en matière de source lumineuse, de détecteur ainsi que les progrès informatiques, permettent petit à petit de surmonter certaines de ces contraintes. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant ainsi que dans le chapitre de perspectives, où nous évoquerons les tout derniers avancements de l'imagerie NIRS et son futur probable. Le dernier élément ayant freiné le développement de la NIRS est le manque d'harmonisation pour la caractérisation et la validation des systèmes, ce qui peut questionner sa fiabilité. Ce manque d'har-

monisation tant néanmoins à disparaître avec l'émergence de méthodes et d'outils de validation commune, posant un cadre rigoureux [Wabnitz et al., 2014a, Wabnitz et al., 2014b].

En conclusion, ce chapitre a permis de poser le cadre théorique de cette thèse. Ainsi les rappels indispensables d'anatomie et de physiologie ont été fait afin de bien comprendre notre développement instrumental. La fin de ce chapitre a permis de faire un tour d'horizon des techniques actuelles de suivi de l'activité cérébrale en présentant leurs avantages et leurs inconvénients. Enfin nous avons commencé à évoquer la NIRS et à la comparer aux autres techniques d'imagerie. Le prochain chapitre permettra de poser les bases théoriques de la NIRS, en présentant la physique de la propagation de la lumière dans les tissus, et en détaillant les aspects instrumentaux et algorithmiques permettant d'obtenir le signal d'intérêt. Nous reviendrons également sur les contrastes accessibles par l'imagerie optique. Enfin nous reviendrons sur l'intérêt de notre système, notamment pour pallier certaines limites des instruments actuels.



(a) Photographie d'un casque EEG



(b) Photographie d'un système NIRS commercial. NIR-Sport [NIRX, 2015]



(c) Photographie d'une MEG



(d) Photographie d'un IRM



(e) Photographie d'une TEP

FIGURE 1.9 – Photographie de l'instrumentation des différentes techniques d'imagerie cérébrale. (a) Casque EEG. (b) NIRS. (c) MEG. (d) IRM. (e) TEP.

Imagerie optique diffuse

Après la description des bases de la neuroimagerie, ce chapitre traite plus particulièrement de l’Imagerie Optique Diffuse (IOD). Pour cela, les bases physiques de cette imagerie seront rappelées, ainsi que les aspects mathématiques et les spécificités de l’imagerie optique cérébrale. Ensuite les différentes techniques instrumentales permettant de réaliser ce type d’imagerie seront énoncés. Enfin la dernière partie de ce chapitre sera consacrée à la description de notre approche instrumentale, et aux nouvelles possibilités qu’elle offrira.

Sommaire

2.1	Introduction à l’optique diffuse	28
2.2	Propriétés optiques des tissus	30
2.2.1	L’absorption	30
2.2.2	La diffusion	33
2.3	Modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus	37
2.3.1	L’équation du transfert radiatif	37
2.3.2	Approximation de la diffusion	39
2.3.3	Reconstruction topographique tomographique	41
2.4	Le contraste optique de l’imagerie fonctionnelle cérébrale	45
2.4.1	La réponse hémodynamique	45
2.4.2	La réponse métabolique	47
2.4.3	La réponse neuronale	48
2.5	Bases instrumentales	49
2.6	Approche innovante des travaux de thèse	56

2.1 Introduction à l'optique diffuse

La lumière a été utilisée très tôt pour l'imagerie des tissus biologiques. Dès 1831, Bright remarqua que la tête d'un patient souffrant d'hydrocéphalie semblait laisser passer la lumière lorsqu'il plaçait une source de lumière derrière la tête [Pearce, 2009]. Près de 100 ans plus tard, Cutler évalua les possibilités de la transillumination pour détecter les lésions du sein, en faisant de l'imagerie optique le premier outil diagnostique pour le cancer du sein [Colak et al., 1999]. Malgré cela, l'imagerie optique demeure une imagerie de second plan à l'heure actuelle, les imageries X et IRM étant devenue le standard dans le monde médical. La principale explication du délaissement de l'imagerie optique et qu'elle ne possède pas la résolution spatiale de ces deux autres techniques. En effet, bien que l'absorption de la lumière dans les tissus biologiques pour le rayonnement proche infrarouge soit assez faible, la diffusion lumineuse quant à elle, est élevée. Ainsi, contrairement à l'imagerie X, qui ne détecte que des photons balistiques, l'effet de la diffusion induit un flou dans l'image. En effet, les photons balistiques permettent de déduire avec une très bonne résolution le milieu, puisqu'on connaît précisément la trajectoire du photon, la ligne droite. Dans le cas d'un milieu diffusant par contre, les photons perdent rapidement leurs trajectoires initiales, et finissent soit par ressortir du milieu à un endroit aléatoire, soit par mourir, ayant été emprisonnés dans le milieu.



(a) Photographie d'une grenouille de verre (b) Photographie de la tour Eiffel dans le brouillard

FIGURE 2.1 – Illustration de la diffusion optique. (a) Photographie d'une grenouille de verre. Ces grenouilles dont la peau présente un faible coefficient de diffusion mettent en évidence la relative transparence des tissus biologique. (b) Photographie de la tour Eiffel dans le brouillard. Cette analogie permet de comprendre l'effet du volume diffusant. Plus il est important, plus la lumière est emprisonnée dans le milieu.

Ainsi, on peut imaginer que si les photons n'étaient pas diffusés, l'imagerie optique serait une modalité extrêmement répandue. En effet pour avoir une idée des possibilités de ce que pourrait offrir ce type d'imagerie, on peut prendre pour exemple

de nombreux animaux qui présentent des caractéristiques physiques étonnantes. Si on s'intéresse au cas de la grenouille de verre, on peut voir que cette grenouille présente la particularité d'avoir un abdomen transparent, comme on peut le voir sur la figure 2.1a. Sa peau étant constituée d'un tissu gélatineux très uniforme, la diffusion y est très faible, laissant entrevoir parfaitement ses organes internes. Malheureusement pour nous, les tissus humains sont eux très diffusants. On peut là encore prendre une analogie avec le monde qui nous entoure, pour mieux appréhender ce régime particulier. Ici, nous prendrons pour exemple les nuages. En effet, en considérant un nuage comme étant un amas de gouttelettes d'eau en suspension, on peut appréhender l'effet de la diffusion sur la lumière. Les rayons lumineux entrants dans le nuage vont progressivement être déviés à mesure qu'ils rencontreront les particules d'eau, qui agissent comme des centres diffuseurs les réfléchissants. Comme nous le verrons dans la section 2.2, l'épaisseur du milieu est déterminante sur les chances de survie des photons. Plus le milieu sera épais, moins les photons auront de chance de s'en extraire, subissant énormément d'évènements de diffusion, et finissant inévitablement par être absorbés. Ainsi, dans le cas du nuage, ses frontières ne parviendront pas à emprisonner la lumière, puisque la quantité d'eau est faible dans cette partie. Si on voulait regarder un objet derrière ce nuage, on pourrait donc toujours le distinguer, mais il apparaîtrait un peu flou. A contrario la lumière entrant dans le coeur du nuage, composé d'une grande quantité d'eau, ne parviendrait pas à s'en extraire. L'objet serait donc caché par le centre du nuage. Cette analogie peut être illustrée par la figure 2.1b, qui est une photographie de la tour Eiffel dans un nuage. On peut voir très clairement le premier étage, qui est hors du nuage et à mesure que l'on monte dans le nuage, l'image de la tour Eiffel devient de plus en plus floue, jusqu'à être masquée totalement.

Ces deux analogies permettent donc de révéler les challenges de l'IOD. On peut en effet se rendre compte que si l'on arrive à surmonter le problème de la diffusion, la lumière peut apporter des informations très pertinentes. C'est notamment le cas pour l'imagerie optique fonctionnelle cérébrale qui recense une richesse inégalée de contrastes. Néanmoins, contourner les problèmes liés à ce régime est très compliqué, et les méthodes à développer pour y parvenir sont complexes. Cependant on peut résumer l'approche globale pour y parvenir en deux étapes. Premièrement, être capable de modéliser le parcours de la lumière dans les tissus, pour essayer de prédire sa trajectoire. Deuxièmement, être capable de capter la très faible quantité de lumière qui ressort des tissus pour pouvoir en extraire les informations pertinentes.

Les deux prochaines sections permettront de présenter la première étape de cette approche, en décrivant la physique et la modélisation mathématique du trajet de la lumière dans les tissus. Ensuite nous évoquerons les contrastes accessibles à l'imagerie optique fonctionnelle cérébrale, et décrirons les approches instrumentales qui permettront de détecter les photons émergents des tissus. Enfin nous expliquerons notre approche pour surmonter ces difficultés et améliorer les méthodes actuelles.

2.2 Propriétés optiques des tissus

Les tissus biologiques sont constitués d'un grand nombre de structures de formes et de tailles diverses (cellules, membranes, vaisseaux) qui empêchent la lumière de se propager en ligne droite, puisqu'elles impliquent une forte diffusion. Pour être rigoureux, le formalisme de Maxwell devrait être utilisé pour décrire précisément la propagation de la lumière dans un milieu, en décrivant les conditions de continuité des champs électromagnétiques aux différentes interfaces. Cependant, ce formalisme ne peut s'appliquer que dans les cas simples. Ici, la forte hétérogénéité du milieu rend cette description rigoureuse impossible. On simplifie généralement ce modèle en faisant abstraction de la nature ondulatoire de la lumière et en ne considérant que la propagation de l'énergie lumineuse. Pour ce faire, on utilise des grandeurs moyennes caractéristiques du milieu. Ces grandeurs moyennes sont définies dans les paragraphes qui suivent.

2.2.1 L'absorption

D'un point de vue microscopique, l'absorption d'un photon proche infrarouge (PIR) incident sur une molécule se produit lorsque son énergie correspond à celle d'une transition électronique, vibrationnelle ou rotationnelle de cette molécule. Cette énergie est principalement dissipée dans les tissus sous forme de chaleur. D'un point de vue macroscopique, l'hypothèse généralement retenue est qu'un milieu réel se constitue de populations de différents chromophores (c.-à-d. éléments capables d'absorber une radiation) répartis localement de façon uniforme. Chaque chromophore peut être modélisé par une sphère d'une taille proportionnelle à son pouvoir d'absorption. On définit alors la section efficace d'absorption $\sigma_{ai}(m^2)$ du chromophore i , relié à sa taille géométrique $A_i(m^2)$ par le facteur de proportionnalité appelé efficacité d'absorption Q_{ai} (sans dimension) tel que :

$$\sigma_{ai} = A_i Q_{ai} \quad (2.1)$$

Elle est représentée sur la figure 2.2. Pour un milieu contenant un ensemble de chromophores, le coefficient d'absorption (m^{-1}) s'exprime en introduisant la densité de chromophores $\rho_i(m^{-3})$ par :

$$\mu_a = \sum \rho_i \sigma_{ai} \quad (2.2)$$

L'inverse du coefficient d'absorption ($1/\mu_a$) définit le libre parcours moyen d'absorption et représente le parcours moyen d'un photon avant son absorption.

Le phénomène d'absorption est lié à l'énergie du photon, l'absorption d'un chromophore varie donc en fonction de la longueur d'onde. Il existe plusieurs chromophores responsables de l'absorption dans les tissus. Le spectre d'absorption recueilli à la sortie d'un milieu complexe est la résultante de la somme des différents chromophores constituant de ce tissu. Nous allons définir les principaux chromophores présents dans les tissus biologiques. Leurs spectres d'absorption seront reportés sur la figure 2.3.

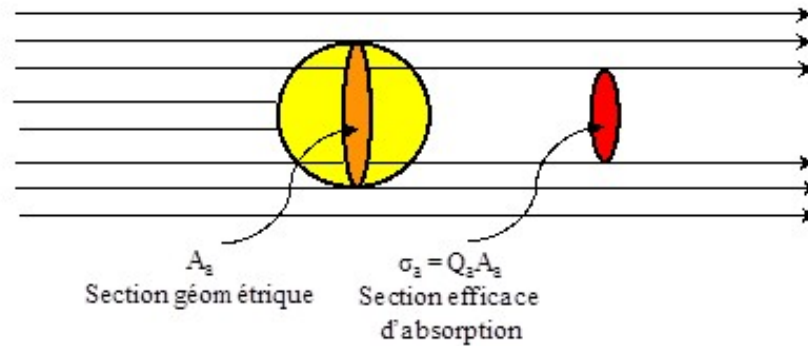


FIGURE 2.2 – Illustration de la section efficace d'absorption. Extrait de <http://omlc.org/>.

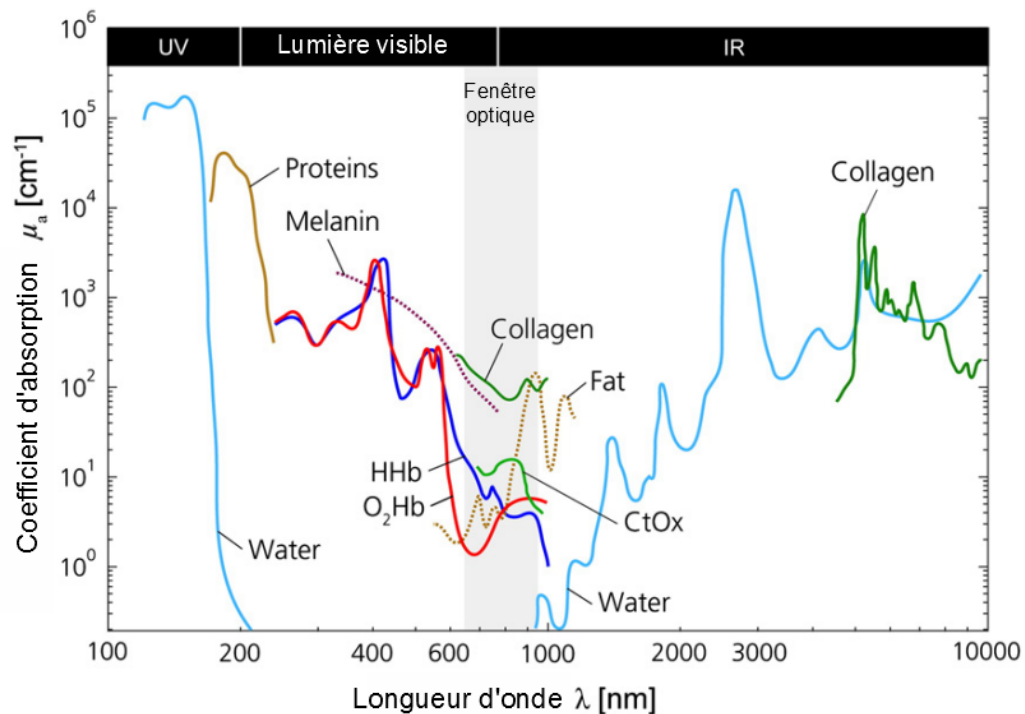


FIGURE 2.3 – Coefficient d'absorption des différents chromophores présents dans les tissus biologiques. Extrait de [Scholkmann et al., 2014]

L'eau

Elle peut représenter jusqu'à 80% du poids d'un cerveau humain [Woodard and White, 1986]. Cette absorption reste faible pour les longueurs d'onde dans la bande allant des Ultra-Violets (UV) au Proche Infrarouge (PIR).

L'Hémoglobine

C'est une protéine, contenue dans les hématies, qui est responsable du transport de l'oxygène. Elle est présente sous deux formes majoritaires, l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine. La concentration d'hémoglobine dans les hématies est d'environ $350g.L^{-1}$. Pour un taux hématocrite moyen de 0,45 on obtient une concentration d'hémoglobine dans le sang d'environ $160g.L^{-1}$. La masse molaire moyenne de l'hémoglobine étant d'environ $65000 g.mol^{-1}$, ceci correspond à une concentration de $5,6.10^{-3}mol.L^{-1}$. Les deux spectres d'absorption, présentés en figure 2.3, tiennent compte de ces valeurs. Ils sont semblables dans le visible, mais bien distincts dans le PIR. Par la suite on se référera aux concentrations tissulaires en oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine sous la forme $[HB]$ et $([HBO_2])$ respectivement. De plus la concentration en hémoglobine totale sera décrite sous la forme $[HBT] = [HB] + [HBO_2]$.

Le cytochrome-c-oxydase

C'est l'enzyme terminale dans le cycle respiratoire de la cellule situé dans les mitochondries. Elle est responsable de plus de 95% du métabolisme de l'oxygène dans le corps, et est essentielle pour la génération efficace d'ATP. Cette enzyme contient quatre centres redox, dont l'un d'eux, le cuivre A (CuA), a un spectre d'absorption large qui pic dans l'infrarouge et varie en fonction de son état d'oxydation. Comme la concentration totale de cytochrome-c-oxydase (CCO) est supposée rester constante, les changements de concentration en CCO mesurés en NIRS représentent en fait les changements de l'état d'oxydoréduction de la CCO, et donc l'utilisation de l'oxygène par les tissus. Son pouvoir d'absorption est équivalent à celle de l'hémoglobine dans le PIR, mais sa concentration dans les tissus est inférieure d'au moins un ordre de grandeur [Sato et al., 1976].

Les lipides

Ils constituent jusqu'à 8% de la matière grise et 17% de la matière blanche chez un adulte. L'absorption est du même ordre de grandeur que celle de l'eau dans la zone du PIR.

La mélanine

C'est un pigment qui est responsable de la coloration de plusieurs tissus biologiques. Son rôle est de protéger l'épiderme et les cheveux. Elle absorbe préférentiellement dans l'UV et le visible. De plus elle peut être décomposée sous deux formes l'eumélanine et la phéomélanine [Jacques, 2013].

D'autres chromophores tels l'ADN, les protéines ou des composés de la peau tels que la bilirubine ou les bêta-carotènes jouent également un rôle dans l'absorption des tissus biologiques. Anderson et Parrish en 1981 ont dénommé la bande spectrale du PIR, de 600 à 1000 nm, fenêtre thérapeutique, en raison de la faible valeur de l'absorption globale des tissus [Anderson et al., 1981]. L'absorption de l'hémoglobine

reste forte dans cette zone, par conséquent la fraction volumique de sang dans les tissus étudiés doit être suffisamment faible pour obtenir une absorption moyenne raisonnable.

2.2.2 La diffusion

La diffusion optique résulte d'une interaction de la lumière avec la matière. La direction du rayonnement incident est modifiée par des hétérogénéités présentes dans le milieu qui constitue des ruptures d'indice de réfraction. L'indice de réfraction n , est défini comme le rapport entre la vitesse de la lumière dans le vide, et la vitesse de la lumière dans le milieu qu'elle traverse. L'indice moyen dans les tissus biologiques est de 1,40 [Bolin et al., 1989]. Cette valeur est fortement dépendante de l'hydratation des tissus et varie de 1,33, l'indice de réfraction de l'eau, à 1,50, l'indice de réfraction d'un tissu totalement déshydraté. Un changement brutal de cet indice conduit à une forte diffusion. C'est le cas notamment lors du passage des membranes cellulaires et intracellulaires.

Le phénomène de la diffusion lumineuse peut s'appréhender par un modèle classique de la propagation des ondes électromagnétiques dans les milieux diélectriques. Lors de la propagation d'une onde électromagnétique dans un milieu diffusant, le champ électrique associé à cette onde perturbe l'équilibre des nuages électroniques et des moments dipolaires sont induits sous l'action des forces de Coulomb. Ces moments oscillent à la même fréquence que l'onde d'excitation et créent une polarisation du milieu. Chaque dipôle devient alors une source de champ électromagnétique à la fréquence d'oscillation. Les atomes sont ainsi excités, de proche en proche, et propagent l'onde à l'intérieur du milieu. Ce mécanisme explique le ralentissement du front d'onde dans le milieu qui est décrit par l'indice de réfraction n du milieu, dont la partie réelle caractérise la variation de la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu par rapport à celle dans le vide. Dans un milieu dense, la proximité des particules diffusantes engendre des interférences entre les ondes ré-émises. Ainsi dans un milieu homogène, on peut montrer que la présence d'interférences destructives pousse la lumière à se propager uniquement vers l'avant. A contrario, lorsque le milieu est hétérogène, les interférences destructives ne sont plus totales et la lumière se propage dans d'autres directions que celle de l'onde incidente. C'est ce qu'on appelle la diffusion lumineuse.

La forte diffusion à l'intérieur des tissus biologiques est donc due à leurs structures très hétérogènes. Les valeurs des indices de réfraction de quelques composants principaux des milieux biologiques sont présentées dans le tableau 2.1.

TABLE 2.1 – Indice de réfraction de quelques composants des tissus biologiques

Composants cellulaires	Indice de réfraction
Cytoplasme	1.38
Mitochondrie	1.10
Lipide	1.48

La diffusion est caractérisée par l'intensité lumineuse émise en fonction de l'angle d'observation par rapport à l'onde incidente. On définit généralement trois régimes en fonction de la taille des particules diffusantes :

- Lorsque la taille des particules est petite devant la longueur d'onde, on parle de diffusion Rayleigh. Rayleigh a formulé la première théorie de la diffusion dès 1871. Dans ce cas, la diffusion de la lumière est isotrope.
- Lorsque la taille des particules est voisine de la longueur d'onde, on parle de diffusion de Mie. Cette théorie a été formulée par Mie, en 1908. Dans ce cas, la diffusion est dirigée préférentiellement vers l'avant à mesure que la taille des particules augmente.
- Pour les plus grandes particules, on utilise les lois de l'optique géométrique, qui sont suffisantes pour traiter le problème.

La théorie de Mie assimile toute irrégularité à une sphère homogène d'indice différent du milieu. D'autres modèles plus réalistes peuvent être utilisés en considérant, par exemple, un modèle concentrique de la cellule. Toutefois, même ces approches ne tiennent pas compte des nombreuses organelles que contient le cytoplasme, et se limitent aux géométries sphériques. Les modèles basés sur une modélisation numérique sont encore plus réalistes, mais également très coûteux en ressources informatiques.

Dans un milieu complexe réel, on observe des fluctuations aléatoires de l'indice de réfraction. On simplifie généralement ce problème, en considérant qu'il s'agit d'un milieu d'indice moyen homogène contenant une population de centres diffuseurs répartis localement de façon uniforme.

De façon analogue à l'absorption, on considère chaque centre diffuseur comme une sphère d'une taille proportionnelle à son pouvoir de diffusion. Dans ce cas, on définit la section efficace de diffusion $\sigma_s(m^2)$, qui est liée à la taille géométrique du centre diffuseur $A_s(m^2)$ par le facteur de proportionnalité appelé l'efficacité de diffusion Q_s (sans dimension) tel que :

$$\sigma_s = A_s Q_s \quad (2.3)$$

Elle est illustrée sur la figure 5. Le coefficient de diffusion (m^{-1}) s'exprime en introduisant la densité de centres diffuseurs $\rho_s(m^{-3})$ par :

$$\mu_s = \rho_s \sigma_s \quad (2.4)$$

Comme pour l'absorption, l'inverse du coefficient de diffusion ($1/\mu_s$) est le libre parcours moyen de diffusion, il représente le parcours moyen d'un photon entre deux évènements de diffusion consécutifs.

Ce coefficient de diffusion ne prend pas en compte tout le phénomène. En effet, il ne donne pas d'information sur la distribution de la lumière diffusée selon l'angle de diffusion. Afin de prendre en compte l'anisotropie du phénomène de diffusion, on

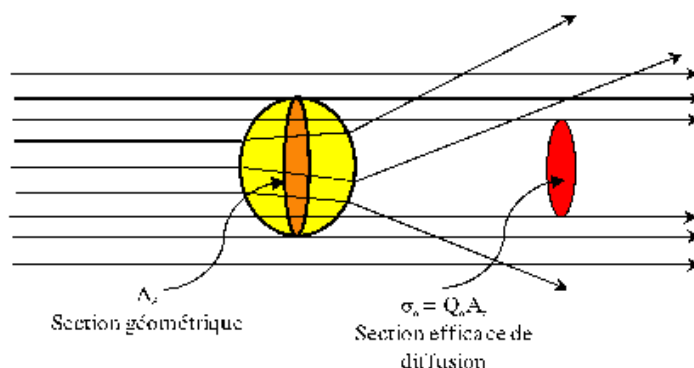


FIGURE 2.4 – Illustration de la section efficace de diffusion. Extrait de <http://omlc.org/>.

introduit donc le facteur d'anisotropie g , qui est la mesure de cet angle de diffusion. Lorsqu'un photon incident suivant la direction \vec{s} subit un événement de diffusion, la probabilité qu'il reparte dans la direction \vec{s}' est donnée par la fonction de phase normalisée $f(\vec{s}, \vec{s}')$. Dans les tissus biologiques, on suppose généralement que la fonction de phase ne dépend que de l'angle entre \vec{s} et \vec{s}' . On peut exprimer la fonction de phase en fonction du cosinus de l'angle θ de rediffusion. Le facteur d'anisotropie est défini comme le cosinus moyen de cet angle :

$$g = \int_{-1}^1 f(\cos\theta) \cos\theta d(\cos\theta) \quad (2.5)$$

Ce facteur varie de -1 à 1. 0 marquant une diffusion isotrope et 1 marquant une diffusion uniquement vers l'avant. Dans les tissus biologiques, la diffusion se fait préférentiellement vers l'avant avec, par exemple, un facteur d'anisotropie de 0,92 dans le cerveau.

Ainsi la diffusion est complètement caractérisée par le coefficient de diffusion et le facteur d'anisotropie. Il est possible de simplifier plus encore sa description en combinant deux de ces paramètres, et en définissant le coefficient de diffusion réduit $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$. Ce coefficient peut être considéré comme un coefficient de diffusion isotrope équivalent.

L'inverse du coefficient réduit ($1/\mu'_s$) est le libre parcours moyen de transport. Il représente la distance au bout de laquelle un photon a perdu la mémoire de sa direction initiale. La figure 2.5 illustre l'équivalence entre une propagation anisotrope de libre parcours moyen de diffusion l et de facteur d'anisotropie $g = 0,9$ et une propagation isotrope de libre parcours moyen de transport $L = 10.l$.

En combinant les coefficients de diffusion et d'absorption, on obtient le coefficient d'extinction totale $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ qui définit l'atténuation globale de la lumière balistique.

La diffusion dans les tissus mous est en grande partie due aux interfaces entre les lipides et l'eau qui présentent un important saut d'indice. Ainsi la diffusion dans ces

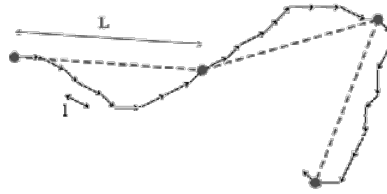


FIGURE 2.5 – Illustration du libre parcours moyen. Extrait de [Montcel, 2005].

tissus est dominée par leur proportion respective en lipides. Les tissus cérébraux en contiennent une grande proportion, jusqu'à 17% dans la matière blanche. D'autres structures participent à la diffusion. Les fibres musculaires, les fibres de collagène dans la peau, ou encore les gaines de myéline dans la matière cérébrale.

Le processus de diffusion est lié à l'amplitude des vibrations des dipôles formés. Comme pour tout système résonant, ces amplitudes sont liées à la fréquence de vibration du système. Par conséquent la diffusion, tout comme l'absorption, varie avec la longueur d'onde. On peut noter que l'on considère dans les tissus biologiques, les effets combinés de la diffusion de Rayleigh et de Mie, ce qui conduit à une variation du coefficient de diffusion réduit assez faible en fonction de la longueur d'onde. La figure 2.6, extraite de [Jacques, 2013], montre cette variation en prenant différentes valeurs pour les contributions de Rayleigh et Mie.

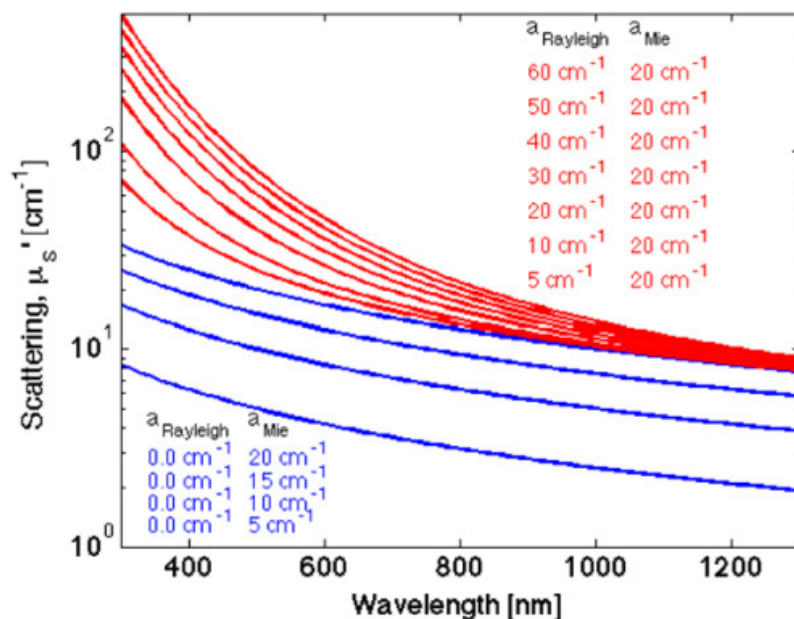


FIGURE 2.6 – Illustration de la dépendance spectrale du coefficient de diffusion réduit dans les tissus en fonction des contributions variables de la diffusion de Mie et de Rayleigh. La contribution de Mie seule est indiquée en bleue. La somme des contributions est indiquée en rouge. Extrait de [Jacques, 2013].

2.3 Modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus

Comme nous l'avons rappelé dans la section précédente, l'approche la plus fondamentale pour aborder la propagation lumineuse dans les tissus consiste à utiliser les équations de Maxwell. Cependant la nature complexe des milieux biologiques rend l'utilisation de ces équations excessivement complexe. Pour simplifier ce problème de propagation de la lumière dans les tissus, on fait abstraction des phénomènes interférométriques et diffractifs, liés à la nature ondulatoire de la lumière. On ne considère que la propagation de l'énergie lumineuse. Cette approche se base sur la théorie du transport radiatif, qui est utilisé dans de nombreux champs de la physique, et est basée sur l'absorption et la diffusion définies précédemment. Elle est particulièrement attractive dans le cas de la propagation de la lumière dans les tissus, puisqu'elle peut se simplifier à l'approximation de la diffusion. Cette approximation est valable lorsque la diffusion est prépondérante par rapport à l'absorption, ce qui est le cas pour les tissus biologiques.

Nous allons donc tout d'abord introduire cette Équation du Transfert Radiatif (ETR). Ensuite nous évoquerons rapidement les méthodes de résolutions de cette équation, en nous concentrant sur la méthode Monte-Carlo, qui est la méthode standard dans le champ de l'imagerie optique. Ensuite nous décrirons l'approximation de la diffusion, qui simplifie grandement la théorie de l'ETR. Enfin nous profiterons de cette partie, dédiée à la modélisation de la propagation de la lumière, pour évoquer les méthodes tomographique et topographique permettant de retrouver les propriétés optiques des tissus, basés sur ces théories. Nous préciserons notamment les approches utilisées au cours de cette thèse.

2.3.1 L'équation du transfert radiatif

L'ETR est une équation différentielle qui décrit la distribution spatiale (angulaire) de la Luminance $L(W.m^{-2}.sr^{-1})$ et prend en compte la conservation de l'énergie dans un volume élémentaire du milieu diffusant. Pour rappel, la Luminance est une grandeur photométrique qui décrit la densité surfacique d'énergie émise, ou reçue, par unité d'angle solide $d^2\vec{s}$ autour d'une direction \vec{s} . D'un point de vue physique, cette unité représente en fait la sensation visuelle qu'on a de la lumière.

Nous allons maintenant décrire cette équation du point de vue physique. Ainsi la figure 2.7 permettra d'appréhender visuellement tous les termes de cette équation. Dans la figure 2.7, chaque processus physique porte une couleur. Cette couleur est reportée au sein de l'équation pour le terme mathématique correspondant à ce processus. L'ETR, pour une lumière monochromatique s'écrit sous la forme :

$$\frac{1}{c} \frac{\partial L(\vec{r}, \vec{s}, t)}{\partial t} = -\vec{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \vec{s}, t) - \mu_a(\vec{r}) L(\vec{r}, \vec{s}, t) - \mu_s(\vec{r}) L(\vec{r}, \vec{s}, t) + \frac{\mu_s(\vec{r})}{4\pi} \int_{4\pi} f(\vec{s}, \vec{s}') L(\vec{r}, \vec{s}', t) d^2 \vec{s}' + q(\vec{r}, \vec{s}, t) \quad (2.6)$$

Avec :

- $L(\vec{r}, \vec{s}, t)$ la Luminance au point \vec{r} dans la direction \vec{s} et au temps t .
- $c = c_0/n$ la célérité de la lumière dans le milieu d'indice moyen n , c_0 étant la célérité de la lumière dans le vide.
- $\mu_a(\vec{r})$ et $\mu_s(\vec{r})$ les coefficients d'absorption et de diffusion respectivement au point \vec{r} .
- $f(\vec{s}, \vec{s}')$ la fonction de phase normalisée définie dans la section précédente.
- $q(\vec{r}, \vec{s}, t)$ la distribution angulaire et spatiale de la source lumineuse au temps t .

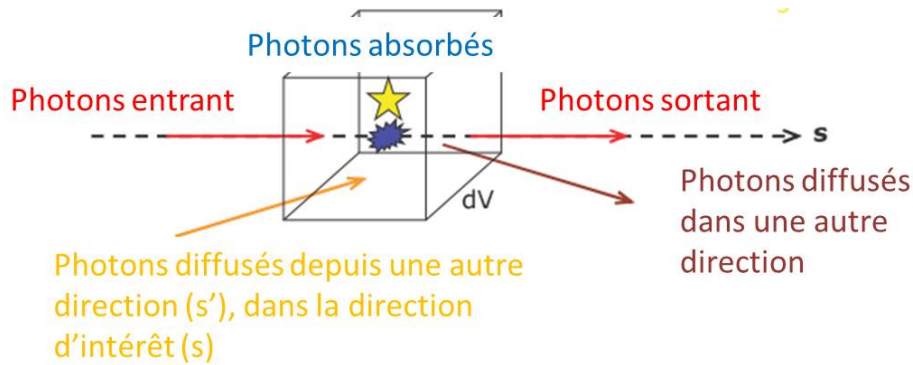


FIGURE 2.7 – Illustration graphique de l'ETR

Ainsi, cette équation suit la loi de la conservation de l'énergie, prenant en compte toute l'énergie entrante et sortante du volume, ainsi que l'énergie éventuellement émise en son sein. La distribution de la luminance au point \vec{r} dans la direction \vec{s} et au temps t , prend donc en compte les photons absorbés au sein du volume et les photons diffusés hors de la direction d'intérêt pour les facteurs de perte, et prend en compte les photons provenant d'une autre direction et étant diffusés dans la direction d'intérêt \vec{s} . Il prend également en compte les éventuels photons créés par une source lumineuse pour les gains.

Il existe des solutions analytiques de l'ETR, mais celles-ci sont restreintes à des cas simples. En effet la résolution de l'ETR est extrêmement calculatoire [Rutily, 2007] et freine donc énormément son utilisation pour des géométries complexes. Cependant, il est aussi possible de résoudre cette équation de façon numérique, particulièrement avec des méthodes Monte-Carlo.

Les méthodes Monte-Carlo (MMC) sont basées sur des méthodes stochastiques, et sont nommées ainsi en référence à la ville de Monaco qui est célèbre pour ces casinos. On peut aborder les MMC sous différents angles [Matthieu, 2010], mais l'approche la plus répandue est l'approche dite "analogue". Elle consiste à appréhender les MMC comme des simulations numériques de phénomènes statistiques. Elles conviennent donc parfaitement à notre problème, puisqu'on peut considérer le flux de photons comme se dirigeant de manière aléatoire dans le milieu [Wang et al., 1995, Boas et al., 2002]. Néanmoins cette méthode a l'inconvénient d'être gourmande en temps de calcul et en mémoire, puisqu'il faut lancer un grand nombre de photons. Néanmoins, les progrès informatiques permettent à l'heure actuelle d'effectuer ces calculs dans un temps raisonnable [Fang, 2010].

Cependant, même si le temps de calcul tend à diminuer de façon significative ces dernières années, il est encore relativement long, plusieurs minutes ou heures en fonction des modèles. C'est pourquoi ces méthodes sont pour l'instant réservées à la simulation de la propagation de la lumière dans les tissus, qui permet de mieux comprendre les phénomènes mis en jeu. Ces méthodes sont effectivement très intéressantes pour ces études théoriques, puisqu'elle décrit fidèlement les processus physiques mis en jeu. Le temps de calcul n'étant pas un problème pour ce travail, cette méthode est donc largement utilisée en ce sens. Nous reviendrons sur ces méthodes au chapitre 3, puisque nous les avons utilisés lors de nos simulations.

Ce temps de calcul est par contre un très gros problème lorsqu'il s'agit de résoudre des problèmes topographiques ou tomographies. Nous reviendrons plus en détail sur ces problèmes en section 2.3.3. Afin de réduire ce temps de calcul, on peut simplifier le problème du Transfert Radiatif en se plaçant dans le cadre de l'approximation de la diffusion. Ce cadre est décrit dans la section suivante.

2.3.2 Approximation de la diffusion

L'équation de la diffusion (ED) peut être obtenue après avoir fait plusieurs approximations de l'ETR. Les étapes de calcul pour passer de l'ETR à l'ED sont désormais bien connues et ne seront pas décrites ici. Ces étapes sont décrites ailleurs dans la littérature comme dans [Arridge and Hebden, 1997]. Nous nous contenterons d'évoquer les différentes approximations faites pour déduire l'ED.

Tout d'abord, l'ED ne décrit pas la distribution de Luminance, mais décrit la densité de photons $\phi(\vec{r}, t)$ en $W.m^{-2}$, définit comme :

$$\phi(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \vec{s}', t) d^2 \vec{s}' \quad (2.7)$$

Les conditions indispensables pour entrer dans le cadre de l'approximation de la diffusion sont les suivantes :

- la fonction de phase $f(\vec{s}, \vec{s}')$ ne dépend que de l'angle θ entre \vec{s} et \vec{s}' .
- $\mu_a(\vec{r}) \ll \mu'_s(\vec{r})$ la diffusion lumineuse isotrope est très supérieure à l'absorption.

— la source doit être isotropique et exprimée en $W.m^{-2}$.

Sous toutes ces hypothèses, l'équation de diffusion s'écrit :

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \vec{\nabla} \cdot (\kappa(\vec{r}) \vec{\nabla} \phi(\vec{r}, t)) + \mu_a \phi(\vec{r}, t) = q_0(\vec{r}, \vec{s}, t) \quad (2.8)$$

Avec :

- $\phi(\vec{r}, t)$ La densité de photons, qui est la fonction de Green de cette équation différentielle.
- $q_0(\vec{r}, \vec{s}, t)$ la distribution spatiale et temporelle de la source lumineuse.
- $\mu_a(\vec{r})$ la distribution spatiale de coefficient d'absorption dans le milieu.
- $\kappa(\vec{r})$ la distribution spatiale de coefficient de diffusion non lumineux dans le milieu, définit par : $\kappa(\vec{r}) = \frac{1}{3(\mu_a(\vec{r}) + \mu'_s(\vec{r}))}$.

L'équation de diffusion 2.8 possède des solutions analytiques pour des milieux simples, comme les milieux homogènes. Ainsi pour un milieu homogène infini, la solution prend la forme :

$$\phi(\vec{r}, t) = \frac{c}{(4\pi\kappa ct)^{\frac{3}{2}}} \exp\left(-\frac{r^2}{4\kappa ct} - \mu_a ct\right) \quad (2.9)$$

En ajoutant les conditions aux limites à cette solution, on peut trouver d'autres solutions pour, par exemple, des modèles avec des milieux semi-infinis homogènes ou en couches. En effet les conditions aux limites précisent qu'on ne peut injecter de la lumière qu'à l'intérieur du milieu, et non à ses extrémités. Or dans le cadre de l'IOD des tissus, la source est placée en dehors du tissu, sur la peau. Comme exemple, nous pouvons décrire la solution pour un milieu homogène semi-infini, basé sur la méthode des images. Nous avons utilisé cette solution pour l'étude de nos fantômes homogènes, qui sera décrite en chapitre 4. Cette méthode des images consiste à placer des sources positives et négatives de part et d'autre de la limite. Ainsi la densité de photons est considérée comme nulle à l'interface. Ainsi la solution en fonction de la profondeur z et de la distance transversale au point ρ , prend la forme [Patterson et al., 1989a] :

$$\phi(\rho, z, t) = \frac{c}{(4\pi\kappa ct)^{\frac{3}{2}}} \exp(\mu_a ct) \left(\exp\left(-\frac{(z - z_0)^2 + \rho^2}{4\kappa ct}\right) - \exp\left(-\frac{(z + z_0)^2 + \rho^2}{4\kappa ct}\right) \right) \quad (2.10)$$

Ensuite, en se basant sur cette équation, on peut déduire l'équation de la Réflectance R , qui est l'expression du signal que l'on mesurera en fonction du temps t et de la distance transversale entre la source et le détecteur ρ , comme étant [Patterson et al., 1989a] :

$$R(\rho, t) = \frac{1}{(4\pi\kappa ct)^{\frac{3}{2}}} z_0 t^{-\frac{5}{2}} \exp(-\mu_a ct) \exp\left(-\frac{\rho^2 + z_0^2}{4\kappa ct}\right) \quad (2.11)$$

On peut également résoudre cette équation pour des géométries complexes en se basant sur la méthode des éléments finis ou des volumes finis. Nous ne décrirons pas ces approches puisqu'elles n'ont pas été utilisées durant cette thèse. Néanmoins, ces méthodes sont très utilisées pour la reconstruction tomographique de la distribution des paramètres optiques dans les milieux hétérogènes. Nous y reviendrons donc dans la prochaine section, dédiée à ces approches tomographiques et topographiques.

2.3.3 Reconstruction topographique tomographique

Le but de l'IOD des tissus biologiques est de retrouver des paramètres physiologiques utiles. Ainsi dans le cadre de l'imagerie fonctionnelle cérébrale, le but est de retrouver le signal hémodynamique, métabolique ou neuronal. Nous y reviendrons dans la prochaine section dédiée aux contrastes optiques de l'activité cérébrale. Pour ce faire, deux grandes familles de techniques permettent de remonter aux paramètres physiologiques par le biais des paramètres optiques retrouvés. En effet jusqu'ici on a parlé de NIRS qui est une mesure spectroscopique historiquement basée sur un seul point de réception. Afin d'étendre ce concept à l'imagerie on peut utiliser soit une approche tomographique, ici la technique sera référencée sous le nom de Tomographie Optique Diffuse (TOD ou DOT en anglais pour *Diffuse Optical Tomography*), soit une approche Topographique, en interpolant simplement les mesures réalisées ponctuellement à la surface. Dans la littérature, on utilise le terme NIRS indépendamment du nombre de points de mesures. On peut également trouver IOD lorsque des techniques topographiques sont employées.

La première catégorie, la TOD, est la technique la plus précise puisqu'elle implique une véritable reconstruction d'image et permet de retrouver une carte en deux ou trois dimensions des paramètres optiques [Arridge and Hebden, 1997]. Cependant, c'est aussi la plus compliquée à mettre en oeuvre puisqu'elle requiert d'acquérir une grande quantité d'information. De plus, la profondeur de pénétration ainsi que le champ de vue limité de la NIRS actuelle ne permettent pas de retrouver la carte complète des propriétés optiques du cerveau. Néanmoins de récentes études prometteuses, permettent d'améliorer le champ de vue ainsi que la sensibilité aux tissus profonds [Habermehl et al., 2012, Mora et al., 2015]. Nous y reviendrons dans la partie concernant les perspectives de l'imagerie NIRS. On peut également noter que des cartes complètes ont été retrouvées chez les nouveaux-nés, la petite taille de leur tête ainsi que les propriétés optiques plus avantageuses de leurs tissus facilitant la mise en place de cette technique [Gibson et al., 2003].

Nous allons expliquer rapidement le principe de ces problèmes tomographiques. Ils reposent sur la résolution d'un problème inverse. Le problème inverse pouvant être défini comme le fait de tenter de déterminer les causes d'un phénomène à partir des observations expérimentales de ces effets. Ainsi dans notre cas, les effets seraient

les mesures de la réflectance à la surface de la tête, et les causes étant les variations physiologiques entraînant les variations des propriétés optiques. Ainsi, la résolution du problème inverse nécessite tout d'abord la modélisation du problème direct, qui pour nous est la propagation de la lumière dans la tête. Ainsi on peut écrire ce problème sous forme mathématique comme suit :

$$\{y\} = F\{p\} \quad (2.12)$$

Où $\{y\}$ représente les mesures de réflectance à la surface de la tête, $\{p\}$ représente la distribution des paramètres optiques du milieu, et l'opérateur F représente le modèle physique décrit plus haut. Cet opérateur représente donc la propagation de la lumière dans les tissus. On peut donc simuler le trajet des photons entre la source et le détecteur. Ceci permet d'établir la carte de sensibilité appelée PMDF (Photon Measurement Density Function), qui représente l'amplitude des modifications des mesures relativement aux variations de propriétés optiques. La matrice composée de tous les PMDF pour tous les couples sources détecteurs est la matrice Jacobienne.

Ainsi on peut retrouver la distribution $\{p\}$ avec :

$$\{y\} = F^{-1}\{y\} \quad (2.13)$$

Où F^{-1} est l'opérateur inverse de F .

On peut résoudre ce problème inverse de façon linéaire, en supposant que l'on connaît une estimation de la solution proche de la solution idéale, en inversant la matrice Jacobienne [Selb et al., 2007]. Lorsque l'on ne connaît pas de solution approchée, il n'est plus possible de ne pas tenir compte du caractère non-linéaire du problème. Ainsi le problème inverse est résolu en utilisant des algorithmes itératifs [Arridge, 1999].

Ce principe est utilisé pour de nombreuses modalités d'imagerie comme le scanner X ou la TEP, qui sont des modalités d'imagerie couramment utilisées en clinique. Cependant, les spécificités de la NIRS rendent la mise en place de cette méthode compliquée. En effet, la forte densité de photons multidiffusés implique qu'une reconstruction précise est impossible. Lors de reconstructions tomographiques NIRS, un modèle anatomique de référence est donc utilisé pour contraindre les solutions. L'utilisation d'une autre modalité d'imagerie, comme l'IRM, est donc nécessaire afin d'acquérir les images anatomiques [Zhan et al., 2012]. On peut aussi recourir à l'utilisation d'un atlas [Custo et al., 2010]. Enfin la DOT doit reconstruire des cartes de plusieurs paramètres simultanément, en évitant la diaphonie entre absorption et diffusion lumineuse. Malgré ces difficultés, des équipes ont travaillé sur ces problèmes, comme l'équipe de S. Arridge en Angleterre à UCL (University College of London), à l'origine de la TOD, ou encore les travaux de H. Dehghani de l'Université d'Exeter, là encore en Angleterre. Ces travaux ont conduit à l'élaboration de solutions logicielles où ces techniques sont implémentées, respectivement TOAST++ [Schweiger

and Arridge, 2014] et NIRFAST [Dehghani et al., 2008]. Ces logiciels se basent sur des méthodes d'éléments finis pour résoudre l'ED en tout point d'un maillage de tête.

Ce problème étant mal posé mathématiquement, ces techniques nécessitent donc d'acquérir une grande quantité d'information pour pouvoir le résoudre. Comme nous le verrons dans le chapitre 4, le système qui a été développé durant cette thèse permet justement de recueillir une grande quantité de données. Cependant ces approches n'ont pas été testées durant cette thèse, et constitue une des perspectives de ces travaux, nous y reviendrons au chapitre 7.

Pour le traitement des données acquises avec notre système, nous nous sommes donc tournés vers des méthodes plus simples de topographie, avec néanmoins des aspects novateurs tirant parti de la richesse des signaux acquis par le système. Nous y reviendrons au chapitre 6.

Si l'on se place dans le cas le plus simple de détection de la réponse hémodynamique, l'idée est de retrouver les variations de concentration en $[HB]$ et $[HBO_2]$. Cette idée très simple a vu le jour en 1943 avec Horecker qui fut le premier à prouver l'intérêt de sonder les tissus avec de la lumière dans le proche infrarouge [HORECKER, 1943]. À partir des années soixante-dix, l'oxymètre de pouls s'est imposé à l'hôpital pour la mesure de la saturation artérielle en oxygène, via cette technique. Ensuite Jobsis en 1977 a été le premier à mesurer le spectre d'atténuation de la lumière par la tête d'un chat. Depuis, cette technique n'a cessé de se répandre, au grès des évolutions technologiques et méthodologiques, devenant désormais un outil reconnu pour la mesure de l'activité cérébrale dans les études cognitives.

La quantification des variations de concentrations en $[HB]$ et $[HBO_2]$ peut donc se faire de manière relativement simple. En effet, cette variation peut se calculer à partir de la loi de Beer-Lambert modifiée [Sassaroli and Fantini, 2004]. La loi de Beer-Lambert est une relation établissant une proportionnalité entre l'absorbance d'un milieu, défini plus bas, la concentration des espèces chimiques provoquant cette absorption dans le milieu, et la longueur du trajet lumineux au sein de ce milieu. Ainsi la loi de Beer-Lambert s'écrit :

$$I_{\lambda,l} = I_{0\lambda} \exp(-\mu_{a\lambda} l) \quad (2.14)$$

Avec l la longueur du chemin optique, $I_{0\lambda}$ l'intensité de la lumière incidente à une longueur d'onde λ , et $I_{\lambda,l}$ l'intensité de la lumière sortante du milieu à une distance l et une longueur d'onde λ .

Cette théorie est valable lorsque, l'absorption est la seule responsable de la baisse d'intensité dans le milieu et que le chemin optique est connu. Ces deux hypothèses ne sont donc pas vérifiées pour le cas de la mesure des variations de concentration $[HB]$ et $[HBO_2]$ de façon non-invasive. En effet, l'absorption et la diffusion sont responsables de la baisse d'intensité détectée. De plus la diffusion augmente le chemin optique. En effet pour un cas simple de transmission, la longueur du chemin optique est égale à la distance entre la source et le détecteur. Or dans notre cas, la longueur

du chemin optique est dépendante de la forte diffusion. C'est pourquoi le concept du facteur d'augmentation du chemin optique le DPF (*differential pathlength factor*) a été introduit pour tenir compte de cette augmentation. La loi de Beer-Lambert modifiée s'écrit alors :

$$I_{\lambda,d} = I_{0\lambda} \exp(-\mu_{a\lambda} \cdot l \cdot DPF_{\lambda} + G_{\lambda}) \quad (2.15)$$

En ajoutant le terme du DPF (sans dimension), pour prendre en compte l'allongement du chemin optique lié à la diffusion lumineuse, et le terme G_{λ} (sans dimension) pour tenir compte de la baisse d'intensité liée à cette diffusion.

Dans le cas où le milieu est constitué de N chromophores, cette équation se généralise à :

$$I_{\lambda,d} = I_{0\lambda} 10^{-\sum_{i=1}^N \epsilon_{\lambda}^i \cdot C^i \cdot l \cdot DPF_{\lambda} + G_{\lambda}} \quad (2.16)$$

En prenant la concentration, en $mol \cdot L^{-1}$, et le coefficient d'extinction spécifique ϵ_{λ}^i , défini dans une unité logarithmique en base 10, en $mol^{-1} m^{-1} \cdot L$, du $i^{ème}$ parmi les N chromophores considérés.

On peut également définir l'absorbance A_{λ} du tissu par la relation :

$$A_{\lambda} = \log_{10}\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{\lambda}}\right) = l \cdot DPF_{\lambda} \cdot \sum_{i=1}^N \epsilon_{\lambda}^i \cdot C^i + G_{\lambda} \quad (2.17)$$

Ainsi dans le cas le plus simple de la variation de concentration des chromophores, on peut s'affranchir de G_{λ} , puisque dans le cas de la détection de la réponse hémodynamique, on considère que le coefficient de diffusion reste constant et que c'est uniquement le coefficient d'absorption qui varie lors de la mesure.

Ainsi on a :

$$\Delta A_{\lambda, \alpha - \beta} = \log_{10}\left(\frac{I_{0,\lambda,\alpha} I_{\lambda,\beta}}{I_{0,\lambda,\beta} I_{\lambda,\alpha}}\right) = l \cdot DPF_{\lambda} \cdot \sum_{i=1}^N \epsilon_{\lambda,\alpha}^i \cdot C_{\alpha}^i - \epsilon_{\lambda,\beta}^i \cdot C_{\beta}^i \quad (2.18)$$

Avec α et β deux états différents, induisant des concentrations C_{α}^i et C_{β}^i différentes.

On peut voir que l'équation nécessite d'utiliser plusieurs longueurs d'onde, si l'on veut calculer les variations de plusieurs chromophores, autant de longueurs d'onde que de chromophores recherchés. Typiquement, les systèmes classiques utilisent 2 ou 3 longueurs d'onde pour retrouver les variations en $[HB]$ et $[HBO_2]$.

L'équation 2.18 nous permet donc de quantifier la variation de concentration de chromophores entre deux états, typiquement le repos et l'activation. Ensuite, en

quantifiant cette variation au cours du temps et sur toute la surface, on peut localiser la réponse hémodynamique liée aux activations cérébrales.

Cette technique simple présente des inconvénients. On peut noter que seules les variations de concentration peuvent être quantifiées, et non des concentrations absolues. Cependant cela est largement suffisant dans le cadre de l'imagerie fonctionnelle, pour localiser la zone d'activation. Des techniques comme l'IRM ne sont, par exemple, pas capables de donner d'information quantitative. D'autre part, l'un des inconvénients de l'utilisation de la loi de Beer-Lambert modifiée est qu'elle considère des variations moyennes de concentration sur tout le chemin optique. Or, l'activité cérébrale est focalisée à un endroit. Pour améliorer la qualité des résultats, il est donc préférable de multiplier le nombre de sources et de détecteurs.

Néanmoins cette technique a le gros avantage de ne pas nécessiter de modéliser le problème direct. Ainsi c'est une méthode basée sur cette technique que nous avons choisi d'utiliser lors de nos expériences *in-vivo*. Nous reviendrons sur cette méthode, qui permet d'améliorer les résultats acquis avec la technique évoquée ci-dessus, dans le chapitre 6.

2.4 Le contraste optique de l'imagerie fonctionnelle cérébrale

Nous avons évoqué dans le chapitre précédent le fait que l'imagerie optique permet d'accéder à de nombreux contrastes lors d'une activation cérébrale. Nous allons ici évoquer les 3 principaux contrastes endogènes détectables grâce à la NIRS. Nous verrons que ces contrastes sont effectivement très riches, et s'étendent sur différentes échelles temporelles et spatiales.

2.4.1 La réponse hémodynamique

Le contraste hémodynamique est donc le contraste qui est à la base de cette technique, en étant le premier à avoir été détecté. Ce contraste ne demande donc pas une instrumentation lourde pour être détecté. En effet, les variations d'intensité lumineuse dues au contraste hémodynamique sont assez larges. Des travaux ont montré que ces variations étaient de l'ordre de 2%. De plus, en supposant que ces variations n'influencent que l'absorption, la loi de Beer-Lambert modifiée peut s'appliquer, la diffusion lumineuse ne changeant pas. Cette approximation peut être utilisée même si elle n'est pas rigoureusement exacte [Montcel, 2005].

L'avantage de la NIRS pour ce type de contraste, par rapport à l'IRM, est qu'elle peut :

- Détecter des variations quantitatives du signal hémodynamique.
- Détecter le signal provenant de l'oxy- et de la désoxyhémoglobine.
- Avoir une résolution temporelle bien supérieure à l'IRM.

- Suivre en temps réel le contraste. Ceci permet notamment à la NIRS d'être un candidat pour le développement d'interfaces Homme/Machine, qui se servent de l'activité cérébrale comme commande pour déclencher tel ou tel mécanisme [Limongi et al., 2009, Faress and Chau, 2013].

La signature typique du contraste hémodynamique peut être trouvée en figure 2.8 issue de [Hillman, 2014], pour un cortex de rat. Dans cet exemple, une stimulation de 1 mA à 3 Hz est induite pendant 4 s. Le signal en gris représente la réponse du calcium à la stimulation, et donc le signal du neurone. On peut donc voir qu'il y a une augmentation distincte en [HBT] correspondant à une dilatation des vaisseaux et une augmentation du nombre de globules rouges par unité de volume dans le cortex, correspondant à l'augmentation du FSCr et/ou une augmentation de VSCr. La concentration en $[HBO_2]$ augmente et la concentration en $[HB]$ diminue, indiquant la nette sur-oxygénation du milieu. Au niveau temporel, on peut voir que la réponse commence dans les 500 premières millisecondes après l'activation et qu'elle pique vers 3-5 secondes avant un retour lent à l'état basal. On peut également voir que cette réponse démarre après le premier pic du calcium qui marque l'activité neuronale.

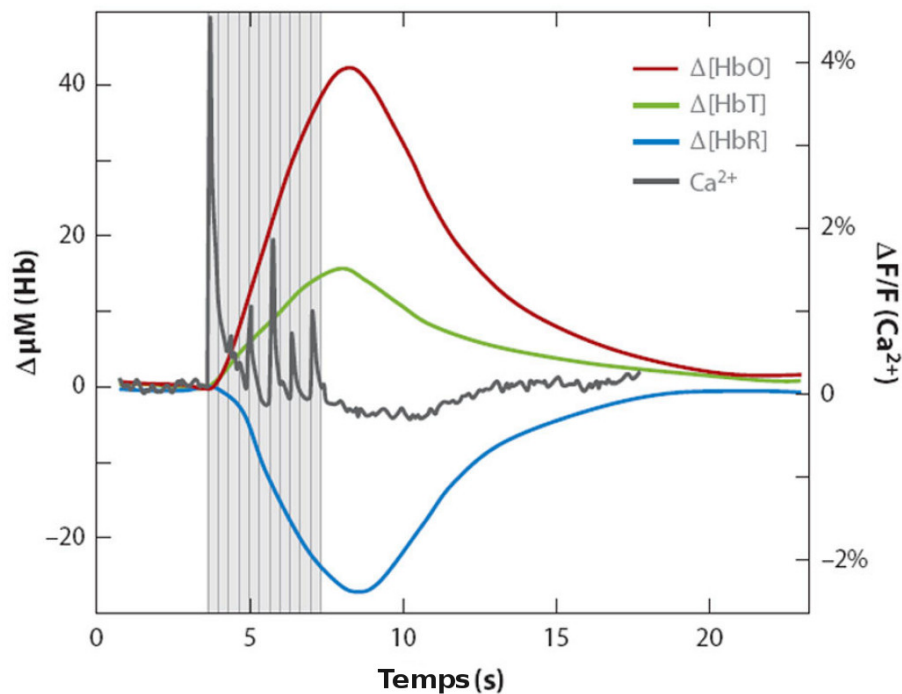


FIGURE 2.8 – Réponse hémodynamique typique. Adapté de [Hillman, 2014].

La détection du contraste hémodynamique est donc rendue possible par le suivi des variations de concentration en $[HB]$ et $[HBO_2]$. Cependant le suivi de ce signal se confronte à une difficulté majeure dans le cadre de la NIRS. En effet pour pouvoir atteindre le cerveau, la lumière doit traverser les différentes couches de la tête, dont la peau. Or, il a été montré qu'il existait une contamination de la réponse

cérébrale par la réponse de la peau [Takahashi et al., 2011] et de la réponse systémique physiologique [Jelzow et al., 2011]. Ceci est un problème puisque cela peut questionner l'origine du contraste détecté (superficiel ou profond?). D'autre part, l'un des grands avantages de la NIRS étant sa portabilité, elle est de plus en plus utilisée dans le suivi de l'activité sportive et son rapport avec l'activité cérébrale [Perry, 2008, Byun et al., 2014]. Dans le cas du suivi de l'activité sportive, ce problème est d'autant plus important, puisque l'effort physique induit une forte réponse hémodynamique au niveau de la peau. Des méthodes ont néanmoins été développées, suivant le type d'instrumentation, pour pallier ces problèmes. Nous y reviendrons dans la section suivante consacrée à l'instrumentation.

D'autre part, la NIRS permet également de suivre des contrastes plus spécifiques que celui de l'hémodynamique. Il s'agit du suivi de la CCO et du contraste EROS (Event Related Optical Signal). Ces deux contrastes sont bien plus localisés et reliés à l'activité cérébrale, ce qui les rend moins sensibles aux variations superficielles. Cependant ces contrastes sont bien plus faibles et nécessitent une instrumentation plus poussée. Nous continuerons donc par décrire le contraste dû à la CCO.

2.4.2 La réponse métabolique

La NIRS peut donc également suivre un contraste métabolique, lié à la CCO. Comme évoqué plus haut, ce chromophore permet de suivre la consommation d'oxygène des cellules, et est donc un marqueur plus précis que l'hémodynamique qui a une localisation plus globale. Néanmoins la détection de ce contraste est plus compliquée que celle du contraste hémodynamique puisque la concentration en CCO est dix fois inférieure à celle de l'hémoglobine. Ainsi, ce contraste a fait l'objet de controverses, mais des études ont montré que ce signal plusieurs fois retrouvé n'est pas l'objet d'un effet de diaphonie avec l'hémoglobine [Uludağ et al., 2004].

De plus, sa forme spectrale ne présentant pas de pic caractéristique dans le PIR, nécessite d'utiliser une large bande spectrale pour pouvoir bien déterminer ces variations de concentrations [Bale et al., 2014]. Ceci complexifie, donc l'instrumentation requise pour pouvoir la détecter.

Bien que la mise en place de cette mesure soit plus compliquée, l'information apportée par cette mesure justifie les efforts engagés. En effet, ce contraste a un lien bien plus direct avec l'activité neuronale que le contraste hémodynamique, puisqu'il quantifie la consommation d'oxygène par la cellule, et non l'augmentation du flux et du volume sanguin, qui est un indice indirect. De ce fait, ce contraste est bien plus localisé. De plus il a récemment été montré que ce contraste est bien moins impacté par la réponse des tissus superficiels. Cet effet serait le reflet de la plus forte concentration en Cytochromes dans le cerveau, dû à sa forte concentration en mitochondries [Kolyva et al., 2014].

Ce contraste présenterait donc une plus grande spécificité à l'activité cérébrale que le contraste hémodynamique, améliorant donc la localisation de cette activité.

2.4.3 La réponse neuronale

Le dernier signal endogène accessible à la NIRS est la réponse neuronale elle-même. Ce contraste rapide appelé Event Related Optical Signal (EROS) ou Fast Optical Signal (FOS). Ce signal est néanmoins le plus controversé [Steinbrink et al., 2005, Plichta et al., 2006, Radhakrishnan et al., 2009]. En effet, ce signal étant très faible, environ 0.1% de variation d'intensité lumineuse [Steinbrink et al., 2005], il est excessivement compliqué à détecter, et expliquer son origine est un vrai défi. Néanmoins plusieurs hypothèses, basées sur des études *in-vitro* [COHEN et al., 1968, Hill and Keynes, 1949, Stepnoski et al., 1991] ainsi que sur des tranches cérébrales [Lipton, 1973, MacVicar and Hochman, 1991] et *in-vivo* [Rector et al., 1997, Rector et al., 2001] chez des animaux, montrent bien l'origine neuronale de ce signal.

La variation d'intensité lumineuse est cette fois associée à la diffusion lumineuse. Cette diffusion est due au fait que le passage du PA soit associé à un gonflement du neurone, dû aux changements liés à l'ouverture des canaux membranaires, ainsi qu'à un déplacement dans l'espace de l'axone. On peut voir en figure 2.9 le déplacement de l'axone d'environ $0.5 \mu m$, au passage du PA. Le gonflement de la cellule nerveuse quant à lui peut être vu sur la vidéo suivante www.youtube.com/watch?v=milWF4HyBks.

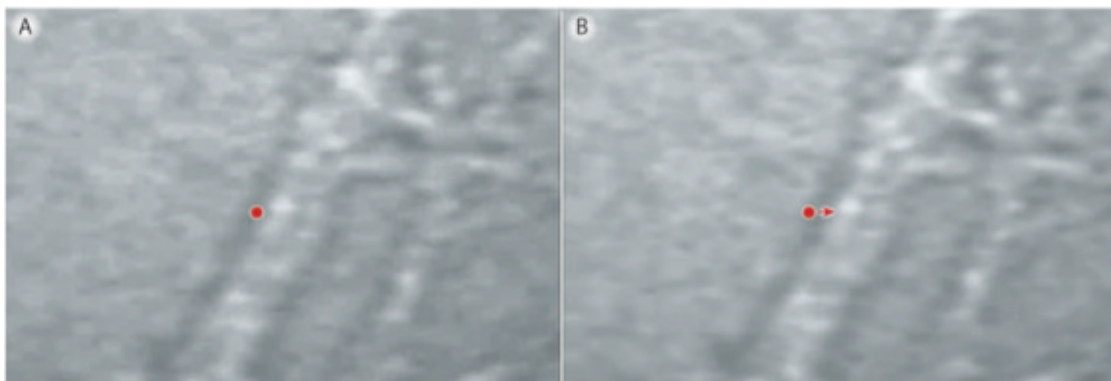


FIGURE 2.9 – Déplacement de l'axone au passage du PA. Extrait de [Fields, 2011]

Ces variations entraînent donc des variations d'indice de réfraction qui changent par conséquent le coefficient de diffusion. En conséquence, pour détecter ce signal, il faut être capable de séparer les variations dues à l'absorption de celles dues à la diffusion. Seuls les instruments résolus en temps ou fréquentiels permettent ce genre de discrimination, nous les verrons dans la section suivante. Un exemple de ce signal EROS, comparé au signal des potentiels évoqués, est présenté en figure 2.10.

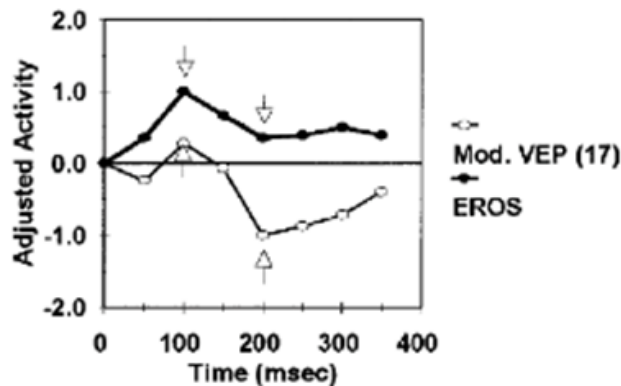


FIGURE 2.10 – Comparaison du signal EROS et des potentiels évoqués. Extrait de [Gratton et al., 1997]

Bien que controversé, le signal a été retrouvé de nombreuses fois dans des études cognitives au niveau du cortex préfrontal [Tse et al., 2006, Tse et al., 2007, Baniqued et al., 2012], des aires visuelles [Gratton et al., 1997, Wolf et al., 2003], des aires auditives [Rinne et al., 1999, Tse et al., 2006] ou encore des aires motrices [Wolf, 2002, Franceschini and Boas, 2004]. Cette mesure reste néanmoins marginale, due à la complexité des méthodes à mettre en place.

Nous avons donc vu à quel point les contrastes optiques étaient riches, suivant différents processus physiologiques, sur plusieurs échelles temporelles et spatiales. Néanmoins la détection de tous ces contrastes est difficile et nécessite, pour avoir la possibilité de les suivre tous, une instrumentation et des méthodes de traitements de données très avancés. Nous ferons donc un point sur les différentes techniques instrumentales actuelles avant de terminer ce chapitre par la description de notre approche qui vise à améliorer la détection de ces contrastes.

2.5 Bases instrumentales

Les précédentes sections ont permis de poser le cadre théorique de la NIRS. Nous allons maintenant aborder la partie expérimentale en décrivant les trois techniques instrumentales permettant de suivre les contrastes optiques de l'activité cérébrale. Cette partie vise à décrire les bases théoriques et instrumentales des trois types d'instruments utilisés en NIRS. Le schéma de principe de ces instruments est disponible dans la figure ci-dessous. On peut noter plusieurs revues de la littérature qui expliquent les principes de ces différents instruments [Pifferi et al., 2012, Pellicer and Bravo, 2011, Contini et al., 2012, Torricelli et al., 2013, Scholkmann et al., 2014].

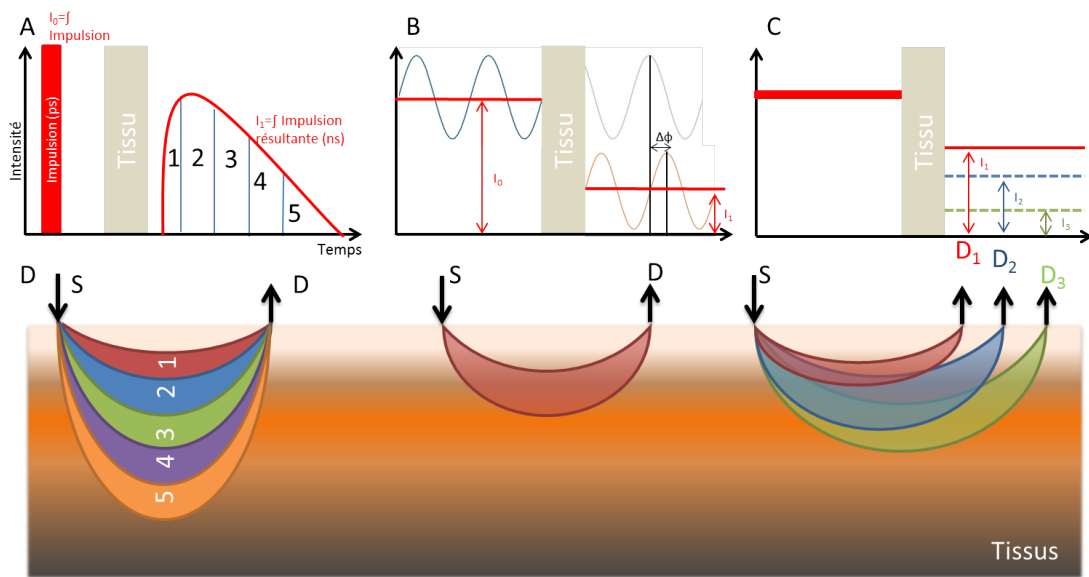


FIGURE 2.11 – Schéma des trois différentes techniques de NIRS. En A, la technique résolue en temps, qui émet une impulsion lumineuse ultra courte et mesure l'étalement de cette impulsion après son passage dans les tissus. Le temps d'arrivée des photons donne un indice sur la profondeur qu'ils ont atteint. En B, la technique fréquentielle qui module, à des fréquences de l'ordre du GHz , une intensité lumineuse constante afin de mesurer en sortie des tissus le décalage de phase et la baisse d'intensité. En C, la technique à onde continue qui envoie une intensité lumineuse constante sur les tissus et mesure simplement la variation d'intensité due aux tissus. Le bas de la figure représente le trajet des photons dans les tissus pour chacune de ces techniques. S : Source, D : Détecteur.

Systèmes Continus

Ce type d'instrument est le plus répandu du fait de sa simplicité, de son faible coût et de la reproductibilité de ses mesures. En effet de nombreux constructeurs commerciaux les proposent comme NIRx, CWtech ou RogueResearch. Pour une liste des différents constructeurs les proposant, on pourra se référer à [Ferrari and Quaresima, 2012, Contini et al., 2012].

Dans la littérature, cette technique est appelée Continuous Wave (CW), pour système à onde continue. En effet, dans ce type d'instrumentation, une source émet de façon continue avec une intensité constante et on mesure l'intensité transmise à quelques centimètres du point d'entrée de la source sur la tête. La source est généralement composée de plusieurs diodes émettant chacune une lumière monochromatique. Ces sources sont alors modulées en fréquence (quelques kHz) afin de pouvoir différencier chaque longueur d'onde, en général de 2 à 4, au point de réception en démodulant les signaux. Cette technique appelée "multiplexage fréquentiel" peut être étendue et utilisée non seulement pour discriminer les longueurs d'onde détectées, mais aussi la provenance spatiale des signaux. Ainsi le nombre de sources et de détecteurs peut être grandement augmenté, rendant possible l'imagerie topographique.

La deuxième approche pour réaliser ce type d'imagerie est le "multiplexage temporel", où chaque source est allumée et éteinte séquentiellement. Chacune de ces techniques présente des désavantages, la première augmentant le bruit ("shot noise"), puisque celui-ci n'est pas dépendant de la fréquence et s'ajoute pour toutes les sources lumineuses sans pouvoir être différencié, et la deuxième réduisant la fréquence d'acquisition. Concernant la partie de détection, plusieurs photodiodes sont disponibles, offrant une très bonne dynamique à des coûts faibles. Les photodiodes à avalanche sont généralement les plus sensibles. Pour une plus grande aire de détection, des photomultiplicateurs sont requis. Ce couple source/détecteur permet donc une fréquence d'acquisition entre 10 et 100 Hz suivant le niveau de Rapport Signal sur Bruit (RSB) voulu. Au niveau du couplage entre la source, ou le détecteur, et la tête, il existe 2 solutions. Soit on utilise des fibres optiques, soit on intègre les sources et détecteurs directement dans la sonde optique. La première solution est utilisée quand le dispositif électronique ne peut pas être miniaturisé ou quand le nombre de sources et de détecteurs est grand ; la deuxième est utilisée lorsque la miniaturisation est possible et que le nombre de sources est limité. Cela permet notamment de développer des instruments sans fil.

Comme nous avons pu le voir en section 2.3.3, le traitement des données associé à cette technique est effectué via la loi de Beer-Lambert modifiée. Dans ce cas, le DPF est établi à partir des données de la littérature, celui-ci ne pouvant pas être mesuré. Néanmoins Patterson *et al* ont proposé une méthodologie pour parvenir à la mesure absolue du coefficient d'absorption des tissus, en effectuant des mesures à différentes distances interoptodes (entre 3 et 4,5 cm) [Patterson et al., 1989b]. Ils ont démontré que sous l'approximation de la diffusion :

$$\mu_a \mu'_s \approx \frac{1}{3} \left(\frac{\partial A}{\partial \rho} - \frac{2}{\rho} \right)^2 \quad (2.19)$$

Où ρ est la distance interoptode. D'après cette équation, on peut alors estimer le coefficient d'absorption sans connaître le DPF. Cela nécessite néanmoins la connaissance de coefficient de diffusion réduit, sa précision entraînant celle du résultat final sur le coefficient d'absorption. Celui-ci est généralement évalué en le calculant suivant la loi de Mie.

Cependant, cette technique souffre d'un gros désavantage. En effet elle est principalement sensible aux tissus superficiels. Or l'activité cérébrale étant située en profondeur, la contribution de la peau est très grande, ce qui introduit un biais. Certaines techniques ont été développées pour pallier ce problème et notamment une technique appelée "Short Distance Source", pour courte distance à la source. Cette technique est basée sur le fait que la sensibilité aux tissus profonds augmente avec la distance source détecteur [Scarpa et al., 2013], comme illustrée en figure 2.11 où l'on voit les "banana shape", ou formes de bananes. Cette forme décrit la probabilité que les photons aient suivi ce chemin. En effectuant une mesure proche de la source ($<1\text{cm}$) et une plus loin ($>3\text{ cm}$), on peut corriger les effets liés à la peau.

Ceci est illustré en figure 2.11. Cependant les variations du signal liées à la peau sont distribuées de manière hétérogène, comme l'illustre la figure 2.12. On peut y voir la distribution du flux sanguin au niveau du front. Les zones rouges marquent les zones où le flux sanguin est bien plus fort. Ainsi les corrections faites à partir de la mesure à une position de la tête ne sont pas toujours fiables. Les techniques résolues en temps permettent d'améliorer cette séparation. Nous y reviendrons plus bas.

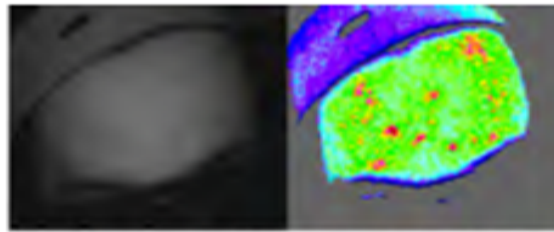


FIGURE 2.12 – Variation du flux sanguin au niveau de la peau du front. (gauche) Photographie du front. (droite) Image du flux. On voit nettement les points rouges correspondant aux zones où le flux sanguin est très élevé. Extrait de [Satoru Kohno and Hoshi, 2014]

Enfin, la CW NIRS permet également de détecter le contraste lié à la CCO. En effet, on peut remplacer les diodes par une source blanche et la photodiode par un spectromètre, afin d'obtenir une mesure spectrale permettant de retrouver ce chromophore en plus de l'hémoglobine. Ce contraste étant plus sensible à l'activité cérébrale, il permet d'éviter certaines erreurs dues aux tissus superficiels. Cependant l'instrumentation est plus lourde et les dispositifs moins légers que pour les systèmes à quelques longueurs d'onde. Une autre des évolutions très récente de cette technique est la HD-DOT ou High-Density DOT. Cette technique principalement développée dans le laboratoire de JP Culver, permet un champ de vue et une résolution bien supérieurs aux techniques standards actuelles. En effet elle consiste à placer un très grand nombre de couples sources détecteurs de façon à ce que les mesures se recouvrent. Cette technique augmente donc considérablement la complexité des instruments. Nous reviendrons sur cette technique au chapitre des perspectives.

Systèmes Fréquentiels

Les systèmes fréquentiels, dits FD, ont été introduits dans les années 1990, et permettent d'apporter plus d'informations que les systèmes CW, en ayant accès aux variations d'intensités, mais aussi de phases du signal. Ceci permet de différencier l'absorption, qui influera principalement sur l'intensité du signal, de la diffusion, qui influera principalement sur le déphasage, en appliquant les algorithmes de reconstructions basés sur l'équation de diffusion dans le domaine fréquentiel [Francoeur et al., 2005]. Ainsi ces systèmes sont capables de retrouver les concentrations absolues des différents chromophores. Des systèmes fréquentiels commerciaux sont également disponibles, notamment chez ISS <http://www.iss.com/biomedical/instruments/>

[imagent.html](#).

Pour mesurer ces informations, ces systèmes utilisent des sources modulées à des centaines de MHz . Différentes techniques sont possibles, soit en modulant une source continue, en utilisant des dispositifs externes, soit en utilisant une source directement modulée, ce qui est la technique la plus efficace. On peut par exemple contrôler une diode laser en modulant l'amplitude du courant qui lui est délivré, ce qui permet d'atteindre une bande passante de l'ordre du GHz . On peut également utiliser des diodes électroluminescentes, ce qui permet d'atteindre une bande passante de l'ordre de la centaine de MHz . Ces deux techniques requièrent un oscillateur radiofréquence pour piloter la source et donner un signal de référence pour la mesure de la phase. Les longueurs d'onde utilisées sont les mêmes que celles pour les systèmes continus. En théorie, il est possible d'utiliser les mêmes techniques de multiplexage séquentielles que pour la CW, mais leur mise en place est bien plus compliquée. Les mêmes détecteurs que pour la CW peuvent être utilisés, en sachant que plus ils sont rapides, plus la bande passante de modulation utilisée peut être large. On peut atteindre des bandes passantes de l'ordre du GHz . Les détecteurs sont aussi partie prenante de l'électronique de démodulation. Celle-ci peut être interne ou externe. Pour la démodulation interne, le gain du détecteur est directement modulé à la bonne fréquence, et pour la démodulation externe, le gain reste constant et le signal de sortie est démodulé à l'aide d'un autre système électronique. Ces systèmes sont peu coûteux, stables et offrent une fréquence d'acquisition rapide, jusqu'à 50 Hz .

Ainsi on peut voir que ces systèmes présentent de nombreux avantages, d'autant que le bruit basse fréquence est directement supprimé par la démodulation, ce qui permet d'atteindre des rapports signal sur bruit bien supérieurs à ceux des systèmes CW ou temps résolu que nous évoquerons plus bas. Ces avantages ont été très largement utilisés pour l'étude du signal EROS, notamment par le groupe de G. Gratton [Abdelnour et al., 2009], de l'université de l'Illinois. Cependant, quand le signal devient très faible, comme celui provenant des couches les plus profondes des tissus, il ne peut être détecté qu'avec des systèmes résolus en temps.

Systèmes Résolus en Temps

La dernière technique est donc celle de la NIRS résolue en temps de vol du photon (TR pour Time Resolved dans la littérature), qui a pris naissance à la fin des années 1980 [Abdelnour et al., 2009]. Dans la littérature, c'est la technique la moins représentée du point de vue applicatif, par rapport à la CW ou FD. Ceci est principalement dû à la complexité instrumentale, et au fait qu'il n'y ait, à notre connaissance, qu'un seul système commercial accessible (HAMAMATSU). De plus celui-ci est très difficile d'accès hors du Japon. Néanmoins les développements techniques et instrumentaux prennent leur place au sein de la littérature.

En effet, bien que leur coût et leur complexité puissent freiner sa mise en place, ces instruments permettent d'acquérir la plus grande quantité d'information. Le

principe de cet instrument est d'envoyer des impulsions lumineuses ultracourtes (de l'ordre de la picoseconde voir femtoseconde) dans les tissus, et de mesurer le temps de vol des photons dans les tissus. Ainsi, le signal est détecté sous la forme d'un histogramme de temps de vol des photons. Ce signal se nomme dans la littérature Temporal Point Spread Function (TPSF) (fonction d'étalement du point temporel). Ce signal s'étend sur plusieurs nanosecondes. En effet, l'impulsion lumineuse injectée, et qui est considérée comme une impulsion de Dirac à la fois temporelle et spatiale, s'étale dans le temps et dans l'espace à mesure qu'elle se propage dans les tissus, sous l'effet de la diffusion. Ainsi, le signal que l'on mesure à la sortie des tissus représente les différents chemins pris par la lumière, sous forme de leurs temps d'arrivée. Plus le temps d'arrivée est long, plus le chemin optique est long. Ainsi, ce temps d'arrivée des photons peut être considéré comme un indice de la profondeur qu'ils ont atteint. L'étalement de la TPSF est donc lié à la diffusion lumineuse, qui fait prendre à la lumière différents chemins. On peut également noter une atténuation de la lumière, due à l'absorption. Il est donc possible de séparer les effets de l'absorption et de la diffusion par cette technique, tout comme avec les systèmes FD. Le gros avantage des systèmes TR étant qu'ils encodent directement la profondeur de pénétration des photons, les photons ayant voyagé sur une durée inférieure à quelques centaines de *ps* ayant une faible probabilité d'avoir atteint les régions profondes, alors que c'est l'inverse pour les photons de temps long.

Ainsi les systèmes TR sont capables de retrouver les propriétés optiques absolues des tissus, en ajustant les résultats des mesures à un modèle théorique approprié. On peut par exemple prendre le modèle d'un milieu homogène semi-infini, comme montré en section 2.3.2 ci-dessus. Cependant, trouver un modèle approprié pour le cas de structures hétérogènes comme la tête reste compliqué, et des travaux de validations, par exemple en confrontant les modèles analytiques utilisés, avec des modèles Monte-Carlo, plus fidèles à la réalité, sont encore menés à l'heure actuelle [Selb et al., 2014]. Mais le gros avantage des systèmes TR réside donc en leur capacité à discriminer les tissus superficiels, des tissus profonds, ce qui permet par exemple, de différencier les effets hémodynamiques situés dans la peau, de ceux situés dans le cerveau, sans utiliser plusieurs points de mesure pour ne pas souffrir des hétérogénéités des tissus superficiels.

On peut citer deux approches pour tirer parti de cette caractéristique : la première est celle dite de porte temporelle, et l'autre est celle basée sur les premiers moments. L'approche des portes temporelles consiste à découper la TPSF en plusieurs tranches centrées sur différents temps d'arrivée des photons. Les changements d'intensité lumineuse au sein de chaque tranche entre deux états permettent donc de calculer les différences d'absorption au sein de cette tranche. Ainsi les premières tranches donnent une information sur les tissus superficiels (ie la peau) et les dernières sur les tissus profonds (ie le cerveau). L'autre approche quant à elle, exploite les différentes sensibilités à la profondeur des moments de la TPSF [Ducros et al., 2009]. Les moments de la TPSF sont des paramètres qui peuvent être définis comme les principales mesures statistiques décrivant la TPSF. Ainsi le premier moment de la TPSF est son intensité totale E , le deuxième est son temps moyen $\langle t \rangle$ et le

troisième est sa variance c_2 . Si $I(t)$ est l'intensité du signal, les premiers moments sont définis par :

$$E = \sum_t I(t) \quad (2.20)$$

$$\langle t \rangle = \frac{\sum_t t \cdot I(t)}{E} \quad (2.21)$$

$$c_2 = \frac{\sum_t (t - \langle t \rangle)^2 I(t)}{E} \quad (2.22)$$

E est plus sensible aux tissus superficiels, et la variance est plus sensible aux tissus profonds. Il faut aussi noter que $\langle t \rangle$ est relativement robuste au bruit expérimental, alors que la sensibilité au bruit des moments augmente avec l'ordre des moments.

Pour finir cette description théorique des systèmes TR, il faut noter que la mesure de l'étalement de la TPSF due aux tissus est impactée par le système lui-même. En effet, les éléments constitutifs du système élargissent eux aussi l'impulsion lumineuse. Ainsi pour retrouver l'élargissement uniquement dû aux tissus, il convient de mesurer celui dû au système seul, pour ensuite s'en affranchir par le calcul. Cette mesure est appelée Réponse Impulsionnelle du Système (RIS) (Instrument Response Function dans la littérature). Nous y reviendrons au chapitre 4.

Afin d'acquérir les données TR, les systèmes reposent sur trois principaux composants : la source, le détecteur et les fibres optiques.

Pour ce qui est de la source, elle doit permettre de générer une intensité lumineuse suffisante (de l'ordre du mW), dans une impulsion très courte (de l'ordre de la dizaine de ps ou moins), et à haute fréquence (de l'ordre de la dizaine de MHz). Différents groupes ont utilisé des diodes pulsées. On peut aussi noter l'utilisation de plus en plus répandue des lasers supercontinuum, devenus plus accessibles ces dernières années. Des filtres acousto-optique sont généralement utilisés dans ce cas pour choisir les longueurs d'onde voulues. Pour la mesure de toutes les longueurs d'onde, il y a généralement deux stratégies, le multiplexage temporel ou le multiplexage spatial. Dans le premier cas, toutes les longueurs d'onde sont injectées au même point, mais en induisant un délai temporel entre chaque longueur d'onde, celui-ci devant être plus grand que la largeur de la TPSF réémise. Dans le deuxième cas, les longueurs d'onde sont émises en même temps, mais à deux endroits différents et non corrélés l'un de l'autre. Lorsque la quantité de signaux acquis est suffisante, les longueurs d'onde sont interchangeables.

Pour la mesure du signal, un système d'acquisition ayant une résolution de l'ordre de la picoseconde est donc requis. Les premiers détecteurs employés ont été les caméras STREAK qui ont une résolution allant de 1 à 10 ps . En dépit de leur coût, ces caméras sont intéressantes puisqu'elles ont une résolution temporelle inégalée

et ont une dimension de la caméra pouvant être utilisée soit pour l'imagerie, avec différents points de détection, soit pour une mesure hyperspectrale, en couplant un spectromètre imageur devant la caméra. Elles sont très utilisées pour caractériser les milieux diffusants, mais le sont encore peu en clinique. Une autre catégorie de caméra, les caméras ICCD peuvent être utilisées. Ces caméras intensifiées dotées d'une porte temporelle sont souvent utilisées dans des systèmes sans contact [P. Poulet, W. Uhring, W. Hanselmann, R. Glazenborg, F. Nouizi, V. Zint, 2013]. Nous reviendrons sur ces caméras plus en détail au chapitre 3, puisque c'est sur cette technologie qu'est basé notre système de détection. Enfin une autre technique de détection est basée sur des cartes de comptage TCSPC (Time-Correlated Single Photon Counting). Cette technique est basée sur le fait que l'intensité lumineuse détectée est si faible, que la probabilité de détecter un photon dans une période est bien inférieure à 1. Ainsi on mesure le temps d'arrivée de chaque photon, puis on fait l'histogramme du temps d'arrivée de chaque photon. Cette technique requiert généralement un tube photomultiplicateur (PMT) comme détecteur. Ce type de détecteur équipe dorénavant la majeure partie des systèmes résolus en temps. Enfin on peut noter que pour ce type d'instrument, la fréquence d'acquisition est généralement de l'ordre du HZ , afin de pouvoir avoir un rapport signal à bruit acceptable, en comptant un nombre suffisamment grand de photons.

Ces instruments permettent donc d'acquérir le plus d'informations, mais sont nettement plus compliqués à mettre en oeuvre. Malgré cette complexité instrumentale, leur capacité à différencier les tissus en fonction de leurs profondeurs est très intéressante, puisque la contamination du contraste de l'activation cérébrale par les tissus superficiels est l'un des problèmes majeurs de la NIRS actuelle. Ainsi nous avons choisi de mettre en place cette technique. Nous allons donc conclure ce chapitre en expliquant notre stratégie qui vise à tirer parti de la richesse de tous les contrastes optiques de l'activité cérébrale.

2.6 Approche innovante des travaux de thèse

Comme nous l'avons vu précédemment, le contraste optique de l'activité cérébrale possède une richesse inégalée. Néanmoins la forte diffusion des photons dans les tissus perturbe la mesure de ces contrastes, et des solutions instrumentales et algorithmiques poussées doivent être mises en oeuvre. D'autre part la contamination du contraste cérébral par les tissus superficiels rend plus difficile l'interprétation des résultats, notamment lors de la détection du contraste hémodynamique. Ainsi la détection des autres contrastes, bien que plus compliquée, est un bon moyen pour améliorer la localisation de l'activation cérébrale. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à développer un instrument capable théoriquement de détecter tous ces contrastes.

Pour ce faire nous avons développé un nouvel instrument permettant de réaliser une imagerie de l'activité cérébrale en recueillant la dimension de temps de vol du photon et la dimension spectrale simultanément, et ce à haute fréquence

d'acquisition. En effet, il a préalablement été montré que l'acquisition de ces deux dimensions a permis de détecter le contraste hémodynamique chez des diamants Mandarin, même si ce contraste est très faible chez ces animaux [Mottin et al., 2011]. Ainsi dans le contexte de l'imagerie fonctionnelle cérébrale chez l'Homme, cette approche ajoutera des informations supplémentaires par rapport aux systèmes actuels, ce qui nous permettra :

- de mieux différencier les tissus superficiels et profonds, en couplant l'information de temps de vol du photon et du spectre, permettant de retrouver la signature spectrale de chaque temps d'arrivée des photons
- de pouvoir détecter le contraste métabolique, en allant chercher le signal de la CCO, et ce encore une fois, en fonction du temps d'arrivée des photons
- de pouvoir étudier le signal EROS, en dissociant l'absorption de la diffusion, et en se servant de l'information spectrale. On peut noter que le suivi de ce dernier contraste à dicter nos choix instrumentaux, demandant un système avec une fréquence d'acquisition élevée.

Ces travaux de thèse ont donc permis de commencer cette thématique de recherche, nouvelle au laboratoire. Ainsi nous avons développé et caractérisé cet instrument. Ensuite nous l'avons testé *in-vivo* chez des sujets sains, en retrouvant l'activité cérébrale du cortex préfrontal. Nous avons été également capables de mieux différencier les signaux provenant de différentes profondeurs et de retrouver le contraste métabolique. Le contraste EROS n'a quant à lui pas pu être exploré par manque de temps, mais nous reviendrons sur les méthodes à mettre en place pour y parvenir au chapitre des perspectives. Nous allons donc poursuivre en décrivant notre instrument, en commençant par justifier nos choix quant aux éléments constitutifs du système.

Travaux effectués

« Mesurer, c'est savoir. »

Jean-Baptiste Kléber

Instrumentation

Après la première partie qui a servi à introduire ces travaux de thèse, dans ce chapitre nous commencerons la description des travaux effectués par la description de l'instrument qui a été développé. Nous commencerons par justifier nos choix instrumentaux dictés par notre cahier des charges, puis nous décrirons chaque élément du système de la source au détecteur en passant par les optodes et le casque. Nous décrirons également les étapes de l'assemblage ainsi que les différents modes d'acquisition de notre instrument. La caractérisation du système sera décrite dans le prochain chapitre.

Sommaire

3.1	Justification des choix instrumentaux	60
3.2	Partie Source	63
3.2.1	Laser	63
3.2.2	Filtrage	63
3.2.3	Assemblage de l'étage source	65
3.3	Partie de détection	65
3.3.1	Objectif	66
3.3.2	Spectromètre	66
3.3.3	Caméra ICCD	67
3.3.4	Assemblage de l'étage de détection	69
3.3.5	Circuit de synchronisation Laser/Caméra	71
3.4	Interface Homme/Machine	72
3.4.1	Optodes	73
3.4.2	Casque	74
3.5	Intégration du système	75
3.5.1	Assemblage	76
3.5.2	Pilotage informatique	76
3.6	Acquisition des données	78
3.6.1	Données en mode "Statique"	78
3.6.2	Données en mode "Dynamique" ou "Fonctionnel"	79

3.1 Justification des choix instrumentaux

Les choix instrumentaux ont été dictés par les contraintes de notre cahier des charges. En effet, nous voulions un instrument capable d'acquérir les dimensions spatiale, spectrale et de temps de vol du photon, et ce avec une fréquence d'acquisition élevée. Nous avons donc choisi un système basé sur un laser blanc pulsé et une caméra ICCD couplée à un spectromètre imageur.

Cet assemblage unique est le seul à permettre la détection de toutes les dimensions simultanément, et avec notamment un grand nombre de longueurs d'onde et un fort flux de photons. Le laser blanc permet premièrement d'envoyer sur les tissus toutes les longueurs d'onde voulues, sans passer par aucune méthode de multiplexage. Cela suppose qu'on soit capable de séparer toutes les longueurs d'onde lors de l'acquisition. Ainsi, une méthode basée sur une caméra STREAK pourrait être envisagée, mais rendrait impossible l'imagerie. D'autre part, l'utilisation de TCSPC rend difficile à l'heure actuelle l'acquisition d'un grand nombre de longueurs d'onde à une fréquence d'acquisition élevée. Pour l'instant un seul système a été reporté dans la littérature utilisant 16 longueurs d'onde et pouvant réaliser une imagerie fonctionnelle [Dunne et al., 2014].

Nous avons choisi un système de détection basé sur une caméra ICCD couplé à un spectromètre imageur. Cela nous permet d'avoir au sein d'une même image les dimensions spatiale et spectrale, et même d'y ajouter la dimension de temps de vol du photon en adoptant des stratégies adaptées. De plus, la fréquence maximum de notre caméra étant de 76 Hz , cela nous permet d'envisager l'étude du contraste EROS. L'avantage de la caméra ICCD est qu'elle peut mesurer un fort flux de photons, contrairement aux TCSPC qui sont rapidement limités si l'intensité lumineuse devient trop importante. Néanmoins, le principal inconvénient des caméras ICCD est que leur résolution dans la dimension du temps de vol du photon est inférieure à celle des TCSPC ou des caméras STREAK. Cela peut être un problème lors de l'ajustement des modèles analytiques, la TPSF étant moins résolue. Cette limitation est compensée par le fait que les caméras ICCD permettent d'utiliser plus directement les traitements basés sur les portes temporelles, puisque l'acquisition permet d'acquérir directement ces portes. Ces traitements étant bien adaptés à la détection de l'activation cérébrale, la limitation de la résolution temporelle du temps de vol du photon n'a donc pas été jugée problématique.

Nous avons également développé nos propres moyens de couplage entre le système et la tête du sujet. Ce couplage est notamment assuré par des fibres optiques, ce qui permet d'explorer toutes les zones cérébrales, les systèmes sans contact étant limités aux parties dépourvues de cheveux, donc principalement le lobe frontal. De plus, la configuration fibrée permet d'être plus robuste au transport, posant moins de problèmes d'alignement optique. Tous ces éléments ont été montés sur des plaques optiques avec une configuration à deux étages, permettant de réduire l'encombrement, ce qui rendra notre instrument compatible avec un environnement clinique. En effet, l'encombrement réduit, ainsi que l'approche fibrée, permettra de rendre notre

ystème plus robuste au transport, ce qui est un point essentiel pour pouvoir amener le système au pied du lit du patient. Avant de commencer la description de chaque élément, un schéma complet du système est disponible en figure 3.1 en page suivante.

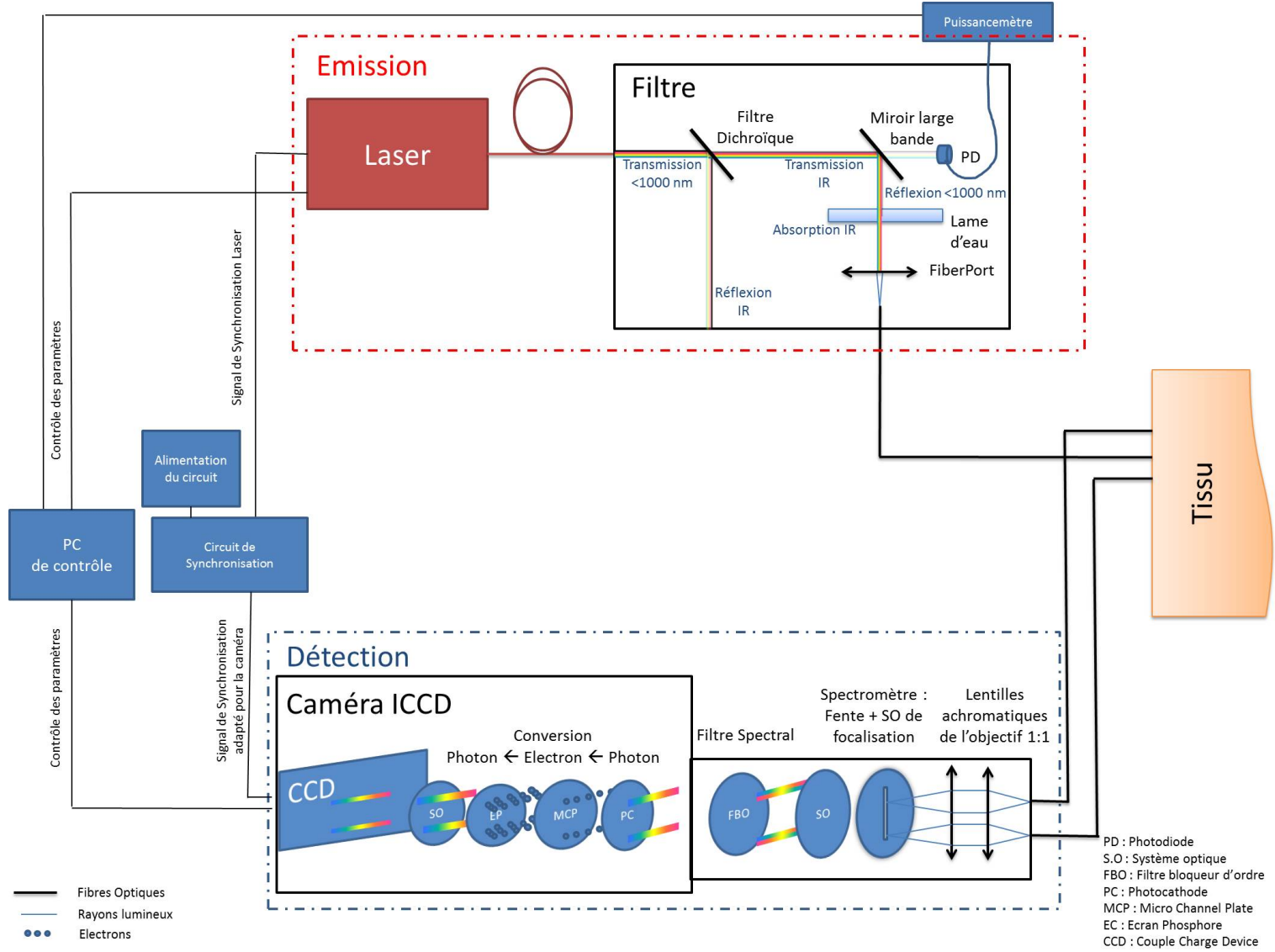


FIGURE 3.1 – Schéma du système

3.2 Partie Source

La partie source est basée sur le couple laser et système de filtrage, qui permet d'envoyer sur les tissus, le rayonnement utile sans risque pour le sujet. Nous décrivons ici ces deux éléments.

3.2.1 Laser

La source lumineuse que nous avons utilisée est un laser supercontinuum Fianium WhiteLase micro. Ce laser produit des impulsions de l'ordre de la picoseconde sur une bande spectrale allant de 400 à 2200 nm. La largeur temporelle maximum des impulsions spécifiée par le constructeur est de $42ps$ et le taux de répétition est de $20 MHz$. Enfin, la puissance de sortie du laser est d'environ $400 mW$ sur tout le spectre. Ce spectre est visible en figure 3.2b.

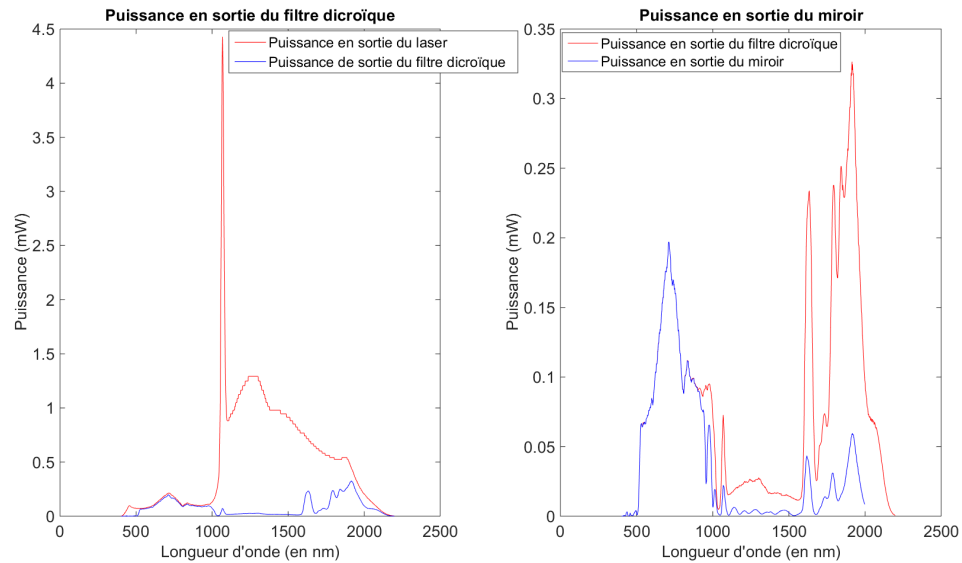
3.2.2 Filtrage

Afin d'éviter tout dommage sur les tissus, le rayon de sortie du laser doit être filtré. En effet, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, le coefficient d'absorption de l'eau est très élevé dans l'infrarouge, et les tissus sont en majorité composés d'eau. Ainsi des radiations infrarouges pourraient endommager les tissus, en induisant un échauffement conséquent des tissus. De plus, ces radiations étant absorbées, elles ne seront pas détectables. Il n'est donc pas nécessaire d'envoyer sur les tissus cette énergie inutile.

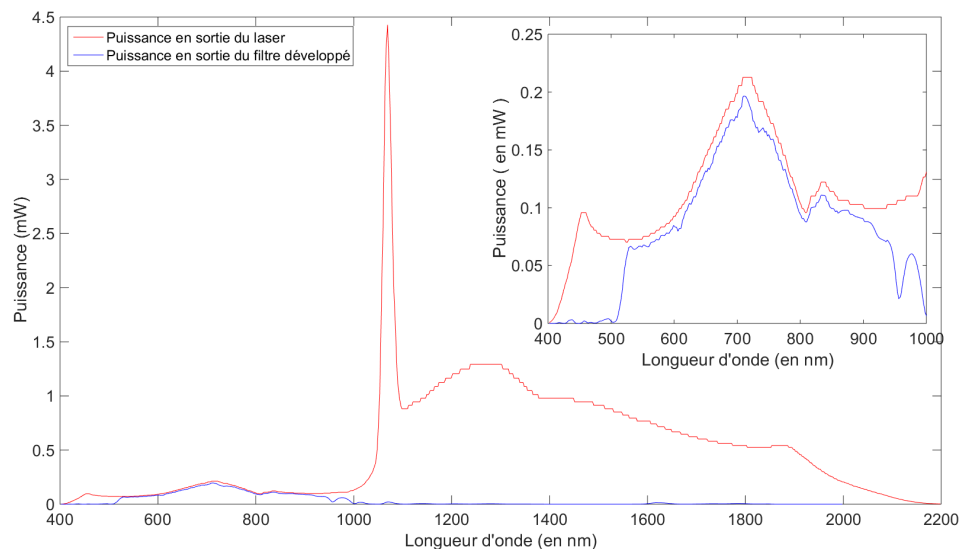
Nous avons donc développé un filtre afin de bloquer tout le rayonnement infrarouge. Au vu des caractéristiques du laser, nous n'avons pas pu utiliser de filtre commercial standard, qui ne permettrait pas de filtrer toute la partie infrarouge du spectre. Nous avons donc développé notre propre filtre, en combinant plusieurs filtres standards.

Ce filtre est basé sur un filtre dichroïque passe-bas (DMSP1000, Thorlabs), suivi d'un miroir diélectrique large bande (BB1-E02, Thorlabs). Ceci nous permet de filtrer la majorité des rayons infrarouges. En effet, on peut voir la différence entre la sortie du laser et la sortie du filtre en figure 3.2b. Le premier élément est le filtre dichroïque qui permet de bien atténuer le rayonnement entre 1000 et 1600 nm, mais qui laisse passer une grande partie du rayonnement infrarouge au-delà. Pour supprimer ce rayonnement au-delà de 1600 nm nous avons placé en sortie de ce filtre dichroïque un miroir dichroïque large bande qui permet de bien diminuer le rayonnement non atténué par le premier filtre dichroïque. Le rayonnement en sortie de ce miroir est visible en figure 3.2a. Cependant, une petite partie du rayonnement IR est toujours présente, surtout trois pics à 1600, 1800 et 1900 nm. Pour éliminer le rayonnement infrarouge toujours présent, nous avons ajouté une lame d'eau, afin d'être sûrs qu'aucune partie de ce rayonnement ne soit délivrée sur les tissus. Nous avons calculé, à l'aide de la loi de Beer-Lambert, qu'une lame d'eau d'une largeur

de 2mm serait suffisante.



(a) Comparaison entre la puissance de sortie du spectre du laser et celle en sortie des deux premières optiques (filtre dichroïque/miroir large bande).



(b) Comparaison entre la puissance de sortie du spectre du laser et celle du rayonnement filtré

FIGURE 3.2 – Filtrage spectral. (a) Comparaison entre la puissance de sortie du spectre du laser et celle en sortie des deux premières optiques (filtre dichroïque/miroir large bande). (b) Comparaison entre la puissance de sortie du spectre du laser et celle du rayonnement filtré.

Le filtre réalisé permet donc de bloquer le rayonnement infrarouge tout en préservant la majorité de la puissance utile, en dessous de 1000 nm. En effet, 82% de la

puissance comprise entre 500 et 1000 nm est transmise. Une photographie du filtre développé est disponible en figure 3.3. Ce filtre permet donc de bien filtrer le rayonnement non voulu et garantit la sécurité du sujet. Nous précisons que nous n'avons observé aucun effet thermique, ou dommage sur les tissus lors de nos études sur les sujets.

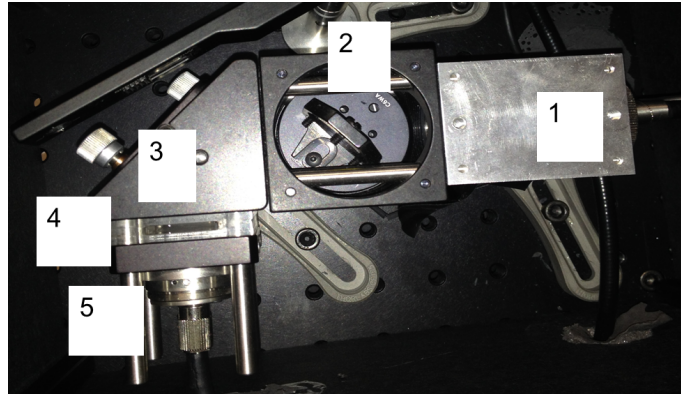


FIGURE 3.3 – Photographie du filtre réalisé. 1 - Pièce mécanique supportant la fibre du laser. 2 - Filtre dichroïque. 3 - Miroir diélectrique. 4 - Lame d'eau de 2 mm. 5 - Fiberport Thorlabs permettant d'injecter le rayonnement filtré dans l'optode source.

3.2.3 Assemblage de l'étage source

Cet ensemble laser/filtrage constitue l'étage de source. Il tient sur une plaque optique de 60 x 30 cm. On a donc sur cette plaque le laser lui-même ainsi qu'une boîte noire, contenant la partie de filtrage. En effet, le rayonnement infrarouge filtré étant réfléchi, il doit être confiné pour des questions de sécurité. Ainsi, la fibre optique de sortie du laser est maintenue dans cette boîte noire par le biais d'une pièce mécanique que nous avons réalisée. Ensuite, les éléments du filtre sont maintenus par un système de cage optique. Enfin, le rayonnement filtré est injecté dans notre optode source, via un coupleur *fiberport PAFA-X-4-B* (thorlabs). Cet élément permet de bien coupler la lumière provenant du filtre dans les optodes pour toutes les longueurs d'onde, puisqu'il est composé d'une lentille achromatique. Il permet également de connecter notre optode de source simplement, via un connecteur FC/PC standard. Nous reviendrons, dans une partie dédiée, sur la réalisation de nos optodes.

Tous ces éléments sont donc contenus dans notre boîte noire, ce qui permet qu'aucun rayonnement qui ne soit pas guidé par une fibre n'entre ou ne sorte de cette boîte.

3.3 Partie de détection

Notre système de détection est donc basé sur une caméra ICCD couplée à un spectromètre imageur. Un objectif est également placé devant le spectromètre pour focaliser

le rayonnement lumineux provenant des optodes. Nous allons donc décrire chacun de ces éléments et leurs assemblages.

3.3.1 Objectif

Afin de coupler le maximum d'énergie entre la lumière émergente de la tête et le système de détection, il a fallu réaliser un objectif. Cet objectif est basé sur un montage afocal constitué de deux lentilles achromatiques VIS-NIR (49352INK, Edmund Optics), afin de limiter les aberrations chromatiques, et à un grandissement de 1. Nous avons réalisé une pièce mécanique en aluminium anodisé afin de maintenir les deux lentilles. Cet objectif est connecté au spectromètre via une monture C.

3.3.2 Spectromètre

Le spectromètre est utilisé afin de pouvoir réaliser l'analyse spectrale. C'est un spectromètre imageur à réseau *ImSpector V10* (SPECIM). La particularité de ce spectromètre réside dans le fait qu'il permet d'obtenir une image 2D comprenant la dimension spatiale et la dimension spectrale. Le schéma de principe de ces spectromètres est décrit en figure 3.4.

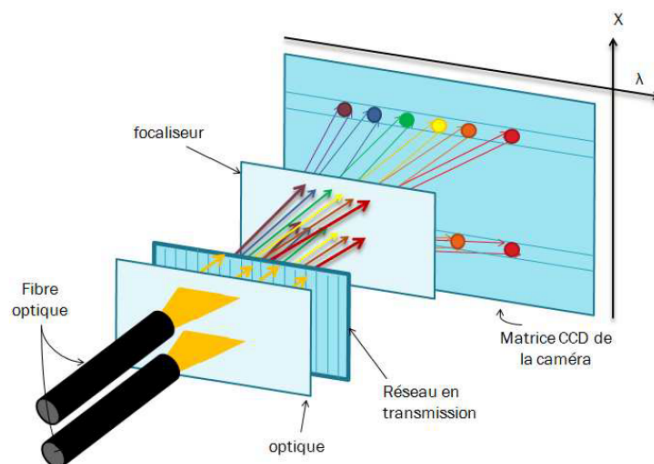


FIGURE 3.4 – Schéma de principe d'un spectromètre imageur.

La lumière émergente de la tête est conduite par les fibres optiques, après être passée par l'objectif, puis atteint la fente d'entrée de l'appareil. Un jeu de composants constitué d'optiques de collimation permet de mettre en forme le faisceau de lumière avant qu'il n'atteigne le réseau de diffraction qui fonctionne dans ce cas en transmission. Le faisceau est ensuite dispersé en sortie du réseau selon la longueur d'onde et focalisé par une lentille sur la caméra ICCD. Dans notre cas, l'image ne se forme pas directement sur la matrice CCD de la caméra, mais subit au préalable une étape d'intensification (détaillée dans la partie Caméra ICCD).

Ce spectromètre possède une fente d'entrée de 9.8 mm de hauteur et une largeur de 150 μm . La résolution spectrale de notre spectromètre est de 20 nm sur la bande spectrale 400-1000 nm. Il faut noter qu'un filtre bloqueur d'ordre (FBO) avec une longueur d'onde de coupure à 570 nm est placé entre le spectromètre et la caméra afin d'éviter les repliements de spectre dus aux ordres supérieurs de diffraction.

3.3.3 Caméra ICCD

La caméra ICCD permet d'intensifier la lumière reçue avant de capturer l'image et de fournir une porte temporelle, permettant la détection résolue en temps. En effet, l'énergie lumineuse collectée en sortie de la tête étant très faible, il faut l'intensifier afin de pouvoir capturer une image. Cette étape d'intensification se fait par effet avalanche. Les photons frappent d'abord une photocathode qui les convertit en électron. Notre caméra est dotée d'une photocathode de type S25 dont la réponse spectrale est illustrée en figure 3.5. Cette réponse spectrale aura une influence sur la réponse spectrale de l'ensemble du système *source + détection*. Nous y reviendrons dans le prochain chapitre.

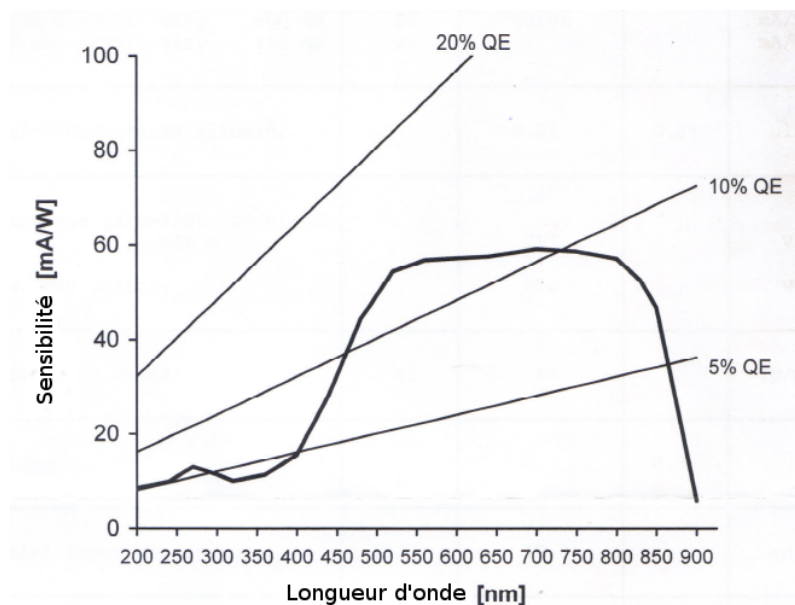
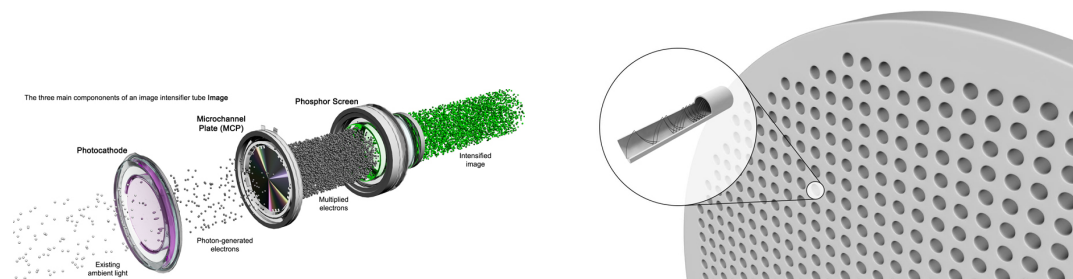


FIGURE 3.5 – Réponse spectrale de la photocathode. Données constructeur.

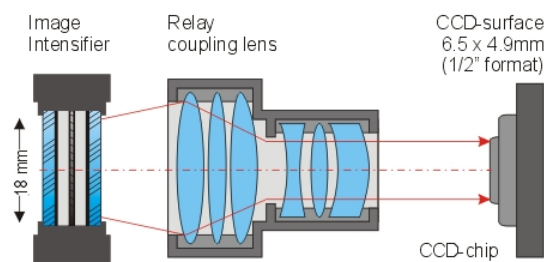
Une fois les électrons générés, ils sont accélérés par un champ électrique avant de frapper une galette de microcanaux (MCP pour Micro Channel Plate en anglais) qui les démultiplie. En effet, un MCP est un dispositif amplificateur de charge électrique. La galette céramique est polarisée et se compose d'un réseau de microcanaux qui la traverse de part en part, et est recouverte d'un dépôt métallique. Lorsqu'une charge entre dans un canal et percute sa paroi, elle provoque l'émission de plusieurs électrons qui sont accélérés par la tension de polarisation. Les électrons émis vont à leur tour frapper la paroi et provoquer l'émission d'autres électrons ; il y a donc amplification en cascade. Les photons ainsi multipliés frappent enfin un

écran phosphorescent qui les convertit de nouveau en photon. L'écran phosphore de notre caméra est de type P43. Ce type d'écran phosphore a une efficacité de conversion électron/photon de l'ordre de 200. Ce bon rendement est contrebalancé par un temps de réponse assez long de 1.5 ms pour passer de 100 à 10 % d'intensité lumineuse. Ceci limite donc la fréquence d'acquisition de notre système. Cependant nos temps d'intégration étant longs, de l'ordre de la centaine de millisecondes pour la détection du signal hémodynamique par exemple, cette limitation n'est pas un problème pour nous.

Les photons générés sont ensuite capturés par la puce CCD via un dispositif de couplage optique. Cette chaîne permet d'avoir une bonne résolution spatiale avec une fonction de transfert de modulation d'un minimum de 180 lp/mm et sans distorsion d'image. Les différents éléments de la caméra ICCD sont décrits en figure 3.6.



(a) Principe de fonctionnement d'une caméra ICCD. Les photons sont d'abord convertis en électrons qui sont ensuite démultipliés, puis reconvertis en photons. (b) Schéma du tube de multiplication des électrons. Les électrons arrivant à grande vitesse se démultiplient en frappant les parois du MCP.



(c) Schéma du tube de multiplication des électrons

FIGURE 3.6 – Schéma des composants de la caméra ICCD. (a) Principe de fonctionnement d'une caméra ICCD. (b) Schéma du tube de multiplication des électrons. (c) Schéma de principe du couplage optique entre l'intensifieur et la matrice CCD. Extrait de <http://www.stanfordcomputeroptics.com>.

Outre l'intensification de la lumière, les caméras ICCD permettent de réaliser une détection résolue en temps en contrôlant le voltage appliqué sur la photocathode. En effet trois voltages différents sont appliqués sur la photocathode, comme on peut le voir en figure 3.7. C'est le voltage U_c entre la photocathode et le MCP qui fait office "d'obturateur électronique" et permet d'effectuer l'opération de sélec-

tion temporelle des photons. Si U_c est négatif, alors les photons seront accélérés vers le MCP, ce qui veut dire que l'obturateur est ouvert. En revanche s'il est positif, les électrons restent bloqués sur la photocathode, ce qui veut dire que l'obturateur est fermé. En contrôlant ce voltage, on peut donc sélectionner les portes temporelles. La largeur minimum de la porte de notre caméra est théoriquement de 200 ps à 50% du maximum. On peut déplacer cette porte avec un pas minimum de 10 ps.

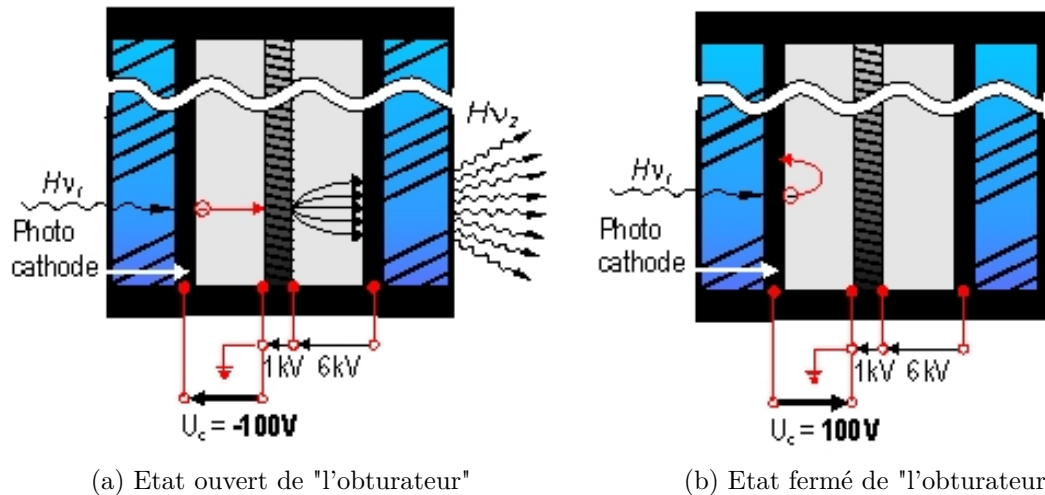


FIGURE 3.7 – Schéma des deux conditions possibles pour l'obturateur. (a) Ouvert. (b) Fermé. Extrait de <http://www.stanfordcomputeroptics.com>.

La caméra fonctionne, selon 3 modes d'acquisition qui sont : FULL, où toute la matrice CCD est utilisée (résolution de 780x580 pixels); BINNING, où toute la matrice CCD est utilisée, mais où les informations contenues dans plusieurs pixels sont regroupées (ici 4x4 pixels - résolution 195x145) et le mode Region Of Interest (ROI), où l'on ne se focalise que sur une région de l'image (ici la région centrale de dimension 260x192). Chaque mode permet une fréquence d'acquisition maximale différente : FULL (33,2 Hz), BINNING (76 Hz) et ROI (67 Hz). Les présents travaux n'ont utilisé que le mode FULL. Cependant, pour la détection du contraste EROS, le mode BINNING devra être utilisé.

Enfin, la caméra est capable d'être synchronisée avec un signal externe à une fréquence maximale de 2 MHz. Nous reviendrons sur cette synchronisation dans la section 3.3.5.

3.3.4 Assemblage de l'étage de détection

L'assemblage de l'étage de détection requiert plus d'étapes que celui de l'étage source. En effet, différentes étapes ont dû être mises en place pour déterminer par exemple le sens de placement de la fente du spectromètre par rapport à la matrice CCD. Toutes ces étapes ont été décrites dans mon mémoire de master [Lange, 2012].

Nous récapitulons rapidement ces étapes.

Le couple spectromètre/caméra ICCD est assemblé de façon à ce que l'axe spectral soit horizontal. De plus, nous avons calibré l'axe spectral en utilisant une source HgAr néon dont la position de chaque raie spectrale est connue. L'image du spectre de la lampe de calibration sur notre caméra est visible en figure 3.8.

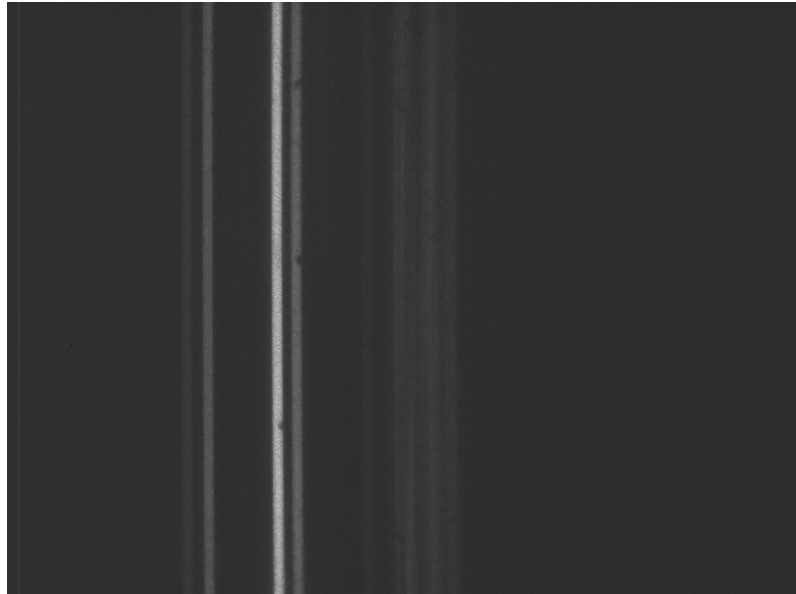


FIGURE 3.8 – Image du spectre de la lampe de calibration HgAr. L'axe horizontal correspond à l'axe spectral.

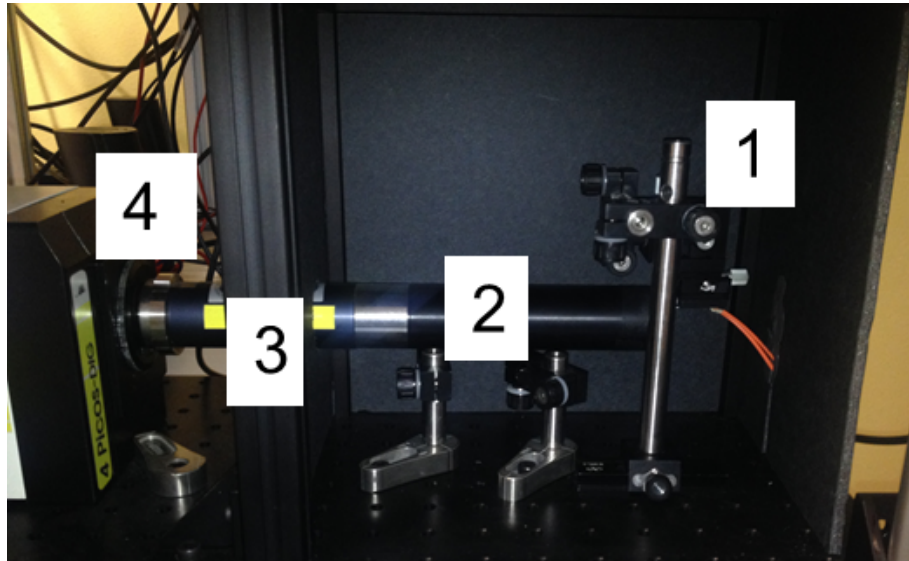
Cela nous permet de définir le polynôme de calibration permettant de relier la longueur d'onde λ à la position de chaque pixel sur l'axe (nommé *Pixel* dans le polynôme de calibration). Ce polynôme prend donc la forme :

$$\lambda = -8.2e^{-6}.Pixel^3 + 0.077.Pixel^2 - 0.61.Pixel + 3.2e^2 \quad (3.1)$$

Nous pouvons voir tous les éléments assemblés sur la figure 3.9a. Nous avons également utilisé une boîte noire afin d'éviter que de la lumière ambiante n'entre dans le système de détection. Encore une fois, seule la lumière guidée par les fibres optiques de réceptions peut entrer dans le système.

Concernant les fibres de réceptions, elles doivent être arrangées verticalement pour pouvoir être couplées avec la fente du spectromètre. Ainsi une pièce a été développée et imprimée en 3D afin de réaliser cet alignement. Elle est visible en figure 3.9. De plus, elle a été montée sur une platine de translation linéaire micrométrique X-Y-Z (M-MT-XYZ, Newport), afin d'assurer le bon alignement avec la fente du spectromètre.

Enfin, comme l'étage source, la partie de détection tient sur une plaque optique de dimension 30x60 cm. L'assemblage de ces éléments peut être vu en figure 3.9.



(a) Photographie des éléments du système de détection. 1- Pièce de maintien des fibres optiques. 2 - Objectif. 3 - Spectromètre. 4 - Caméra ICCD.



(b) Photographie de la pièce de maintien des fibres

FIGURE 3.9 – Système de détection. (a) Photographie des éléments du système de détection. (b) Photographie de la pièce de maintien des fibres.

3.3.5 Circuit de synchronisation Laser/Caméra

Afin de déclencher l'ouverture de la porte au bon moment, un signal de synchronisation doit être émis par le laser vers la caméra pour lui indiquer que l'impulsion est délivrée. Ainsi le délai fixé par la caméra prendra comme temps 0 la réception de ce signal. D'autre part, la caméra peut se synchroniser avec une source externe à une fréquence maximum de 2 MHz . Cela revient à dire qu'avec un temps d'intégration de 1s, l'image sera constituée des photons provenant de 2 millions d'impulsions laser.

Le laser fournit un signal de synchronisation à chaque impulsion envoyé et la caméra possède des entrées pour des signaux de synchronisations. Cependant, les signaux de l'un et l'autre de ces éléments n'étant pas compatibles (amplitude, durée du signal), il a donc fallu développer un circuit adaptant les signaux du laser vers la caméra. D'autre part, le laser ayant un taux de répétition de 20 MHz fixe, il a fallu diviser la fréquence du signal de synchronisation du laser pour le rendre compatible

avec la caméra ($< 2 \text{ MHz}$).

Pour ce faire nous avons utilisé un comparateur haute fréquence à niveau ECL (Emitter Coupled Logic : Logique à émetteurs couplés) (ADCMP563, Analog Devices), afin de détecter le signal analogique de synchronisation envoyé par le laser et de le convertir en signal à niveau ECL. Ce type de technologie permet d'atteindre des fréquences de travail élevées, comme c'est le cas avec notre laser. Le signal ainsi converti est envoyé vers une série de quatre bascules D à niveau ECL (MC100EL30, ON Semiconductor). Ceci nous permet d'obtenir la division par 16 permettant de passer de 20 à 1.25 MHz. On peut noter qu'on ne récupère alors que 6% de la lumière émise par le laser. Après cette division de fréquence, dont les niveaux de sortie sont négatifs, un pont diviseur permet de rehausser la tension pour atteindre le seuil de déclenchement de la caméra à 1.3 V. Le schéma du circuit électronique développé est disponible en figure 3.10.

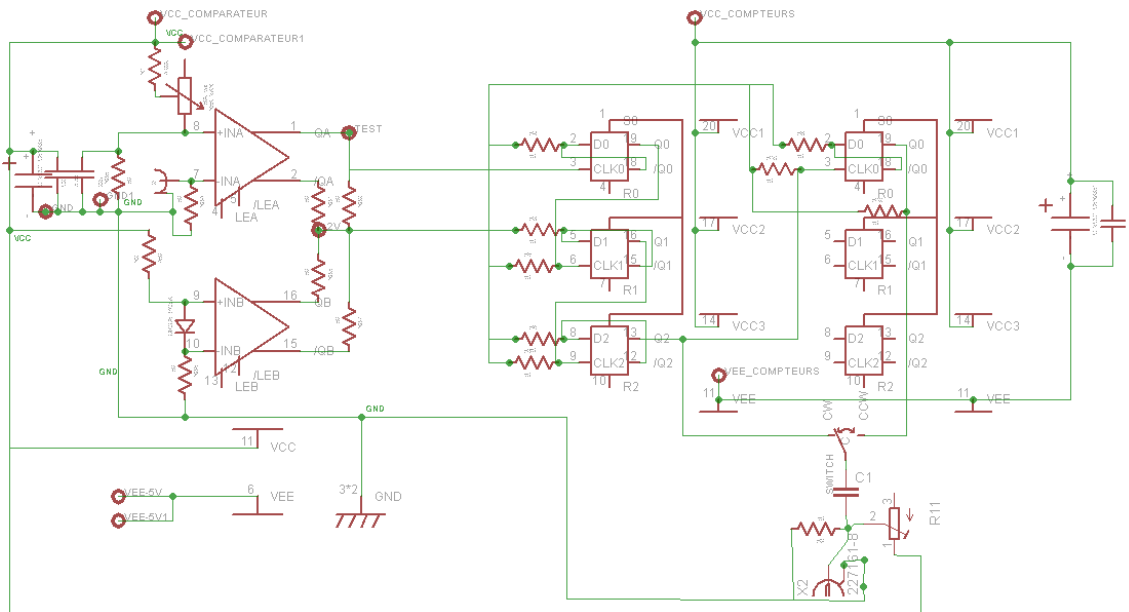


FIGURE 3.10 – Schéma du circuit électronique de synchronisation

3.4 Interface Homme/Machine

L'un des principaux problèmes pratiques dans les mesures NIRS est le couplage entre les optodes et la tête du sujet. Ceci détermine grandement la qualité du signal, tant au niveau de la quantité du signal que des possibles artefacts de mouvement pouvant intervenir si l'optode était mal fixée. Afin de maximiser la qualité du signal ainsi que de faciliter la mise en place des optodes, nous avons conçu des optodes ainsi qu'un casque spécifique. Ici nous détaillons la réalisation de ces éléments.

3.4.1 Optodes

Afin de connecter le système et la tête du sujet, nous avons donc choisi une option fibrée. Pour ce faire, nous avons décidé d'utiliser des fibres à Gradient d'Indice (GI), de $100\ \mu\text{m}$ de diamètre de coeur et de 0,29 d'ouverture numérique (Sedi Fibre). Ce choix a été basé sur trois critères :

- la faible dispersion modale et chromatique, afin de perturber le moins possible le signal passant dans la fibre. Cela permet d'améliorer la qualité de la RIS, et en particulier sa largeur, ce qui est important pour la qualité de la reconstruction des paramètres optiques [Valim et al., 2013].
- la possibilité de coupler un maximum de lumière dans notre système de détection. Ainsi, la largeur de la fente de notre spectromètre étant de $150\ \mu\text{m}$, des fibres dont le diamètre dépasserait cette dimension occasionneraient une perte de lumière.
- la possibilité de courber les fibres afin de réaliser des optodes permettant de guider les fibres à 90 degrés afin de faciliter leurs mises en place sur la tête.

Ainsi les fibres que nous avons choisies sont le meilleur compromis pour répondre à toutes ces spécifications.

Nous avons donc réalisé des faisceaux de fibres, pour nos optodes de réception et de source, afin d'augmenter la quantité de signal transportée. Ainsi pour notre optode de source, nous avons réalisé un faisceau de huit fibres optiques. Nous les avons gainés, pour éviter que la lumière ambiante ne contamine le signal, et les avons connectés avec le standard FC/PC du côté de la source, et avec des connecteurs spécialement réalisés du côté de la tête du sujet. Ces connecteurs ont été imprimés en 3D et permettent d'accepter 8 de nos fibres au maximum. Nous avons donc utilisé 8 fibres dans notre faisceau d'émission, ce qui permet de délivrer environ $12\ \text{mW}$ répartis sur tout le spectre de 400 à 1000 nm. De plus, ces connecteurs permettent de courber les fibres, ce qui permet de stabiliser les optodes, contrairement à des optodes arrivant droites, qui nécessiteraient des systèmes de stabilisation pour ne pas trop se déplacer. La figure 3.11 montre un exemple de ces connecteurs.



FIGURE 3.11 – Connecteur (a) Dessin technique d'un connecteur. (b) Photographie d'un connecteur

Pour les optodes de réception, nous avons utilisé le même système de gaines et de connecteurs, et les fibres sont alignées verticalement côté réception, comme illustré en figure 3.9. La quantité de fibres de détection par optode peut varier de 1 à 8. Le nombre de fibres par optode doit être ajusté en fonction du nombre d'optodes de réception voulu. En effet, la hauteur de la fente de notre spectromètre constitue une limite au nombre possible de points de réception. Celle-ci étant de 9.8 mm, un maximum théorique de 70 fibres peut être utilisé. Cependant, nous n'avons pas testé cette limite et nous nous sommes contentés de 4 points de réception au cours de ces travaux, avec un maximum de 28 fibres.

3.4.2 Casque

Afin de maintenir les optodes sur la tête, nous avons également développé notre propre casque. Nous l'avons réalisé pour qu'il réponde au cahier des charges suivant :

- Confortable : le casque se doit d'être léger et confortable pour le sujet.
- Facilité de positionnement : le positionnement des optodes doit être rapide et facile.
- Reproductibilité dans le positionnement : le positionnement doit être reproductible suivant tous les sujets.
- Bonne fixation des optodes : les optodes doivent être solidement fixées et ne pas bouger pendant l'expérience.
- Gestion des cheveux facile : les cheveux étant fortement absorbant on doit pouvoir rapidement les enlever de la zone de détection.

Nous avons choisi comme matériau pour notre casque un caoutchouc à deux composants à réticulation rapide (RayTech Magic Rubber). L'avantage de ce caoutchouc est qu'il peut se mouler facilement à l'état liquide. Une fois dans le moule le caoutchouc durcit rapidement (en quelques minutes), prenant sa forme définitive.

De plus, la couleur noire de ce caoutchouc permet un isolement optique de l'environnement extérieur.

Nous avons conçu le moule pour notre casque et l'avons imprimé à l'aide de l'imprimante 3D. Ce casque se compose de deux parties. La première est en forme de T, sert d'une part d'armature principale au casque, et d'autre part, d'aide au positionnement des optodes, en permettant une mise en place précise, pouvant suivre le système standard 10/20 [Jurcak et al., 2007]. Une fois cette armature mise en place, les lanières permettant de fixer les optodes sur la tête se positionnent au regard de cette armature principale. Ce casque permet d'avoir une grille de 1 x 1 cm pour le positionnement des optodes. La nature élastique du caoutchouc permet de bien plaquer les optodes, et de bien les coller à la peau. La figure 3.12 illustre les matériaux utilisés, les moules et le casque final.



FIGURE 3.12 – Photographie des deux composants à réticulation rapide (à gauche), des moules réalisés (à droite), et du casque mis en place sur la tête d'un sujet, et portant les optodes réalisées (en bas).

3.5 Intégration du système

L'une des caractéristiques majeures d'un système de NIRS est la portabilité. En effet, l'encombrement réduit des instruments optiques ainsi que la facilité d'adaptation au milieu clinique est l'un des arguments majeurs en faveur du développement de cette technique. C'est pourquoi nous avons réduit au maximum l'encombrement de notre système afin de nous plier à cet impératif. La description de l'assemblage et de l'encombrement de notre système sera faite dans la prochaine section. En plus de l'aspect de l'encombrement physique, la simplicité de l'acquisition des données

ainsi que la rapidité d'acquisition des données est essentielle. Nous évoquerons les interfaces informatiques utilisées pour piloter le système, ainsi que les futurs développements à effectuer dans ce domaine.

3.5.1 Assemblage

Afin de réduire l'encombrement, nous avons superposé les deux étages afin d'avoir un bloc compact de la taille des plaques optiques utilisées (30 x 60 cm) et ayant une hauteur d'environ 60 cm. Ce système est donc très compact, d'autant que l'encombrement des systèmes résolus en temps est souvent montré du doigt. Une photographie du système global peut être vue en figure 3.13 et ses principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.1.

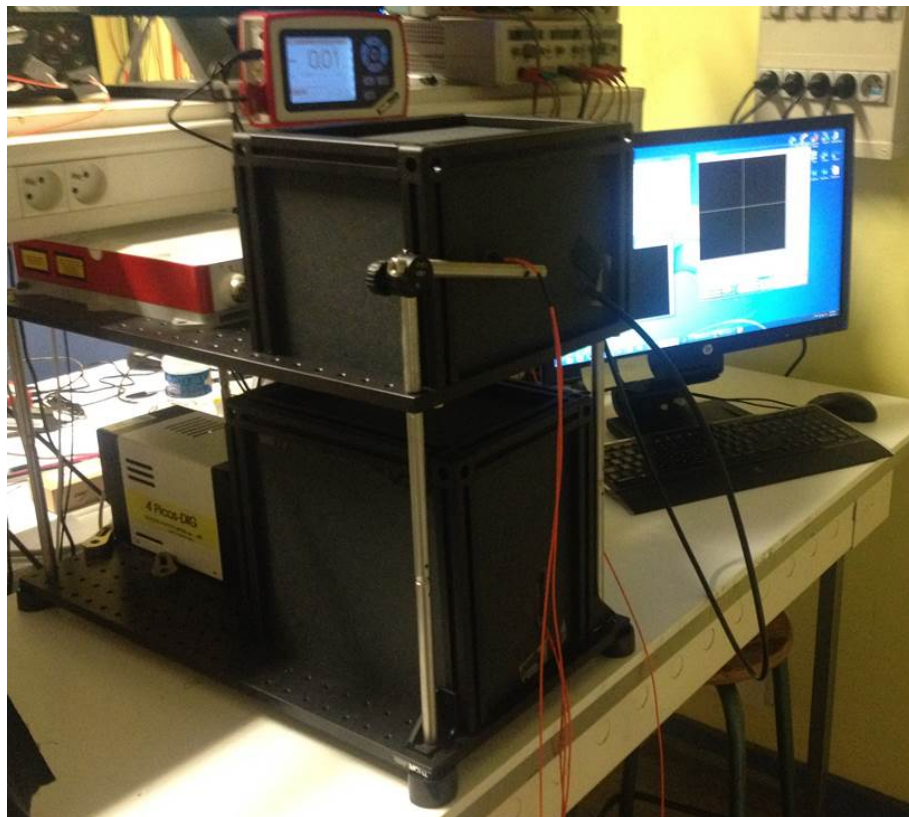


FIGURE 3.13 – Photographie du système assemblé

3.5.2 Pilotage informatique

Les deux éléments du système devant être contrôlés informatiquement sont le laser et la caméra. Le laser est connecté avec l'ordinateur de contrôle avec une liaison série, on peut donc communiquer avec lui de façon simple en utilisant n'importe quel logiciel permettant de communiquer avec un port série, comme le logiciel putty (<http://www.putty.org/>), que nous avons utilisé.

Pour ce qui est de la caméra en revanche, nous sommes obligés de passer par le logiciel du constructeur, pour régler les paramètres et acquérir les données. La liaison entre la caméra et l'ordinateur se fait par l'intermédiaire d'une liaison USB 2. Ce type de liaison présente un intérêt pratique de par sa simplicité de connexion, mais présente néanmoins un inconvénient majeur. En effet, le taux de transfert maximum est de 60 Mb/s ce qui conduit à un taux théorique de transfert maximum de 66 images/s, en deçà de la fréquence maximale théorique de notre système. Pour pallier ce problème, la caméra dispose d'une unité de stockage interne permettant de stocker 147 images en mode FULL, ou 2000 ou 3000 en mode ROI ou BINNING respectivement. Pour le mode acquisition en continu, les images sont donc d'abord stockées sur cette carte, puis déchargées sur le PC. Ceci induit un temps mort supplémentaire entre deux séries d'images. Ceci sera pris en compte dans nos protocoles d'imagerie fonctionnelle. D'autre part, nous avons pris contact à ce sujet avec le constructeur qui proposera bientôt une évolution de la caméra, en offrant la possibilité de passer à une liaison éthernet qui permettra de surpasser ces limitations. Cette amélioration permettra de rendre le système encore plus performant. Nous y reviendrons dans les perspectives.

Nous devons donc passer par le logiciel du constructeur pour lancer les différents modes d'acquisition et régler les paramètres d'acquisition. Ainsi, outre les paramètres de gain et de largeur de porte temporelle, le principal paramètre à régler est celui du délai entre le signal de synchronisation et l'ouverture de la porte. Ce délai doit être augmenté d'un pas régulier pour pouvoir acquérir toute la TPSF. Or il n'existe pas de moyen dans le logiciel du constructeur pour programmer une séquence d'acquisition. Nous avons donc utilisé le langage script CLR (Carl L. Roth, <http://www.clrsoftware.com/clrscript/index.htm>), qui permet d'automatiser les actions de Windows, avec un langage de programmation proche du C. Ainsi nous pouvons programmer au préalable tous les paramètres successifs de notre séquence d'acquisition, et la lancer facilement. Il faut noter que le changement des paramètres nécessite un temps mort, au niveau de l'acquisition, de plusieurs centaines de ms. Ceci est un problème pour les acquisitions des données fonctionnelles, mais des stratégies ont été mises en place pour surmonter cette limitation.

Afin d'améliorer l'interface utilisateur, nous avons commencé à intégrer toutes ces commandes dans une interface labview unique. (<http://www.ni.com/labview/f/>) Cela permettra de rendre toutes ces actions transparentes à l'utilisateur final. Ce programme est en cours de développement et constituera une des perspectives pour l'application de notre système.

TABLE 3.1 – Résumé des caractéristiques du système

Caractéristiques	
Nombre de sources maximum théorique	2
Nombre maximum de points de fibres de détection théorique	70
Taux de répétition maximal	1.2 MHz
Puissance optique maximum de la source	12 mW
Bande spectrale maximum	500 - 1000 nm
Fréquence d'acquisition maximum	76 Hz
Largeur de la porte temporelle minimum	200 ps
Pas minimum	10 ps
Temps mort entre deux temps microscopiques	$\simeq 300$ ms
Dimensions physiques	30 x 60 x 60 cm (l x L x H)

3.6 Acquisition des données

Maintenant que nous avons décrit le système, nous allons évoquer les deux stratégies d'acquisition des données que nous avons mises en place. Nous avons dû mettre en place deux stratégies d'acquisition différentes, en fonction des contraintes de chaque mesure.

En effet, nous avons vu que le changement des paramètres d'acquisitions nécessitait un temps mort. Or l'acquisition de la TPSF nécessite d'acquérir une image par temps d'arrivée des photons, et donc de changer le délai pour chaque image, ce qui permet ensuite de reconstruire la TPSF totale. Ainsi l'acquisition d'une TPSF complète peut prendre plusieurs minutes. Ceci est donc incompatible avec l'acquisition d'une séquence fonctionnelle.

Nous avons donc développé deux stratégies d'acquisition, l'une dite "statique", et l'autre dite "dynamique".

3.6.1 Données en mode "Statique"

Le mode statique est utilisé lorsque la fréquence d'acquisition n'est pas un problème, pour l'étude de fantôme statique par exemple. Ainsi nous pouvons acquérir une TPSF avec une bonne résolution temporelle. Typiquement, nous avons utilisé une résolution temporelle de 50 ps. Une représentation schématique de ce mode d'acquisition peut être trouvée en figure 3.14.

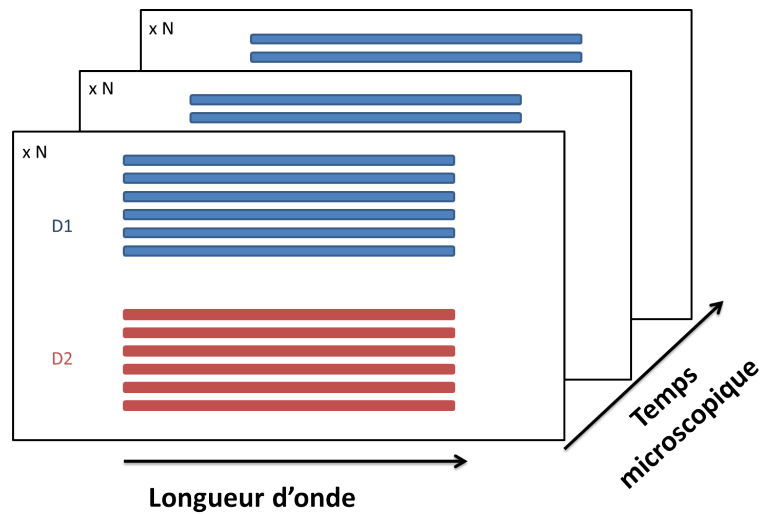


FIGURE 3.14 – Représentation schématique de la séquence d’acquisition en Statique. Les couleurs représentent les fibres des différentes optodes, ici au nombre de 2. On a donc dans une image le signal de chaque détecteur à chaque longueur d’onde, pour un temps d’arrivée des photons. Ensuite, on change le délai électronique de la caméra et on répète la mesure jusqu’à ce que tous les points de la TPSF soient acquis.

Dans ce mode nous acquérons N images pour chaque temps d’arrivée des photons. Ainsi au sein d’une image, nous avons toutes les fibres de détection et toutes les longueurs d’onde. Une fois les N images acquises, le délai électronique est changé. L’opération est répétée jusqu’à ce que toute la TPSF soit acquise. À la fin de cette séquence d’acquisition, nous acquérons une image avec le laser éteint, afin de prendre en compte la luminosité de la pièce et de la soustraire aux images acquises. Cela nous permet de faire nos acquisitions avec la lumière allumée, ce qui est un gros avantage pour des acquisitions en clinique.

Ainsi pour former les TPSF, nous soustrayons la moyenne de nos N images de fond à la moyenne des N images acquises pour chaque temps d’arrivée des photons. Une fois cette opération réalisée, le signal de chaque optode est obtenu en intégrant spatialement tous les pixels correspondant à cette optode le long de l’axe spatial. Une TPSF hyperspectrale typique pour un détecteur est illustrée en figure 3.15.

3.6.2 Données en mode "Dynamique" ou "Fonctionnel"

Le mode dynamique est utilisé lors des mesures de l’activité fonctionnelle cérébrale. Pour ce type d’acquisition, la résolution de la dimension du temps de vol des photons est réduite pour éviter un temps d’acquisition trop long. Typiquement, nous acquérons un maximum de 8 points dans la dimension du temps de vol, correspondant à 8 temps d’arrivée des photons différents. On peut acquérir ces 8 points en utilisant 2 stratégies.

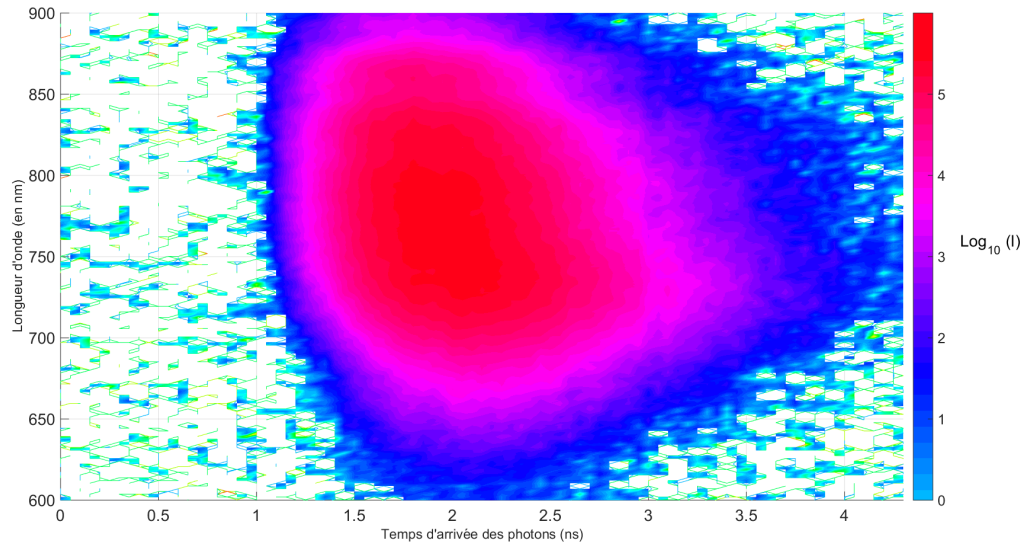


FIGURE 3.15 – Illustration d’une TPSF hyperspectrale typique entre 600 et 900 nm. Cette TPSF a été acquise sur le front d’un volontaire sain avec une distance source/détecteur de 2 cm.

La première consiste à répéter le paradigme fonctionnel pour chaque temps d’arrivée des photons mesuré. Ainsi, cela induit un temps mort entre deux points de mesure pour changer le délai et transférer les images acquises sur la caméra vers le PC. Une représentation schématique de ce mode d’acquisition peut être trouvée en figure 3.16. Ainsi on répète l’acquisition du même point de la TPSF pendant la séquence d’activation, puis nous changeons le délai électronique de la caméra pendant une période de repos. Le paradigme est ensuite répété pour le nouveau point de la TPSF. Ce processus est reproduit jusqu’à ce que tous les points de la TPSF soient acquis. Pour la génération de la TPSF, la même méthode que pour le mode statique est appliquée. On a ainsi tous les temps de l’expérience, appelés temps macroscopique. Pour cette stratégie, nous supposons donc que la réponse est la même tout au long de la mesure, puisque tous les points de la TPSF ne sont pas acquis en même temps. Cette hypothèse est largement utilisée en imagerie fonctionnelle cérébrale, puisqu’elle est à la base des paradigmes en bloc [Rosen and Savoy, 2012]. Cela suppose aussi que la réponse systémique ne change qu’en fonction de la tâche qu’effectue le sujet, mais qu’elle reste stable pendant toute l’expérience. C’est une hypothèse raisonnable lorsque la tâche n’est pas éprouvante physiquement.

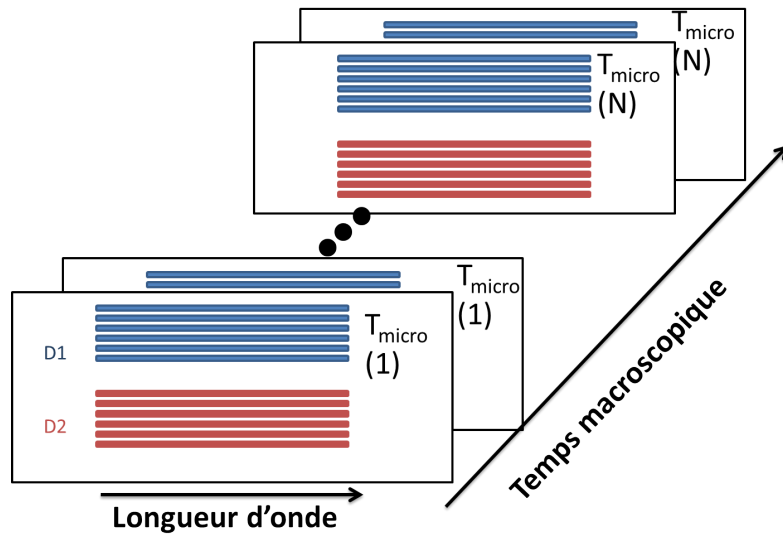


FIGURE 3.16 – Représentation schématique de la séquence d'acquisition en mode dynamique suivant la stratégie 1.

Cependant, si le sujet effectue une tâche sportive et que la réponse de la peau devient grande, et change au cours de l'expérience, cette stratégie ne peut pas être appliquée. Ainsi, dans ce cas, nous pourrions utiliser une deuxième stratégie, introduite par J. Selb en 2006 [Selb et al., 2006], qui permet l'acquisition de plusieurs temps d'arrivée des photons sur une seule image. Cette méthode utilise un "Décalage physique", ou "Hardware Delay" HD. Ce décalage est permis par la réalisation de faisceaux de fibres optiques dans lesquels les fibres n'ont pas toutes la même longueur. Ainsi chaque fibre représentera un temps d'arrivée des photons différent sans avoir besoin de changer le décalage électronique. On peut noter que 10 cm de longueur supplémentaires induisent un décalage temporel d'environ 500 ps. Une représentation schématique de ce mode d'acquisition peut être trouvée en figure 3.17. On peut voir que dans ce mode, le temps d'arrivée des photons, la dimension spatiale, et la dimension spectrale, sont acquises simultanément. Sur la figure 3.18, on peut voir la TPSF à 800 nm acquise par un faisceau de fibres HD sur le front d'un volontaire sain au repos. Chaque fibre acquiert le même signal, mais avec un décalage temporel croissant. La partie bleue représente le placement de la porte temporelle de la caméra pour la séquence d'exploration fonctionnelle. Celle-ci permet donc d'imager différents points de la TPSF en même temps.

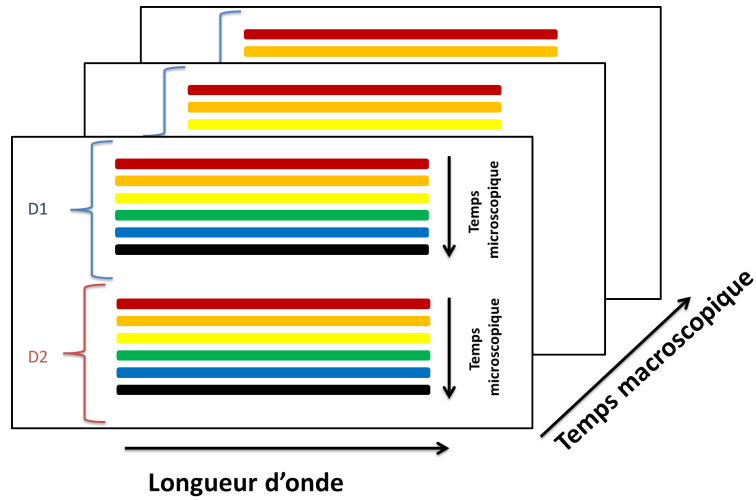


FIGURE 3.17 – Représentation schématique de la séquence d’acquisition en mode dynamique suivant la stratégie 2.

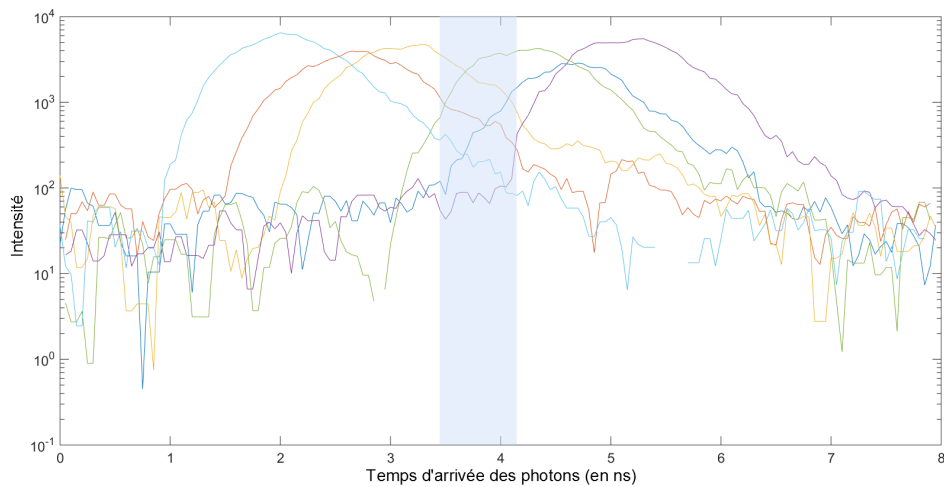


FIGURE 3.18 – TPSF à 800 nm pour un faisceau HD. On peut voir que toutes les fibres acquièrent le même signal, mais décalé d’un délai, dû à leur allongement. La partie bleue correspond au placement du délai électronique pour l’acquisition dynamique.

Caractérisation et validation du système

Ce chapitre vise à décrire la caractérisation et la validation du système décrit dans le chapitre précédent. Nous décrirons tout d'abord la caractérisation de la réponse impulsionnelle du système. Ensuite, nous évoquerons la stabilité du système dans le temps. Enfin, nous décrirons la validation de notre système, à travers la reconstruction des paramètres optiques de différents fantômes d'imagerie.

Sommaire

4.1	Caractérisation de la réponse impulsionnelle du système	84
4.2	Caractérisation de la stabilité du système	86
4.2.1	Stabilité de la source	86
4.2.2	Stabilité du système de détection	87
4.3	Validation du système sur fantôme	89
4.3.1	Reproductibilité de la mesure	89
4.3.2	Validation de la détection d'un changement d'absorption .	91

4.1 Caractérisation de la réponse impulsionnelle du système

Comme rappelé dans l'introduction, la mesure de la RIS est indispensable pour les systèmes TR. Cela permet de mesurer la distorsion temporelle due à notre système. De plus, dans le cas de notre système hyperspectral, cette mesure nous permet de voir la sensibilité de notre système à chaque longueur d'onde. On peut voir en figure 4.2 une image de RIS typique, acquise pour une largeur de porte théorique de 200 ps.

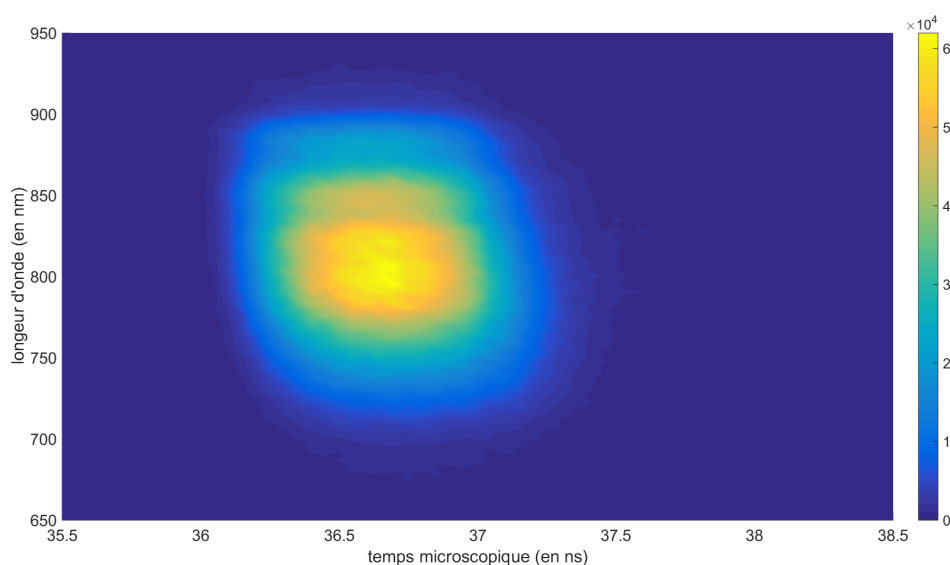


FIGURE 4.1 – Réponse Impulsionnelle du Système typique avec une échelle d'intensité linéaire.

La mesure de cette RIS a été effectuée avec la méthode standard, qui est de placer les optodes de source et de détection l'une en face de l'autre, et de placer entre les deux un atténuateur afin de ne pas risquer d'endommager la caméra. De plus un papier blanc diffusant est placé devant l'optode de réception afin de remplir tous les modes de propagation de la lumière dans les fibres, pour reproduire les conditions de la mesure d'objets diffusants [Liebert et al., 2003].

Caractérisation de la dimension de temps de vol des photons

Le premier paramètre de la RIS est sa largeur à mi-hauteur (FWHM pour Full Width at Half Maximum en anglais). En effet sa largeur conditionne la précision des paramètres optiques retrouvés [Torricelli et al., 2013]. Nous pouvons voir que cette largeur est d'environ 745 ps, pour une largeur de porte réglée à 200 ps sur la caméra. Ceci peut paraître large au vu de la largeur des impulsions de notre laser et de la largeur théorique de la porte de notre caméra. Nous avons pu établir que cette largeur était due à la caméra. Après une panne est un retour chez le constructeur

nous avons pu faire plusieurs tests indiquant qu'un décalage dans le temps apparaissait. En effet nous avons pu mesurer la RIS au retour de la caméra après réparation et sa FWHM était alors d'environ 280 ps, bien plus proche de la valeur attendue. Ainsi les semaines suivantes, la FWHM s'est élargie pour atteindre la valeur indiquée ci-dessus. Cette mesure devra donc être effectuée régulièrement pour s'assurer de la stabilité globale du système. Enfin, bien que celle-ci soit plus large qu'espérée, sa largeur est conforme aux autres systèmes reportés dans la littérature, avec des largeurs allant de 35 à 800 ps [Torricelli et al., 2013].

D'autre part, on peut regarder la dépendance du temps moyen d'arrivée des photons à la longueur d'onde. Ainsi on peut voir sur la figure 4.6 que ce temps moyen diminue avec la longueur d'onde. Ce comportement est notamment dû aux différents modes de propagations des impulsions lumineuses dans les fibres optiques de notre système (fibre supercontinuum du laser + optodes).

Caractérisation de la dimension spectrale

La RIS nous permet également de caractériser la sensibilité spectrale de notre système. En effet, la réponse spectrale de notre laser couplée à la sensibilité spectrale de notre caméra donne une réponse qui n'est pas plate. Ainsi on peut le voir en figure 4.2, la réponse spectrale de la RIS. Elle est exprimée en pourcentage du maximum de sensibilité situé à 805 nm. On peut voir que les variations de sensibilité inférieures à 50% se situent entre 755 et 870 nm. Cela implique que pour un même temps d'intégration, le signal en dehors de cette zone sera bien moins fort. Ainsi, pour obtenir un bon rapport signal à bruit en dehors de cette zone, il faudra répéter la mesure plusieurs fois.

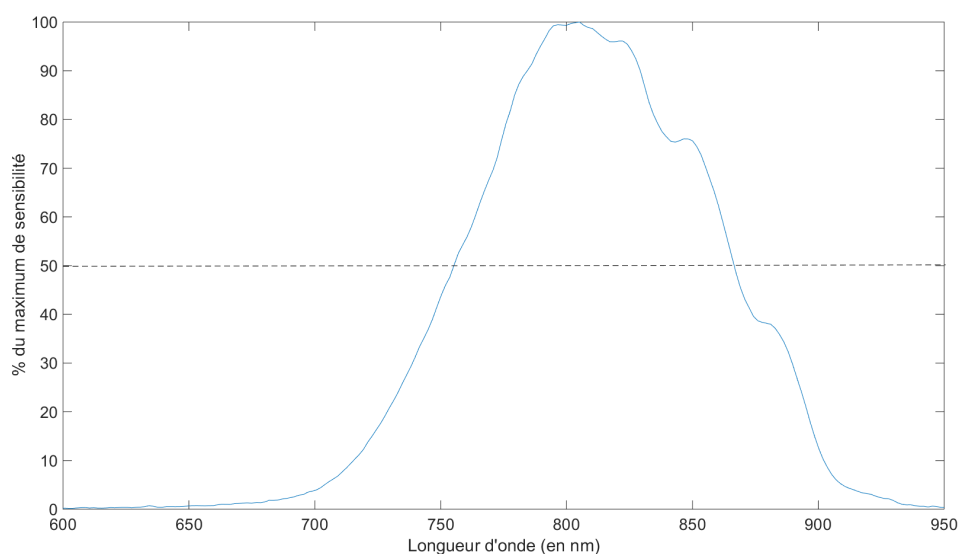


FIGURE 4.2 – Sensibilité spectrale de la réponse impulsionnelle.

4.2 Caractérisation de la stabilité du système

Une des étapes importantes a été de voir si le système était stable dans le temps. En effet, des variations d'intensité de la source, ou de la position ou de largeur de la porte temporelle de la caméra, pourraient fausser les résultats obtenus. Nous avons vérifié ces deux paramètres indépendamment.

4.2.1 Stabilité de la source

Pour tester la stabilité de la source, nous avons placé la sortie de l'optode source devant un puissance-mètre (Capteur large bande SC-130 thorlabs) afin de mesurer la puissance totale délivrée sur tout le spectre au cours du temps. Nous avons donc pu constater que cette puissance totale se stabilise après 2 heures de temps de chauffe, la variation de puissance ne dépassant pas 1% ensuite, comme on peut le voir sur la figure 4.3. De plus nous avons vérifié que la mesure de la puissance totale était un bon indice et qu'il n'y avait pas de distorsion dans le spectre au cours du temps. Ainsi on peut voir sur la figure 4.4 que le spectre reste au cours du temps, avec un coefficient de variation inférieur à 3.5% pour toutes les longueurs d'onde.

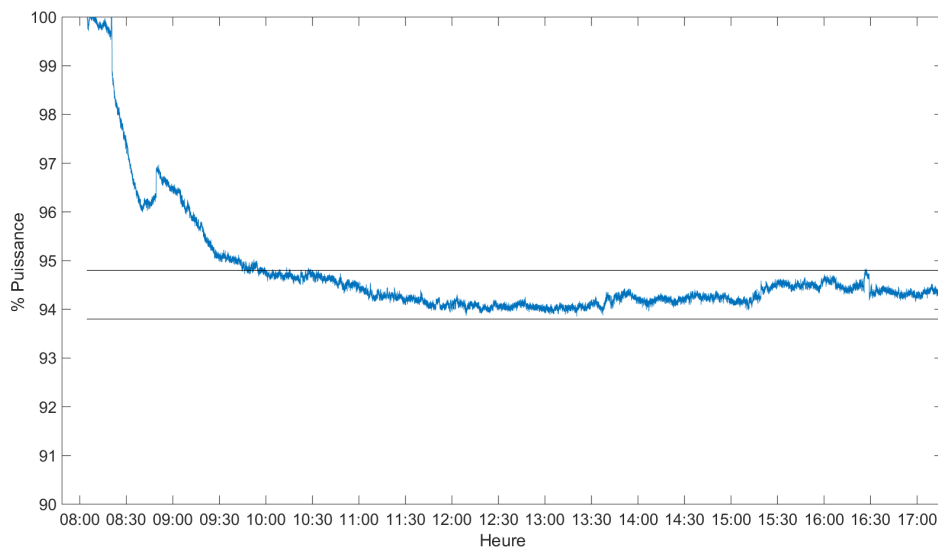


FIGURE 4.3 – Stabilité de la puissance du laser.

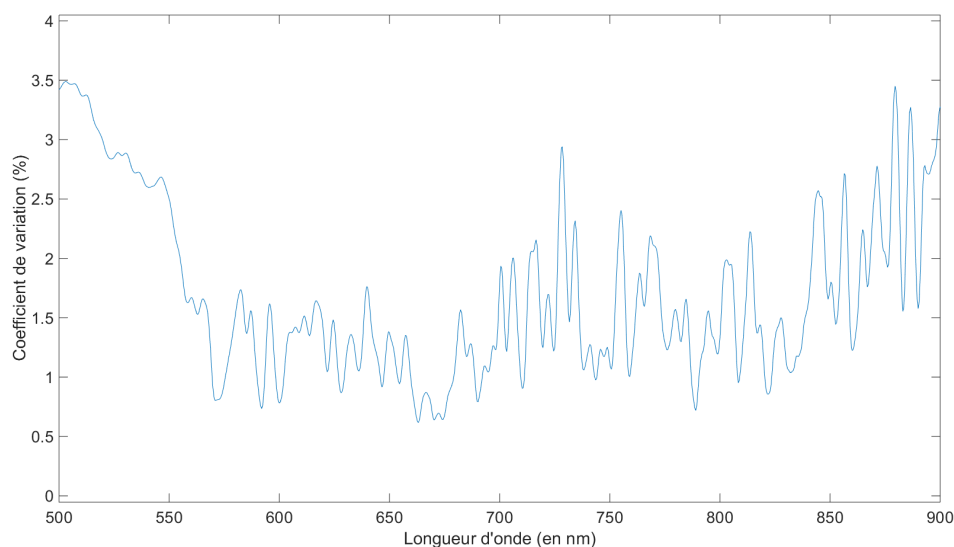


FIGURE 4.4 – Stabilité spectrale du laser illustrée par le coefficient de variation pour chaque longueur d'onde entre 500 et 900 nm

Ces résultats nous permettent de conclure qu'il faudra laisser le système chauffer au moins 2 h avant le début des expériences pour avoir une mesure stable. D'autre part, nous avons placé un puissance-mètre pour collecter des pertes lumineuses au sein du filtre développé. Cela nous permettra d'acquérir une référence de puissance pour le laser pour toutes les expériences. Ainsi si des variations de puissance étaient détectées, nous aurions une référence pour les corriger.

4.2.2 Stabilité du système de détection

Une fois la stabilité de la source établie, il a fallu établir celle de la caméra. Le constructeur préconise 30 min de temps de chauffe afin de stabiliser la porte temporelle. Nous avons vérifié ce temps en prenant des images de fond, pendant 5 heures. Nous avons donc remarqué que l'intensité moyenne des images de fond se stabilise après un temps plus long, d'environ 1 heure avec moins de 1 % de variation du signal, par rapport à la valeur asymptotique, comme on peut le voir en figure 4.5.

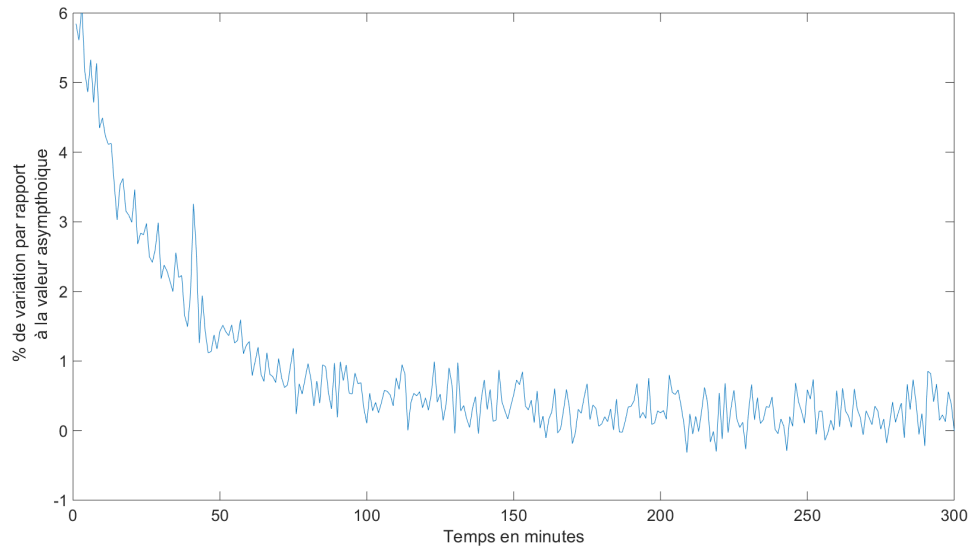


FIGURE 4.5 – Stabilité de la caméra

Cette méthode donne un résultat grossier sur la stabilité de la porte, nous permettant de dire que la caméra a au moins besoin de 1 heure pour être opérationnelle. Néanmoins le comportement plus fin de la porte a dû être testé. En effet, il a été montré que même de très faibles variations dans la position de la porte, de quelques dizaines de picosecondes, pouvaient entraîner des erreurs dans les valeurs des propriétés optiques retrouvées [Selb et al., 2006].

Nous nous sommes servis de la RIS comme mesure de référence pour évaluer la stabilité de notre système. Ainsi nous avons effectué cette mesure toutes les heures, en commençant après les deux heures de chauffe du laser. Nous avons pris le temps moyen d'arrivée des photons comme indice de la variation temporelle de la porte et la FWHM comme la indice de la variation de sa largeur. Ces mesures sont reportées sur la figure 4.6. Ainsi nous pouvons voir que pour la première mesure, après 2h de chauffe, la FWHM est plus large d'environ 50 ps, par rapport aux mesures des heures suivantes. Ensuite la FWHM se stabilise. Pour ce qui est du décalage temporel de la porte, on observe des variations non linéaires de la position temporelle de la porte. On observe des variations maximum d'environ 130 ps.

Ces résultats montrent qu'il faudra être vigilant lors de nos expériences et ne pas négliger les variations de notre système des détections. Des stratégies devront être mises en place pour pallier ces problèmes, nous y reviendrons dans la prochaine section. Cependant, lors d'expériences de détection de l'activité fonctionnelle, ces variations influenceront peu puisque le temps nécessaire pour effectuer ces paradigmes est très faible ($< 30\text{min}$). Nous avons par ailleurs effectué d'autres mesures toutes les 30 min pour constater que ces variations étaient négligeables dans ce laps de temps. Néanmoins, pour être précis, les RIS devront être acquises juste avant, ou juste après, l'exploration fonctionnelle.

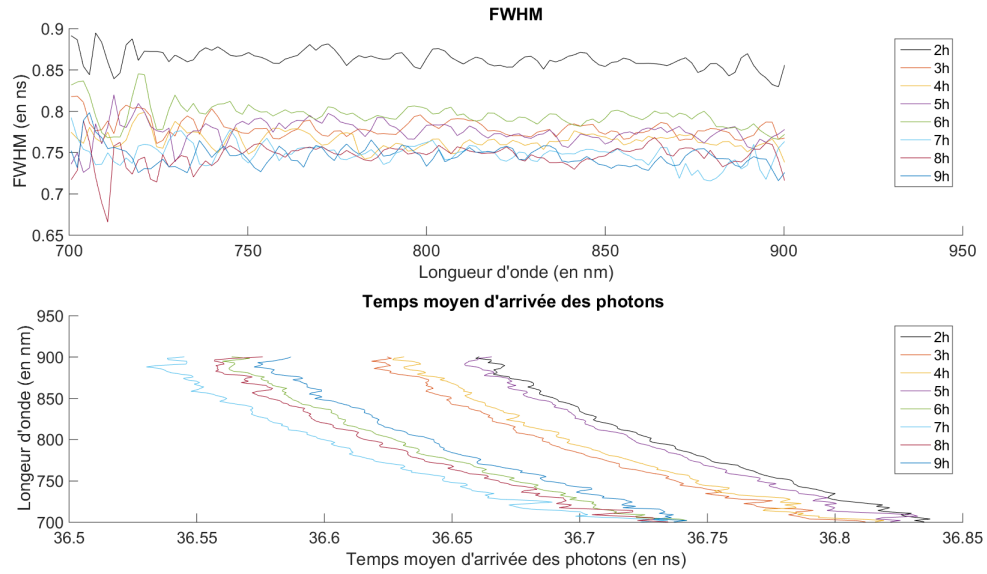


FIGURE 4.6 – Paramètres principaux de la RIS en fonction du temps. (haut) FWHM (bas) Temps moyen d'arrivée des photons

4.3 Validation du système sur fantôme

Afin de valider la capacité de notre système à retrouver les bonnes propriétés optiques des tissus, et de détecter des variations du coefficient d'absorption, nous avons réalisé des fantômes optiques d'imagerie. Nous avons travaillé avec des fantômes liquides et un fantôme solide. Le fantôme solide a été utilisé pour voir si la mesure des propriétés optiques par notre système était reproductible. Les fantômes liquides ont quant à eux été utilisés pour voir si notre système était capable de retrouver des variations de coefficient d'absorption.

4.3.1 Reproductibilité de la mesure

Afin de valider la reproductibilité de la mesure, nous avons déterminé les propriétés optiques d'un fantôme solide chaque heure pendant 9 heures, en limitant le temps d'acquisition pour chaque fantôme à 10 minutes, en prenant 25 images par temps d'arrivée des photons et un temps d'intégration par image de 150 ms. Ce temps d'intégration correspond à la limite avant que l'image du pic de la TPSF ne soit saturée. Nous avons utilisé un couple source détecteur distant de 1 cm. Le fantôme solide a été choisi pour éviter toute dérive que pourraient causer des fantômes liquides, qui peuvent se dégrader dans le temps. Nous avons utilisé un fantôme précédemment développé au laboratoire [Tannouri, 2010]. Il s'agit d'un fantôme constitué d'une résine d'époxy, avec de l'encre de chine comme absorbeur et du TiO_2 comme diffuseur. Ce fantôme avait un μ_a théorique de $0,2cm^{-1}$, et un μ'_s de $20cm^{-1}$.

Nous avons vu dans la section précédente que la porte temporelle de la caméra

n'était pas stable pour des temps longs d'utilisation. Or nous avons effectué la mesure de stabilité temporelle pendant 9 heures. Nous avons donc établi une méthode pour pallier ce problème. Nous nous sommes servis du temps moyen d'arrivée des photons pour recalculer tous les fantômes sur le dernier fantôme acquis. En effet ce dernier fantôme ayant été acquis juste avant la RIS, la porte temporelle pouvait être considérée comme stable entre ces deux mesures, acquise à moins de 30 minutes d'intervalle.

Une fois le temps d'arrivée des photons recalculé pour chaque fantôme, les propriétés optiques du fantôme (coefficient d'absorption et coefficient de diffusion réduit) sont estimées en ajustant les TPSF acquises pour chaque longueur d'onde au modèle analytique décrit en chapitre 2 (équation 2.10) convolué avec la RIS. Nous avons effectué ces ajustements pour les longueurs d'onde allant de 740 à 900 nm. Le temps d'acquisition étant limité, la quantité de signal en deçà de 740 nm n'était pas suffisante. De plus l'ajustement était borné pour les temps d'arrivée des photons allant de 50% du maximum de la TPSF à 5% de la queue de la TPSF.

La résolution temporelle dans la dimension du temps d'arrivée de nos acquisitions était de 50 ps. Or il a été montré qu'une variation de 50 ps est responsable d'une variation de μ'_s de 1cm^{-1} . Pour pallier ce problème, nous avons ajusté les mesures de la RIS à un modèle analytique, composé de deux fonctions gaussiennes :

$$RIS_{analytique}(t) = a_1 * \exp\left(-\frac{t - b_1}{c_1}\right) + a_2 * \exp\left(-\frac{t - b_2}{c_2}\right) \quad (4.1)$$

Ainsi, nous pouvons utiliser un vecteur allant au-delà de la résolution de l'acquisition. Un exemple d'ajustement de la RIS est disponible en figure 4.7.

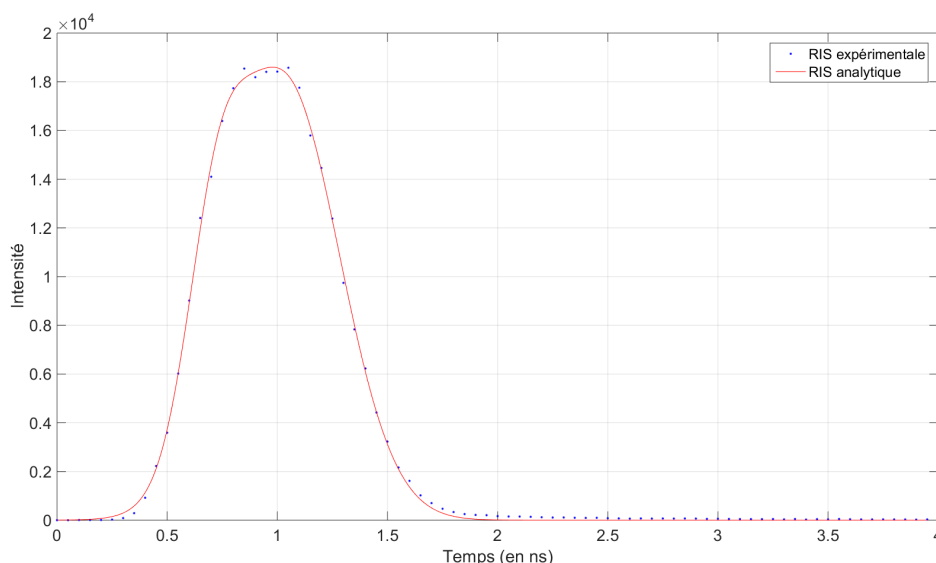


FIGURE 4.7 – Exemple d'ajustement de la RIS au modèle analytique

Avec cette méthode, nous avons retrouvé les propriétés optiques du fantôme avec une bonne précision, avec à 800 nm, une variation du coefficient d'absorption retrouvé inférieure à 19 % et une variation du coefficient de diffusion réduit retrouvée de moins de 13%. L'ordre de grandeur de ces variations est en accord avec la littérature [Selb et al., 2006].

Nous retrouvons un μ_a à 800 nm de 0.1cm^{-1} et un μ'_s de 5.02cm^{-1} . Ces valeurs sont donc plus faibles que les valeurs théoriques. Cependant, ce fantôme datant de plus de 5 ans, ces variations ne sont pas aberrantes. Les propriétés optiques pour toutes les longueurs d'onde sont disponibles en figure 4.8.

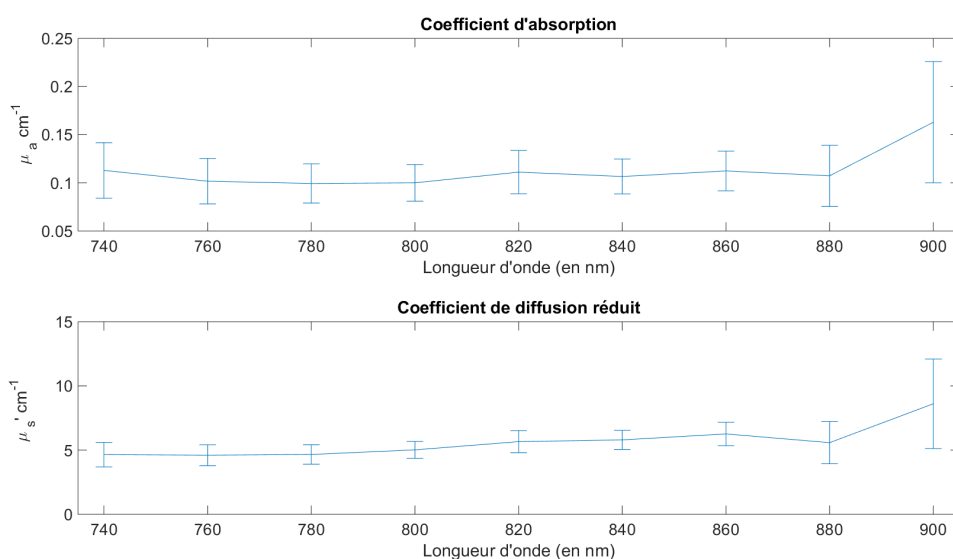


FIGURE 4.8 – Propriétés optiques retrouvées pour le fantôme solide

4.3.2 Validation de la détection d'un changement d'absorption

Afin de valider la possibilité de notre système à retrouver les variations du coefficient d'absorption, à la base de la détection du contraste hémodynamique, nous avons réalisé deux fantômes liquides avec des coefficients d'absorption différents. Nous avons utilisé de l'encre de Chine comme absorbeur et du lait comme diffuseur en supposant que l'encre avait une diffusion nulle et le lait un coefficient d'absorption nul. Ainsi les fantômes ont un volume total de 500 mL, avec 62.5 mL de lait, soit une dilution de 1/8. Le premier fantôme a un volume d'encre de 0.05 mL et le deuxième de 0.03 mL.

Ici les RIS ont été acquises à chaque fois après l'acquisition des données des fantômes, pour éviter les problèmes de décalage temporels. Ensuite, la même stratégie d'ajustement que dans la section précédente a été appliquée. La résolution dans la dimension de temps d'arrivée des photons pour l'acquisition était de 50 ps et la distance source détecteur était de 1 cm. Nous avons également pris 25 images par temps

d'arrivée des photons avec un temps d'intégration de 50 ms. Le temps d'acquisition par fantôme était donc d'environ 5 minutes.

Les propriétés optiques pour toutes les longueurs d'onde entre 670 et 900 nm, sont disponibles en figure 4.9.

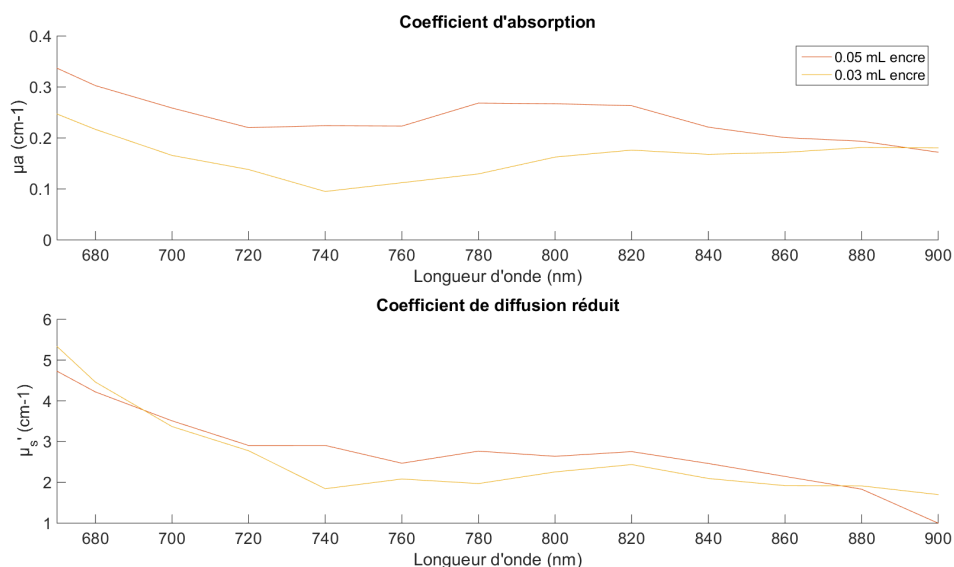


FIGURE 4.9 – Propriétés optiques retrouvées pour les deux fantômes liquides

Ainsi on peut voir qu'on retrouve bien la variation du coefficient d'absorption due à l'augmentation du volume d'encre de Chine. Cette augmentation d'environ 0.09cm^{-1} à 680 nm. Nous avons au préalable caractérisé un autre échantillon d'encre, avec une mesure en transmission, et nous avons calculé qu'une variation de 0.02 mL d'encre dans notre fantôme correspondait à une variation de 0.07cm^{-1} à 680 nm. Notre mesure correspond donc bien à une augmentation de 0.02 mL d'encre dans notre fantôme. De plus, la forme spectrale du coefficient d'absorption pour les longueurs d'onde courtes (<750 nm), correspond bien à la décroissance douce de l'encre de Chine [Di Ninni et al., 2010]. Pour les longueurs d'onde plus élevées, on retrouve une augmentation du coefficient d'absorption des solutions, due au coefficient d'absorption de l'eau. La faible différence entre les deux fantômes au-delà de 850 nm est peut-être due à des variations de volume d'eau des fantômes lors de leurs réalisations pratiques.

Au niveau du coefficient de diffusion réduit, on retrouve bien les mêmes valeurs pour les deux fantômes. De plus ces valeurs sont en accord avec la littérature [Billet and Sablong, 2007].

Nous avons donc caractérisé la stabilité et la réponse impulsionnelle de notre système et nous avons démontré qu'il était capable de détecter des variations faibles du coefficient d'absorption. Nous allons donc aborder dans le prochain chapitre la validation *in-vivo* de notre système.

Validation *in-vivo* du système

Après avoir caractérisé notre système, nous avons pu le tester *in-vivo*. Ce chapitre vise donc à exposer nos résultats *in-vivo* chez l'Homme. Nous décrivons la validation du système pour la réalisation d'études fonctionnelles cognitives chez l'homme. Nous expliquerons donc le protocole établi et les méthodes de reconstruction utilisées, puis décrivons nos résultats ainsi que les voies d'amélioration. Cette dernière partie sur les possibles améliorations se poursuivra au chapitre des perspectives.

Sommaire

5.1	Protocoles d'imagerie fonctionnelle	94
5.2	Traitements des données d'imagerie fonctionnelle	95
5.3	Résultats de l'imagerie fonctionnelle	96
5.4	Pistes d'améliorations de la précision de la détection de l'activité cérébrale	103

Nous avons effectué des mesures sur plusieurs sujets sains pour tester si notre système était capable de retrouver une activation cérébrale. Il faut noter que ces mesures ont été faites au gré des développements instrumentaux (casque, optodes, etc.). Ainsi nous n'avons pas mené d'étude de groupe pour comparer les résultats acquis pour chaque sujet. Cependant, l'objectif était de valider notre système en détectant la réponse cérébrale à des tâches connues documentées dans la littérature et non de répondre à une question neuro-cognitive précise.

5.1 Protocoles d'imagerie fonctionnelle

Nous avons choisi d'explorer l'activité du cortex préfrontal. Ce choix a été fait pour éviter, dans un premier temps, les problèmes liés aux cheveux. C'est pourquoi nous n'avons pas effectué l'étude du cortex moteur qui est traditionnellement choisie comme référence. De plus, l'étude du cortex frontal peut aussi être prise comme référence puisque de nombreuses études sur des tâches simples ont exploré les zones d'activations en réponse à ces tâches.

Nous avons choisi comme stimulus, une tâche de calcul simple (addition à trou). Il a en effet été montré à de nombreuses reprises l'engagement du cortex frontal dans ces tâches cognitives [Tamura et al., 1997, Wang and Wang, 2001], puisque, comme nous le rappelions dans l'introduction, c'est la zone des fonctions de haut niveau. Cette tâche avait de plus l'avantage d'être simple à mettre en place.

Le protocole fonctionnel suivait la chronologie suivante : 10 s de repos, suivi de 15 secondes d'activation, suivi de 15 secondes de retour à l'équilibre. L'acquisition des données s'est faite en deux étapes. Premièrement, une acquisition en mode statique était effectuée. Cette acquisition permettait d'avoir un signal bien résolu dans la dimension de temps de vol des photons permettant de placer les 8 portes temporelles, d'une largeur théorique de 400 ps, utilisées lors de l'acquisition de la séquence fonctionnelle de la manière adéquate (8 portes pour 8 temps d'arrivées des photons différents). Ainsi l'acquisition de ce signal en statique prenait environ 15 min, en fonction des sujets, avec une résolution de 50 ps. Ensuite l'acquisition des données de la séquence fonctionnelle était lancée. Ce signal était acquis à une fréquence de 2 Hz. Aussi entre chaque acquisition, un temps mort d'environ 5s était observé afin de changer le délai électronique de la porte temporelle, et d'acquérir le signal au temps d'arrivée des photons suivants. Le paradigme a été répété 3 fois. A chaque fin d'acquisition, des images de fond lumineux étaient acquises pour enlever les contributions de la lumière ambiante pendant le traitement des données. Cette acquisition dynamique prenait environ 18 min. Ainsi en comptant le temps de mise en place des optodes, l'acquisition du signal statique, et l'acquisition des données fonctionnelles, la durée de mobilisation des sujets variait entre 30 et 40 min. Ceci est acceptable pour les sujets, et respecte bien les contraintes liées aux variations de la porte temporelle de la caméra.

5.2 Traitements des données d'imagerie fonctionnelle

Comme nous l'avons évoqué au chapitre 2, nous nous sommes basés sur une technique topographique afin de recouvrer les variations de concentrations des différents chromophores. Nous avons donc utilisé une méthode proche de la loi de Beer-Lamert modifié. En effet, en considérant que l'activation cérébrale ne produit que des variations d'absorption, on a vu que cette loi pouvait nous permettre de retrouver ces concentrations, si l'on disposait du DPF. Nous pouvons donc l'utiliser dans le cadre de notre système puisque nous pouvons mesurer le DPF.

Cependant, le temps de vol des photons nous apporte une information de profondeur supplémentaire. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser la loi de Beer-Lambert microscopique, qui permet de tirer parti de cette information. Ainsi en ne considérant plus le temps moyen d'arrivée des photons, mais chaque temps d'arrivée des photons, on peut retrouver les variations d'absorption pour chaque temps d'arrivée des photons.

Ainsi on a :

$$A_{\lambda}^m(t) = \log_{10}\left(\frac{I_{0\lambda}(t)}{I_{\lambda}(t)}\right) = \sum_{i=1}^N \epsilon_{\lambda}^i \cdot C^i \cdot v_{\lambda} \cdot (t) \quad (5.1)$$

Avec A_{λ}^m l'absorbance microscopique, qui est l'absorbance calculée pour chaque temps d'arrivée des photons, et t le temps d'arrivée des photons.

Ainsi, de façon similaire à la loi de Beer-Lambert modifiée, on peut retrouver les variations de concentrations entre deux états. Ainsi si on prend T comme le temps macroscopique de l'expérience, et T_0 le temps 0 de l'expérience pris comme référence on peut écrire les variations d'absorbance, sous forme matricielle, comme :

$$\Delta A_{T-T_0}^m(t) = \Gamma \Delta C_{T-T_0} \cdot (t) \quad (5.2)$$

avec :

$$\Delta A_{T-T_0}^m(t) = \left[\log_{10}\left(\frac{I_{\lambda_1}(t, T_0)}{I_{\lambda_1}(t, T)}\right) \quad \log_{10}\left(\frac{I_{\lambda_2}(t, T_0)}{I_{\lambda_2}(t, T)}\right) \quad \dots \quad \log_{10}\left(\frac{I_{\lambda_n}(t, T_0)}{I_{\lambda_n}(t, T)}\right) \right]^T \quad (5.3)$$

$$\Delta C_{T-T_0}(t) = \left[C^1(t, T) - C^1(t, T_0) \quad C^2(t, T) - C^2(t, T_0) \quad \dots \quad C^n(t, T) - C^n(t, T_0) \right]^T \quad (5.4)$$

$$\Gamma = \begin{bmatrix} \nu_{\lambda_1} \epsilon_{\lambda_1}^1 & \nu_{\lambda_1} \epsilon_{\lambda_1}^2 & \cdots & \nu_{\lambda_1} \epsilon_{\lambda_1}^n \\ \nu_{\lambda_2} \epsilon_{\lambda_2}^1 & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \nu_{\lambda_n} \epsilon_{\lambda_n}^1 & \cdots & \cdots & \nu_{\lambda_n} \epsilon_{\lambda_n}^n \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

Avec $\Delta A_{T-T_0}^m(t)$, $\Delta C_{T-T_0}(t)$ et Γ , de taille $Nb_\lambda \times 1$, $Nb_{Chromophore} \times 1$ et $Nb_\lambda \times Nb_{Chromophore}$ respectivement.

Ainsi, on peut calculer les variations relatives de concentrations en résolvant l'équation 5.2 par les moindres carrés :

$$\Delta C_{T-T_0}(t) = (\Gamma^T \Gamma)^{-1} \Gamma^T \left[\frac{\Delta A_{T-T_0}^m(t)}{t} \right] \quad (5.6)$$

Nous avons donc utilisé cette méthode en prenant comme signal de référence la moyenne du signal au repos avant l'activation. Ainsi cette méthode permet de calculer les variations de concentrations au sein de chacune des portes temporelles correspondant à des tissus de plus en plus profonds. Ce calcul a donc été effectué pour les huit portes acquises lors de nos mesures.

5.3 Résultats de l'imagerie fonctionnelle

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'étude du contraste $C_\lambda(t)$, défini comme :

$$C(t, T) = 100 - 100 * \frac{I_\lambda(t, T) - I_{0_\lambda}(t, T)}{I_{0_\lambda}(t, T)}. \quad (5.7)$$

Un exemple d'image de contraste est présenté en page suivante en figure 5.1. Cette figure présente le contraste pour chaque temps d'arrivée des photons pour une optode.

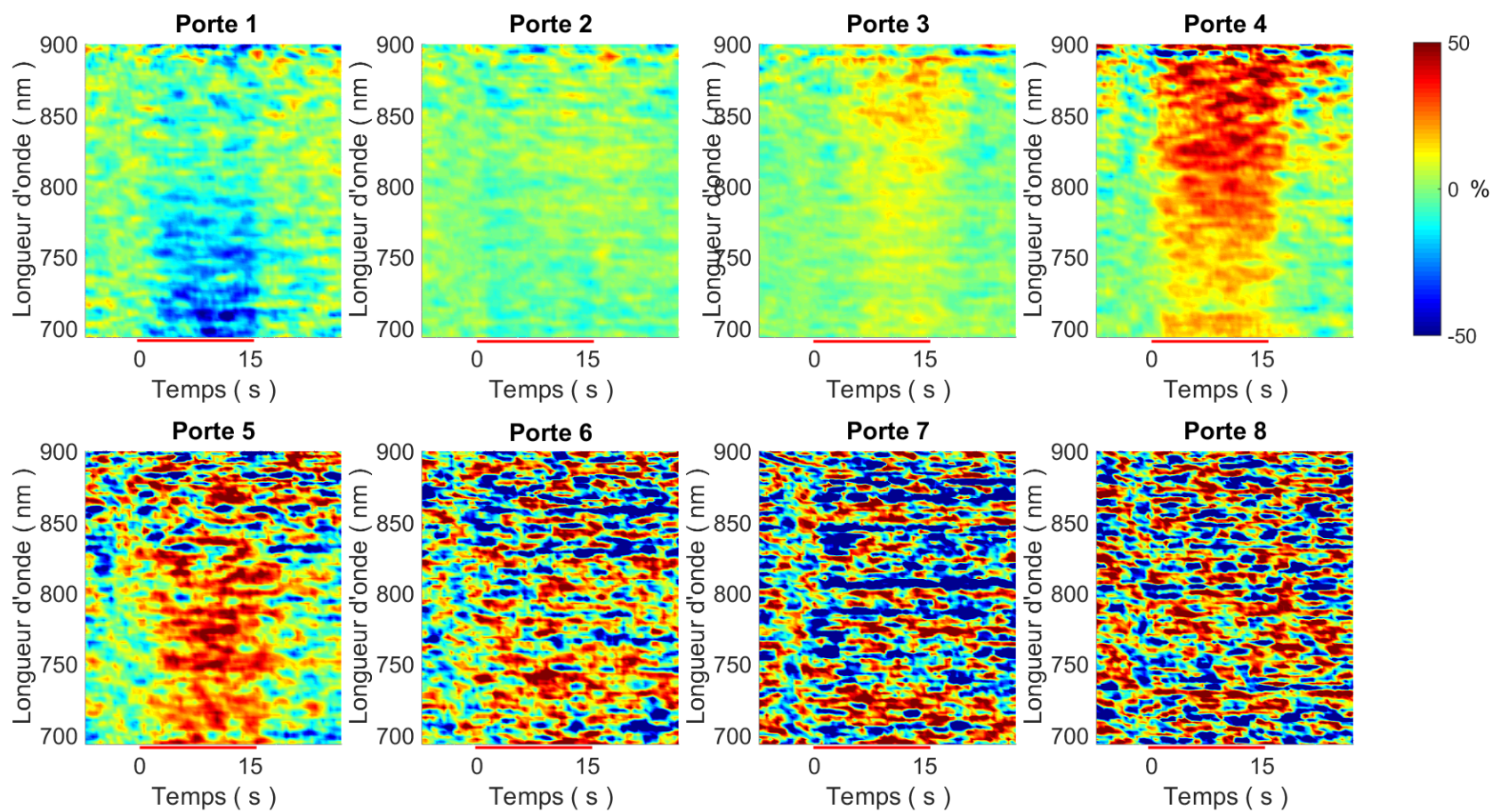


FIGURE 5.1 – Contraste pour une optode. On voit le contraste pour chaque temps d'arrivé des photons (chaque porte), chaque longueurs d'onde (axe vertical) et chaque temps macroscopique (axe horizontal). La barre rouge marque la période d'activation.

On peut donc voir que le contraste augmente avec le temps d'arrivée des photons. Ce résultat marque donc la capacité de notre système à différencier les tissus superficiels et profonds, l'activité cérébrale étant située en profondeur [Montcel et al., 2005]. En effet, une activation superficielle résulterait d'un contraste maximum aux temps courts. D'autre part, on peut voir qu'à partir de la porte 6 on ne distingue plus le contraste. Ceci est dû au bruit qui augmente fortement pour les derniers temps d'arrivée des photons, puisque le nombre de photons de temps long est très faible. Ce résultat est visible sur la figure 5.2, qui compare, à 800 nm, le contraste et le rapport contraste à bruit (RCB). On peut voir que le contraste augmente bien avec le temps d'arrivée des photons, alors que le rapport contraste à bruit atteint son pic pour la quatrième porte. Le faible RCB pour les temps d'arrivée de photons courts est due au faible contraste, alors que le faible RCB des temps longs est due au fort bruit.

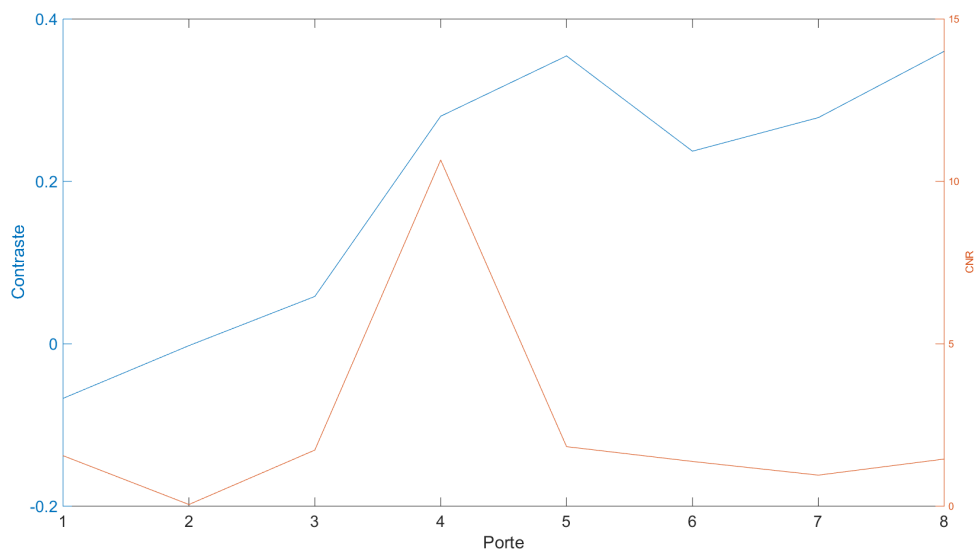


FIGURE 5.2 – Rapport contraste à bruit et contraste en fonction du temps d'arrivée des photons

Nous avons ensuite calculé, à partir de l'équation 5.6, les variations en $[HB]$, $[HBO_2]$ et $[HBT]$ pour retrouver le contraste hémodynamique. En considérant la moyenne du signal entre les portes 1 et 2 comme étant la réponse hémodynamique de la peau, et la moyenne du signal entre les portes 3 et 4 comme celle du cerveau, on peut suivre la réponse hémodynamique des deux types de tissus pour une mesure à trois points de réceptions. Ces réponses sont visibles en figure 5.3. La délimitation de ces portes comme étant constituante de la peau et du cerveau a été faite à partir du temps moyen d'arrivée des photons. Les deux premières portes comprenant des photons arrivant avant ce temps moyen, et les deux dernières comprenant les photons arrivant après. Les quatre dernières portes n'ont pas été considérées puisque le bruit était trop important.

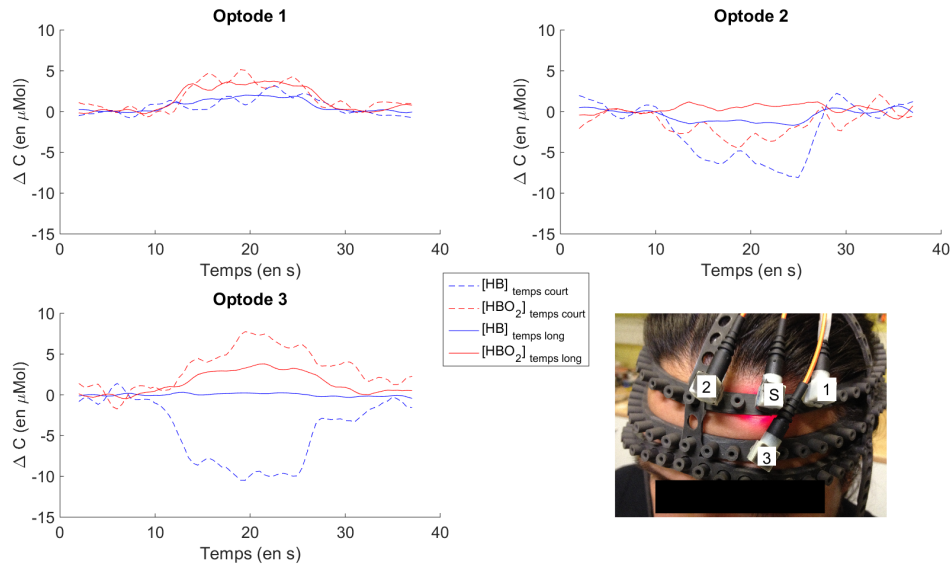


FIGURE 5.3 – Contraste hémodynamique retrouvé pour les photons de temps court et les photons de temps long. La période d'activation se situe entre 10 et 25 s.

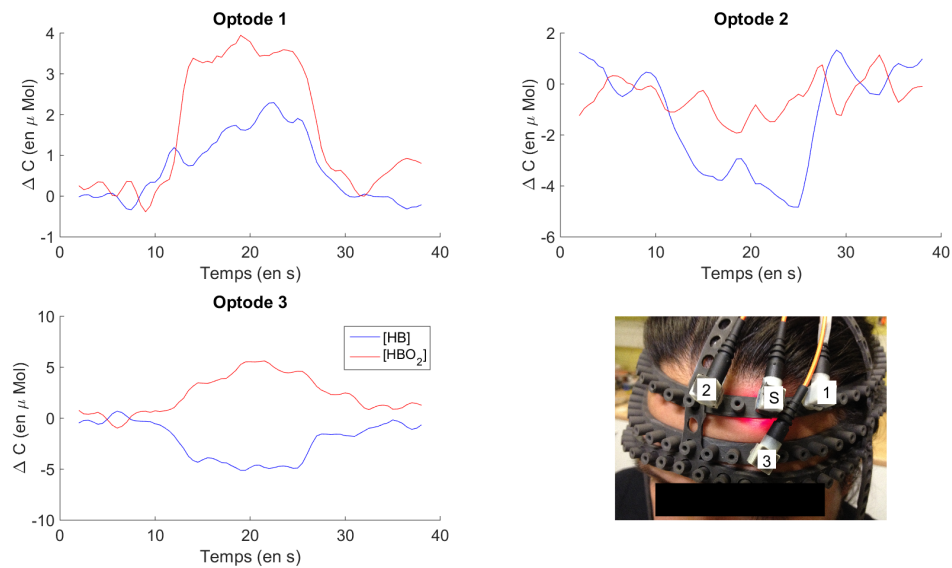


FIGURE 5.4 – Contraste hémodynamique retrouvé pour un signal équivalent à une acquisition en CW. La période d'activation se situe entre 10 et 25 s.

Avec ces résultats, nous pouvons voir l'apport de l'imagerie résolue en temps. En effet, on peut voir sur la figure 5.3 que les variations sont bien différentes entre la peau et le cerveau. On peut voir qu'il existe un fort contraste hémodynamique au niveau des photons de temps court, et donc au niveau de la peau. De plus le signal hémodynamique de la peau est très variable en fonction de sa localisation. On peut voir qu'il est similaire à celui du cerveau (photons de temps long) pour l'optode 1,

opposé et plus fort pour l'optode 2, et bien plus fort pour l'optode 3.

Ces différentes amplitudes de variations du signal hémodynamique au niveau de la peau montrent bien l'intérêt de le suivre pour chaque région explorée. De plus si l'on compare le signal hémodynamique du cerveau avec le signal équivalent CW, en figure 5.4, qui est obtenu en sommant le signal de tous les temps d'arrivée des photons pour les quatre portes, on peut voir que ces changements hémodynamiques localisés dans la peau peuvent conduire à surestimer les variations hémodynamiques cérébrales, dans le cas où une mesure avec un instrument CW serait utilisée et qu'aucune correction ne serait faite. On le voit nettement pour l'optode 3 où les changements en $[HB]$ sont largement surestimés, d'un facteur 4. Enfin pour l'optode 2, les différences de réponses entre la peau et le cerveau conduisent à retrouver un pattern de dé-activation (baisse en $[HBO_2]$), alors que le signal hémodynamique du cerveau montre un pattern d'activation. Toutes ces possibles variations entre le signal mesuré en NIRS CW et le signal mesuré en NIRS TR montrent bien qu'il est important de pouvoir séparer les contributions de chaque tissu. Notre système est donc pertinent dans ce sens.

Si on compare nos résultats équivalents CW avec la littérature, nous retrouvons les résultats de Pfurtscheller [Pfurtscheller et al., 2010] qui a mis en évidence l'activation du cortex préfrontal dorso latéral et la dé-activation de la partie médiale du cortex préfrontal antérieur en réponse à une tâche de calcul. Ces patterns de dé-activation sont encore mal connus et peuvent provenir de plusieurs processus comme une inhibition cérébrale ou un phénomène de "vol hémodynamique" où la région active "vole" l'hémoglobine des zones voisines. Ces patterns inverses sont présents dans la littérature et ne sont donc pas aberrants dans nos résultats.

Cependant, pour nos résultats résolus en temps, nous avons vu que la dé-activation de la partie médiale du cortex préfrontal antérieur n'était pas présent. On avait plutôt un pattern d'activation. On peut alors s'interroger sur l'origine du contraste détecté par Pfurtscheller. Néanmoins nous avons regardé les différences de contraste entre les portes 3 et 4 pour voir s'il n'y avait pas un effet dû à notre moyennage. On peut voir en figure 5.5 le contraste retrouvé pour l'optode 2 des portes 3 et 4. On peut voir qu'il y a un dé-activation en porte 3 et une activation en porte 4. On peut alors supposer qu'il existe des différences en profondeur dans la matière grise, ou que la porte 3 sonde encore en partie les tissus superficiels. Il est difficile de statuer pour ce cas précis et c'est pourquoi il est important de bien déterminer quel type de tissu est sondé par chaque porte. Nous reviendrons donc en section suivante sur des pistes d'améliorations.

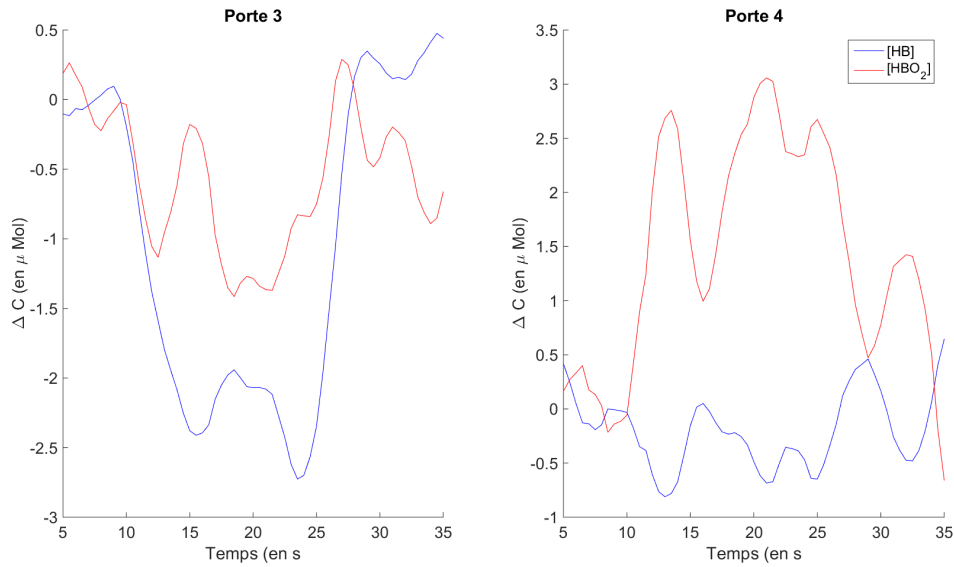


FIGURE 5.5 – Contraste hémodynamique retrouvé pour les portes 3 et 4 considérées comme des temps longs. On peut voir que les patterns d’activation sont inversés pour ces deux portes.

Nous avons donc montré l’apport des dimensions spatiales et de temps de vol du photon. Mais la force de notre système est de pouvoir fournir également la dimension spectrale. Nous avons vu que cette dimension spectrale était très utilisée pour la détection du contraste métabolique. Il a également été montré, avec des systèmes continus, que ce contraste était dépendant de la profondeur, la CCO étant majoritairement présente dans le cerveau [Kolyva et al., 2014].

Nous avons donc commencé à tester si notre système était capable de détecter ce contraste, en essayant d’expliquer les variations du signal par des variations en $[HB]$, $[HBO_2]$ et $[CCO]$. Cependant, ce contraste étant bien plus faible, nous nous sommes contentés de retrouver ce contraste en comparant la moyenne du signal de la période de 5 secondes avant l’activation et la moyenne du signal des 2 dernières secondes de la période d’activation. Ainsi nous n’avons pas cherché la dynamique du signal. Les résultats pour l’optode 3 peuvent être trouvés en figure 5.6.

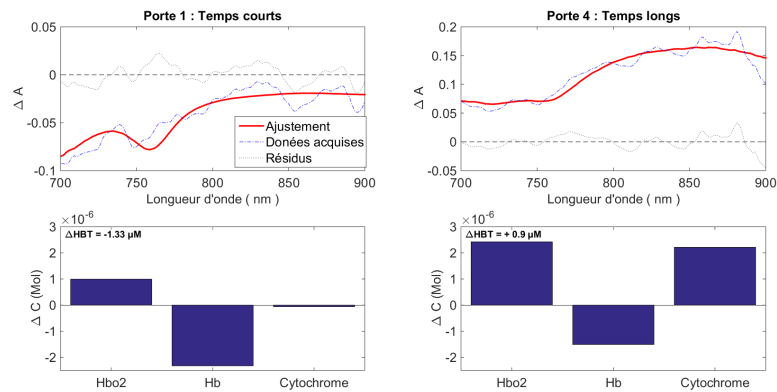


FIGURE 5.6 – Résultats de l'estimation des variations de concentration en $[HB]$, $[HBO_2]$ et $[CCO]$ pour les photons de temps court et les photons de temps long pour l'optode 3

Ainsi nous pouvons voir encore une fois que les variations hémodynamiques sont très différentes entre la peau et le cerveau. En effet, les variations en $[HBT]$ sont inversées, avec une diminution de la concentration en $[HBT]$ dans la peau et une augmentation pour le cerveau. D'autre part nous retrouvons la dépendance du contraste métabolique à la profondeur avec une variation quasiment nulle pour la peau et une variation comparable à celle de l'oxyhémoglobine dans le cerveau.

Ces résultats, bien que préliminaires, montrent bien l'intérêt du système développé. En effet, ce système nous a permis de retrouver la localisation de l'activité du cortex préfrontale en réponse à une tâche de calcul. De plus notre système nous a permis d'améliorer la localisation en profondeur de cette activation, en différenciant la réponse hémodynamique de la peau et du cerveau, et en retrouvant le contraste métabolique.

Ces travaux sont donc encourageants et ouvrent diverses possibilités pour notre système. Un des points à améliorer est notamment le traitement de notre gros volume de données. En effet, nous avons pu voir que toutes les informations acquises par notre système étaient très utiles pour améliorer la localisation de la détection de l'activité cérébrale. Cependant d'autres stratégies peuvent être mises en place pour tirer parti au mieux de ce volume de données. Nous décrirons dans la section suivante des travaux préliminaires qui visent à améliorer la discrimination des tissus sondés, et nous reviendrons dans les perspectives sur les futurs développements à mettre en oeuvre pour améliorer le système. Nous évoquerons également la naissance de certaines collaborations à visées plus applicatives.

5.4 Pistes d'améliorations de la précision de la détection de l'activité cérébrale

Outre le suivi de la CCO, les informations spectrales et temporelles de notre système peuvent être utilisées pour améliorer nos paramètres d'acquisitions. En effet ces informations pourraient être utilisées pour mieux discriminer les tissus sondés après la première partie de l'acquisition, en statique, permettant de placer au mieux les portes temporelles afin d'acquérir le signal venant de la peau et du cerveau plus précisément.

L'idée de base est que le spectre des signaux en statique reflète la composition des tissus des différents chromophores. En se basant sur la connaissance des spectres d'absorption des différents chromophores d'une part, et sur la connaissance de la composition des différents tissus d'autre part, on pourrait estimer la composition des tissus sondés en fonction du temps d'arrivée des photons. Ainsi, en se servant du signal bien résolu acquis en statique, on pourrait placer les portes temporelles de façon optimale, afin de retrouver au mieux les contrastes optiques au sein de chaque tissu. De plus, cette méthode permettrait de diminuer le temps d'acquisition des données en se concentrant uniquement sur les temps d'arrivée de photons pertinents.

Nous avons donc commencé ce travail en essayant de retrouver la composition des tissus sondés au sein des 8 portes temporelles de l'acquisition fonctionnelle. Ainsi, nous avons essayé d'expliquer le spectre moyen au cours du temps dans chacune des portes par les espèces absorbantes et diffusantes majoritairement présentes dans les tissus [Jacques, 2013]. Nous avons donc utilisé les spectres d'absorption des espèces suivantes [Custo et al., 2006, Yaroslavsky et al., 2002, Bevilacqua et al., 1999] :

- l'oxyhémoglobine
- la désoxyhémoglobine
- l'eau
- les lipides
- le collagène
- la phéomélanine
- l'eumélanine
- la bêta-carotène
- la bilirubine

Pour la diffusion, nous avons utilisé l'expression analytique suivante [Jacques, 2013] :

$$\mu'_s(\lambda) = a'(f_{Ray}(\frac{\lambda}{500(nm)})^{-4} + (1 - f_{Ray})(\frac{\lambda}{500(nm)})^{-b_{Mie}}) \quad (5.8)$$

Avec les coefficients f_{Ray} , a' , et b_{Mie} les coefficients pour le cerveau, les os, la peau, les lipides et les autres tissus mous, reportés dans [Jacques, 2013].

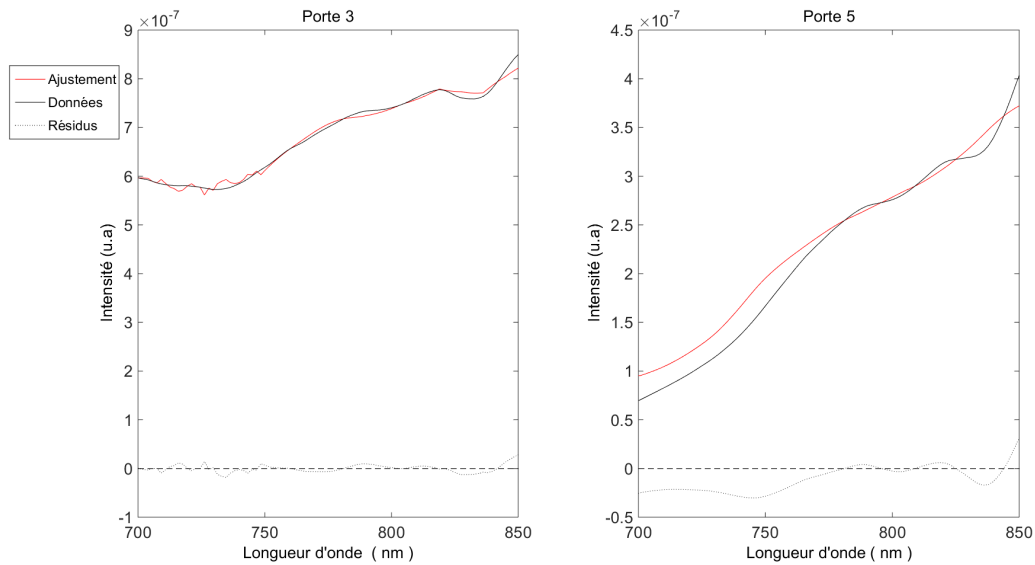
Ainsi nous avons ajusté les spectres de ces chromophores et tissus de références avec les spectres acquis par notre système, en minimisant l'écart entre nos mesures et la fonction modèle suivante :

$$F = \sum_i \alpha \cdot S_{abs_{ref}}(i) + \sum_i \beta \cdot S_{diff_{ref}}(i) \quad (5.9)$$

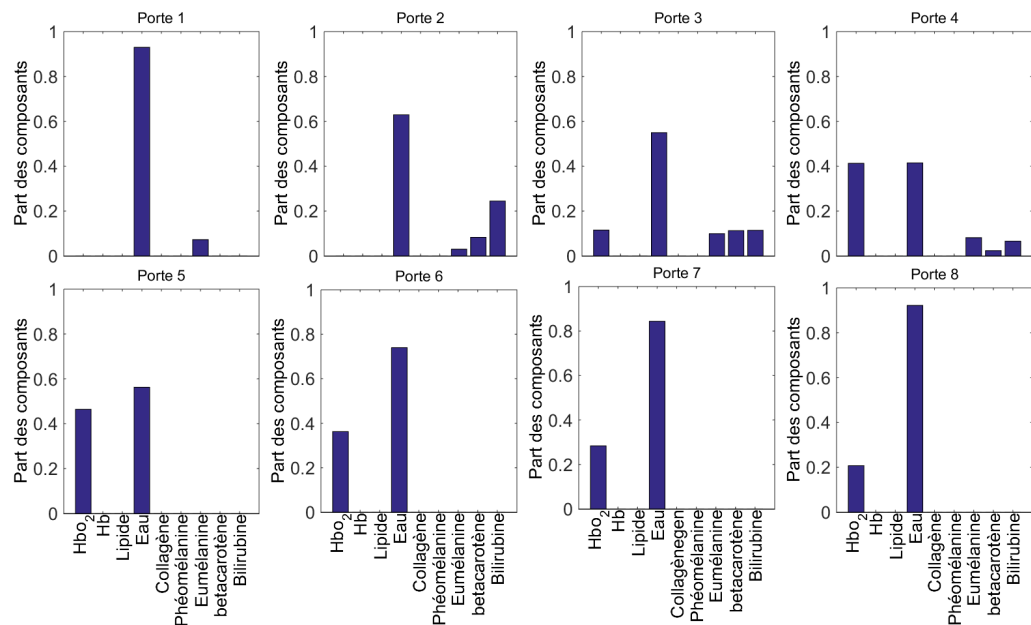
Où $S_{abs_{ref}}(i)$ et $S_{diff_{ref}}(i)$ sont les spectres d'absorption et de diffusion du $i^{\text{ème}}$ chromophore.

Cette minimisation a été effectuée à l'aide de la fonction Matlab *lsqnonlin*. On peut voir un exemple de résultat, pour une optode, des ajustements en figure 5.7a. Ici 2 portes sont présentées. La porte 3 comporte des photons de temps court et la porte 5 des photons de temps long. On voit que la forme spectrale est différente entre les deux portes, avec une absorption plus importante pour les grandes longueurs d'onde pour les photons de temps long. En figure 5.7b, on peut voir le résultat de la part de chaque composant, pour chaque porte, expliquant les spectres acquis. On peut noter que les résultats présentés ici ne proviennent pas du même sujet que celui présenté dans la section précédente.

Ces résultats montrent que les premières portes (temps court) présentent des composés typiques de la peau comme les mélanines et les pigments jaunes. Ces espèces ne sont plus présentes pour les dernières portes (temps long). A contrario, l'oxyhémoglobine devient le composé majoritaire pour les dernières portes, en excluant l'eau. Ces résultats sont donc encourageants pour la différenciation des tissus à partir des spectres résolus en temps.



(a) Exemple de résultat d'ajustement des spectres de deux portes temporelles



(b) Résultats des ajustements

FIGURE 5.7 – Résultats des ajustements numériques. (a) Exemple de l'ajustement pour deux portes pour des photons de temps court (porte 3) et long (porte 5). (b) Résultat des ajustements pour toutes les portes

Cependant, cette procédure contient de nombreux défauts. En effet, on peut voir sur la figure 5.7a que la qualité des résidus n'est pas bonne pour les photons de temps long. De plus, on peut voir que les lipides ne sont pas présents. Or il y a une proportion non négligeable de lipides dans les tissus. De plus on n'arrive pas non plus à distinguer la désoxyhémoglobine.

L'hypothèse que nous avons émise pour expliquer ces mauvais résultats est que la diaphonie entre les spectres d'absorption de tous ces spectres est trop importante. En effet, si on regarde la figure 5.8 l'on peut voir que les spectres se recouvrent et qu'il est très difficile de les différencier. Cette première méthode que nous avons expérimentée n'est donc pas la meilleure puisqu'elle est très dépendante de ce phénomène de diaphonie. Nous avons néanmoins réfléchi à différentes techniques pouvant améliorer la séparation des tissus. Ces techniques sont basées sur des travaux de la littérature et sur des simulations. Nous reviendrons sur ces méthodes dans le chapitre des perspectives.

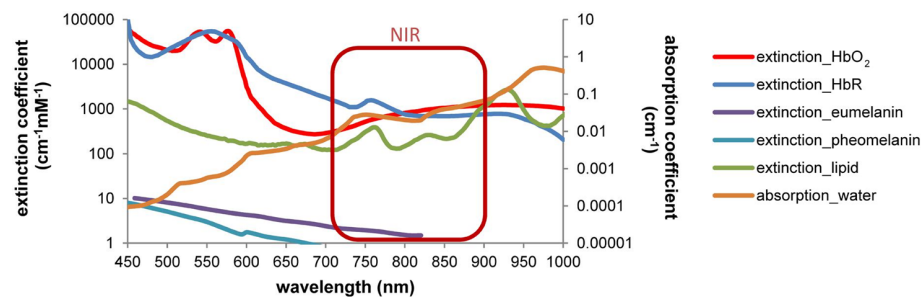


FIGURE 5.8 – Spectres de références des tissus.

Avant cela, nous allons finir cette partie dédiée au travail effectué par la description des simulations que nous avons effectuées afin de mieux comprendre la propagation de la lumière dans les tissus.

Simulations

Les chapitres précédents ont permis de décrire les développements instrumentaux et méthodologiques effectués durant cette thèse. Parallèlement à ces développements pratiques, des travaux de simulations ont été effectués. Pour ce faire un modèle d'activation cérébrale a été développé et des simulations de la propagation de la lumière dans les tissus ont été mises en place.

Sommaire

6.1	Intérêt de la simulation	108
6.2	Simulation d'une activation cérébrale	108
6.3	Simulation de la propagation de la lumière dans les tissus	109
6.3.1	Modèle anatomique utilisé	110
6.3.2	Propriétés optiques des tissus utilisés	111
6.3.3	Résultats	114

6.1 Intérêt de la simulation

Comme nous avons pu le voir dans l'introduction, la propagation de la lumière au sein de tissus biologiques hétérogènes est très complexe. D'autre part les processus physiologiques le sont également. L'interprétation des résultats de la NIRS peut donc être compliquée et le développement de nouveaux instruments doit s'appuyer sur une validation théorique.

De nombreux travaux dans la littérature se sont attachés à décrire fidèlement le trajet de la lumière dans des milieux complexes comme la tête, particulièrement en se basant sur des simulations Monte-Carlo qui sont devenues le standard dans le domaine [Wang et al., 1995]. D'autres se sont attachés à établir des modèles physiologiques permettant de prédire les variations hémodynamiques, métaboliques ou neuronales, en réponse à une activation cérébrale ou à un événement particulier [Banaji et al., 2008, Heimburg and Jackson, 2005].

Pour mieux comprendre nos mesures, et développer de nouvelles stratégies, nous avons entrepris d'effectuer des simulations de la détection de l'activité cérébrale. Pour ce faire nous avons modélisé l'augmentation de l'absorption optique due à une activation cérébrale, à l'aide des données de la littérature, et du modèle de Buxton [Buxton et al., 2004]. Nous nous sommes placés dans un cas simple en considérant que le contraste hémodynamique n'était situé que dans la matière grise. De plus, nous n'avons pas simulé toute la dynamique du contraste hémodynamique, mais uniquement les changements entre 2 états : le repos et le maximum de l'activation. Pour ce faire, une fois les variations d'absorptions calculées grâce au modèle, nous avons lancé des simulations MC de la propagation de la lumière dans le cerveau pour chaque état : repos ou actif.

Dans les sections suivantes, nous décrirons rapidement le modèle physiologique utilisé, puis la simulation de la propagation de la lumière dans les tissus en décrivant les paramètres de la simulation.

6.2 Simulation d'une activation cérébrale

Pour modéliser l'augmentation de l'absorption optique dans la matière grise, due à l'augmentation de la concentration en hémoglobine en réponse à une activation neuronale, nous nous sommes basés sur les données physiologiques trouvées dans la littérature. De plus, les mécanismes étant complexes, nous avons considéré que l'augmentation de l'absorption n'était due qu'à l'augmentation du VSCr et à l'augmentation de la saturation en O_2 .

Pour modéliser l'augmentation de l'absorption, nous avons besoin de savoir quelle était la part de l'absorption optique de la matière grise due au sang, pour pouvoir calculer les variations correctes d'absorption. Ainsi en considérant un VSC de 3% au repos [Buxton, 2010], et une pression partielle en oxygène dans le cerveau

$PO_{2,cerveau}$ de 25 mmHg, correspondant à une saturation $SAO_{2,cerveau}$ de 50% [Martin et al., 2006, Jespersen and Østergaard, 2012], on peut considérer que la saturation du sang SAO_2 est de 78%. En prenant une concentration de 150g/L de sang et une masse molaire d'hémoglobine de 64500 g, on peut en déduire les concentrations en hémoglobine dans le cerveau. On a donc ici $54.4\mu mol/L$, $15.3\mu mol/L$ et $69.8\mu mol/L$ pour HBO_2 , HB et HBT respectivement.

Ensuite on peut considérer l'absorption dans la matière grise due au sang dans une zone activée. Dans cette simulation, nous avons considéré une augmentation du FSCr de 50% et une augmentation de la $CMRO_2$ 3 fois inférieures (voir le chapitre 1). Ainsi en se basant sur le modèle de Buxton, on peut en déduire que la SAO_2 à l'activation est de 83%. On en déduit donc les concentrations en HBO_2 , HB et HBT comme étant de $68.0\mu mol/L$, $14.0\mu mol/L$ et $82.1\mu mol/L$ respectivement.

Nous prendrons donc ces valeurs de concentration en hémoglobine pour calculer les coefficients d'absorption au repos et à l'activation de la matière grise. Nous détaillerons les paramètres optiques choisis dans la section 6.3.2.

6.3 Simulation de la propagation de la lumière dans les tissus

Une fois les paramètres physiologiques établis, il est possible de simuler le trajet de la lumière dans la tête pour les deux conditions repos et activation. Nous avons choisi le code MMC (Mesh based Monte Carlo) mis à disposition librement sur internet par Q. Fang [Fang et al., 2010] afin d'effectuer ces simulations. Ce programme permet de lancer des simulations MC dans un milieu basé sur un maillage, et non sur des voxels comme c'est généralement le cas. Cette particularité est intéressante puisqu'il a été montré que le fait que le domaine soit discrétisé en voxels pouvait mener à de larges erreurs dans l'intensité de lumière détectée, particulièrement dues au fait que les frontières du domaine ne soient pas lisses [Binzoni et al., 2008]. De plus cette méthode a l'avantage de pouvoir être comparé avec les méthodes de résolutions par éléments finit. Enfin ce code permet d'enregistrer énormément d'informations, la trajectoire des photons, ou le flux de photons. Il permet aussi de placer des détecteurs sur la surface du maillage, ce qui permet de simuler l'acquisition de nos données. Nous avons utilisé cette fonctionnalité très intéressante, d'autant que le trajet moyen des photons ayant atteint le détecteur au sein de chaque type de tissu est enregistré. Nous ne détaillerons pas l'algorithme utilisé, toutes les informations pouvant être trouvées sur le site web (<http://mcx.sourceforge.net/cgi-bin/index.cgi?MMC>).

Ces simulations requièrent donc d'avoir un maillage du domaine spatial, auquel on attribue à chaque élément les propriétés optiques. Nous détaillerons donc le maillage utilisé dans la prochaine section, puis les propriétés optiques utilisées.

6.3.1 Modèle anatomique utilisé

Pour développer des maillages anatomiques de tête, la méthode la plus courante est de prendre des images d'IRM anatomique comme modèle afin de générer un maillage fidèle. C'est cette méthode que nous avons utilisée. Ainsi, on commence par segmenter les images suivant les différents types de tissus à considérer. Généralement, cinq types de tissus sont pris en compte : la peau, le crâne, le LCR, la matière grise, et la matière blanche. Des atlas d'images IRM pré-segmentés existent déjà et sont accessibles librement sur internet. Par exemple la base de données BrainWeb <http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb> met à disposition des fantômes de tête réalistes pré-segmentés. Nous avons choisi de travailler avec le sujet 4 de cette base de données.

La première étape a été de réduire les 11 classes de tissus disponibles pour ce sujet, aux 5 classes que nous avons évoquées plus haut. Ainsi nous avons réduit ces classes comme suit :

- La matière grise, la matière blanche et les vaisseaux sont restés inchangés
- nous avons défini la peau comme la somme des tissus de types : graisse, tissus autour de la graisse, muscles et muscle/peau.
- nous avons défini le LCR comme la somme des tissus de types : LCR et dure-mère.
- nous avons défini le crâne comme la somme des tissus de types : crâne et moelle.

Une fois les tissus segmentés suivant nos classes, nous avons converti le volume de voxel en maillage à l'aide de la toolbox *Iso2mesh* de Matlab, également développé par Q.Fanq. Cette toolbox permet d'effectuer des opérations simples sur les maillages et de convertir un volume voxelisé segmenté en maillage. Ainsi le volume créé peut être visualisé en figure 6.1.

On peut également noter que des maillages déjà traités basés sur des atlas sont également disponibles. Q. Fang propose notamment un maillage basé sur l'atlas Colin 27 [Collins et al., 1998] <http://mcx.sourceforge.net/cgi-bin/index.cgi?MMC/Colin27AtlasMesh>. Cependant ce maillage ne sépare pas la peau et le crâne. Un autre maillage basé sur l'atlas MNI-ICBM152 est également désormais disponible (<http://www.ucl.ac.uk/medphys/research/borl/intro/headmodels/adult>). Ce maillage différencie bien la peau et le crâne.

Une fois le maillage construit, il faut définir une zone d'activation cérébrale. Nous avons choisi une zone dans le cortex préfrontal afin d'être le plus proche possible de nos mesures. Nous avons défini arbitrairement une zone d'activation de $20mm^3$ autour d'un point d'activation situé dans la matière grise de l'hémisphère gauche du cortex frontal. L'activation étant de plus, contrainte à n'être située que dans la matière grise. Ainsi la zone d'activation peut être visualisée en figure 6.1. Ces maillages sont constitués de 208689 noeuds et 1216399 éléments.

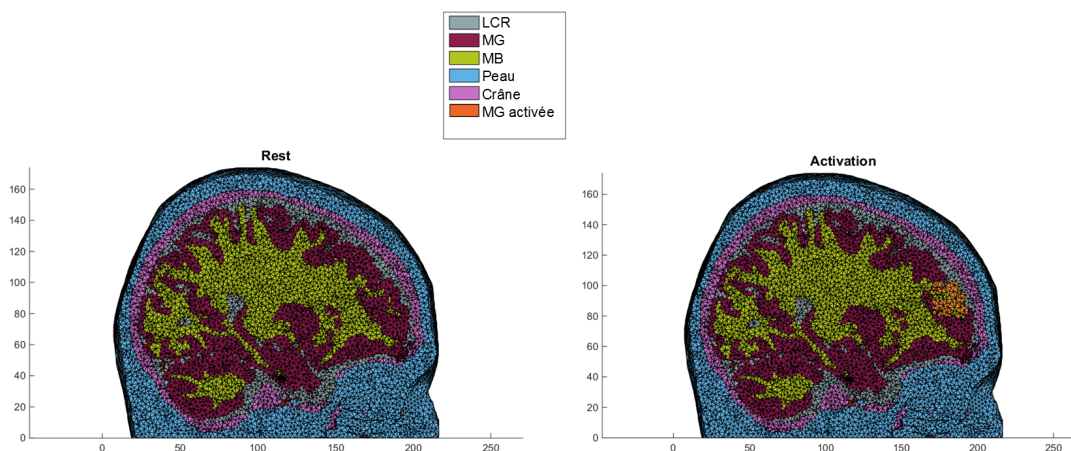


FIGURE 6.1 – Vue en coupe du maillage 3D utilisé pour les simulations

6.3.2 Propriétés optiques des tissus utilisés

Une fois la géométrie des maillages à l’activation et repos définie, on doit attribuer des paramètres optiques pour chaque élément du maillage. Les paramètres optiques à renseigner sont l’indice n , le coefficient d’anisotropie g , le coefficient d’absorption μ_a et le coefficient de diffusion μ_s .

Nous nous sommes donc basés sur les valeurs de la littérature pour affecter les bons paramètres optiques à chaque tissu. Pour simuler une mesure à plusieurs longueurs d’onde, nous avons donc eu besoin des paramètres optiques à chacune de ces longueurs d’onde. Nous avons choisi de simuler les mesures 600 et 900 nm avec un pas de 25 nm. Ceci revient à utiliser 13 longueurs d’onde.

Nous reportons en figure 6.2 donc les coefficients d’absorption, de diffusion et d’anisotropie pour chaque tissu au repos, extrait de [Custo et al., 2006, Yaroslavsky et al., 2002, Bevilacqua et al., 1999]. Nous avons choisi un indice n constant de 1.37 pour tous les tissus.

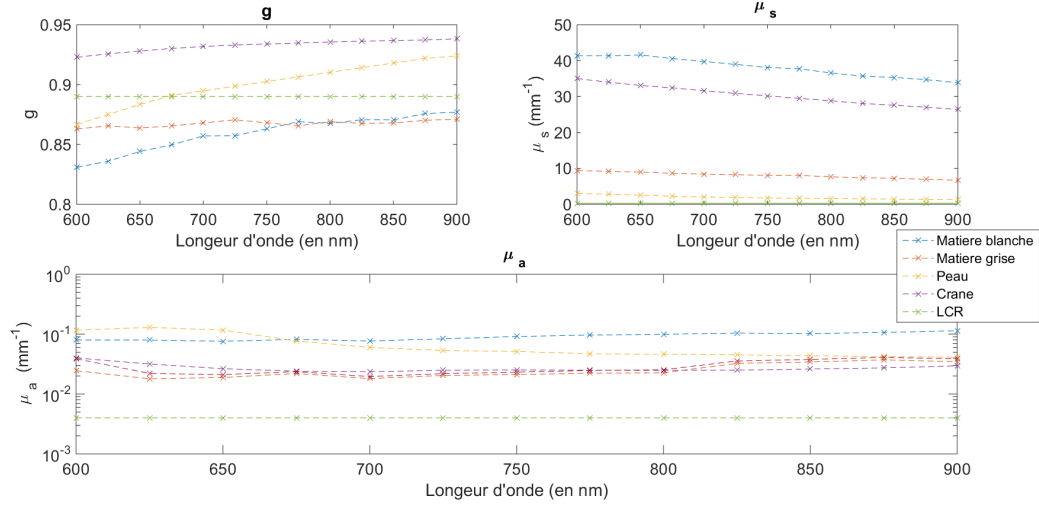


FIGURE 6.2 – Propriétés optiques utilisées

Pour calculer les variations d'absorption au sein de la matière grise entre le repos et l'activation, nous nous sommes basés sur le modèle physiologique développé plus haut. Ainsi nous avons pu calculer le coefficient d'absorption dû au sang dans la matière grise au repos et à l'activation grâce à l'équation suivante :

$$\mu_{a,SangCerveau} = \ln(10) * (\varepsilon_{HbO_2}[HbO_2_{SangCerveau}] + \varepsilon_{Hb}[Hb_{SangCerveau}]) \quad (6.1)$$

Une fois calculé, on peut en déduire le coefficient d'absorption de la matière grise à l'activation comme :

$$\mu_{a,MGactivation} = \mu_{a,MGrepos} - \mu_{a,SangCerveauRepos} + \mu_{a,SangCerveauActivation} \quad (6.2)$$

Ainsi les coefficients d'absorption de la matière grise pendant l'activation, pour les 13 longueurs d'onde utilisées, peuvent être visualisés en figure 6.3.

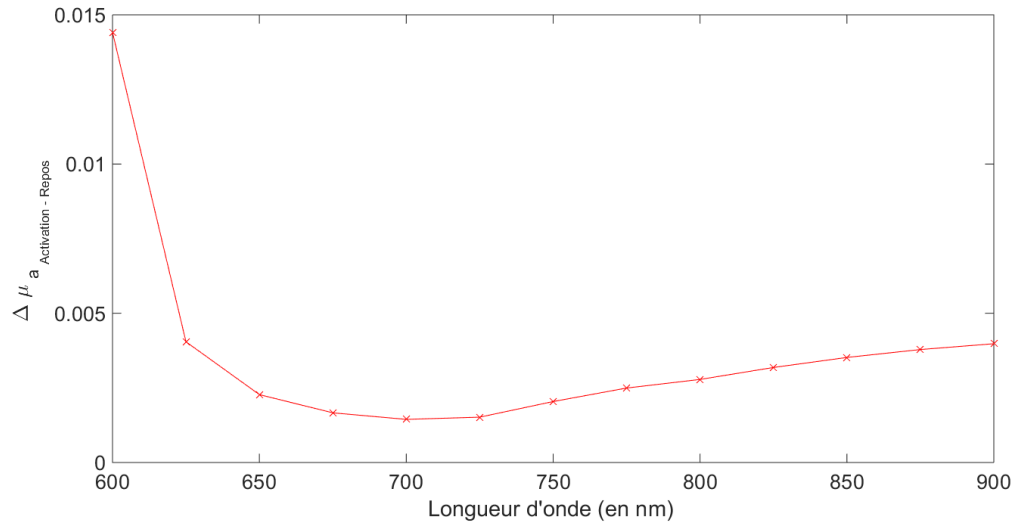


FIGURE 6.3 – Différences d’absorption dans la matière grise activée

Un diagramme résumant les principales étapes de ces simulations est disponible en figure 6.4.

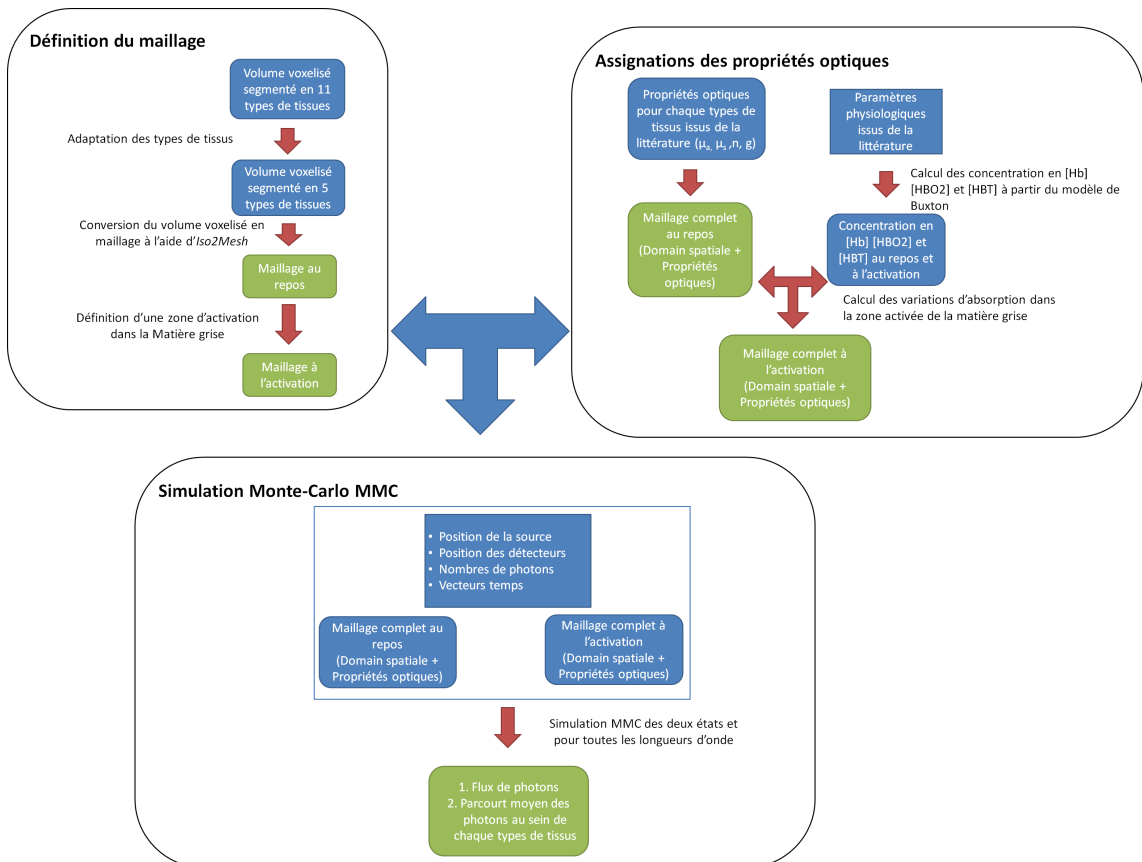


FIGURE 6.4 – Diagramme résumant les principales étapes de ces simulations. Les entrées pour chaque étape sont en bleues et les sorties en vert.

6.3.3 Résultats

Nous allons donc décrire les principaux résultats obtenus pour ces simulations. Ainsi nous nous sommes concentrés sur le contraste entre l'activation et le repos, ainsi que sur le trajet des photons entre la source et le détecteur. Le premier résultat nous informant sur le meilleur temps auquel placer la porte de notre système et le second nous informant sur la sensibilité à chaque type de tissu pour chaque temps d'arrivée des photons.

Sur la figure 6.5 on peut voir la position de la source et d'un détecteur placé pour cette simulation. De plus la zone d'activation peut être vue en transparence. Dans cette simulation, 1 milliard de photons ont été lancés par longueur d'onde.

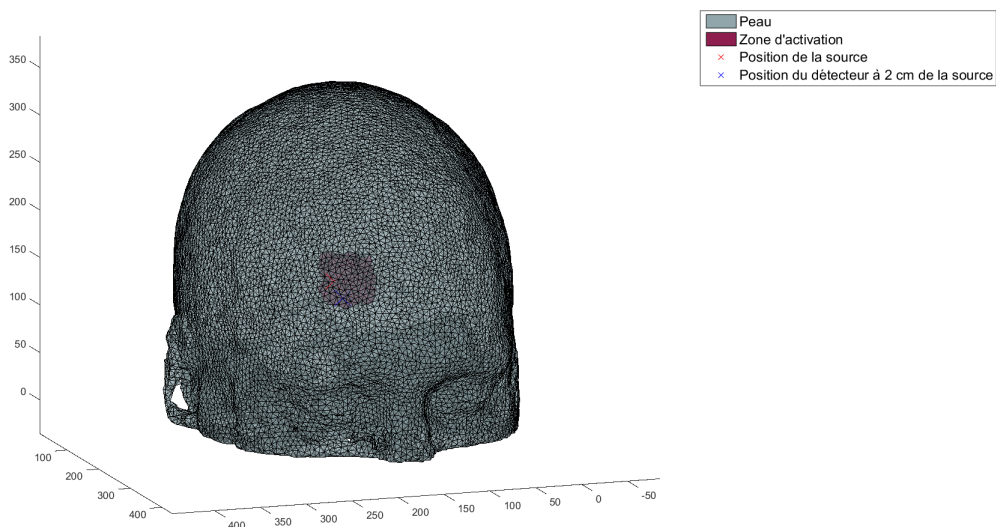


FIGURE 6.5 – Position des optodes de source (croix rouge) et de détection (croix bleue) par rapport à la zone d'activation (en rouge)

En analysant la dynamique temporelle du flux de photons et du contraste, visible sur la figure 6.6, on peut voir que le contraste augmente avec le temps d'arrivée des photons alors que le maximum de la TPSF elle se situe bien avant vers 200 ps. On retrouve donc bien les résultats de la littérature, la modification d'absorption étant située en profondeur dans le cerveau, le maximum du contraste se situe donc au niveau des photons de temps longs. De plus, on retrouve un contraste d'environ 40 à 50% pour les temps compris entre 1 et 1.5 ns, ce qui correspond bien à nos résultats *in-vivo*.

D'autre part, on peut regarder la distribution des chemins pris par la lumière. En effet, le programme MMC permet d'enregistrer les photons arrivés à un détecteur, et de donner la longueur du chemin qu'ils ont parcouru au sein de chaque tissu. Ainsi on peut calculer pour chaque temps d'arrivée des photons, le pourcentage de chaque

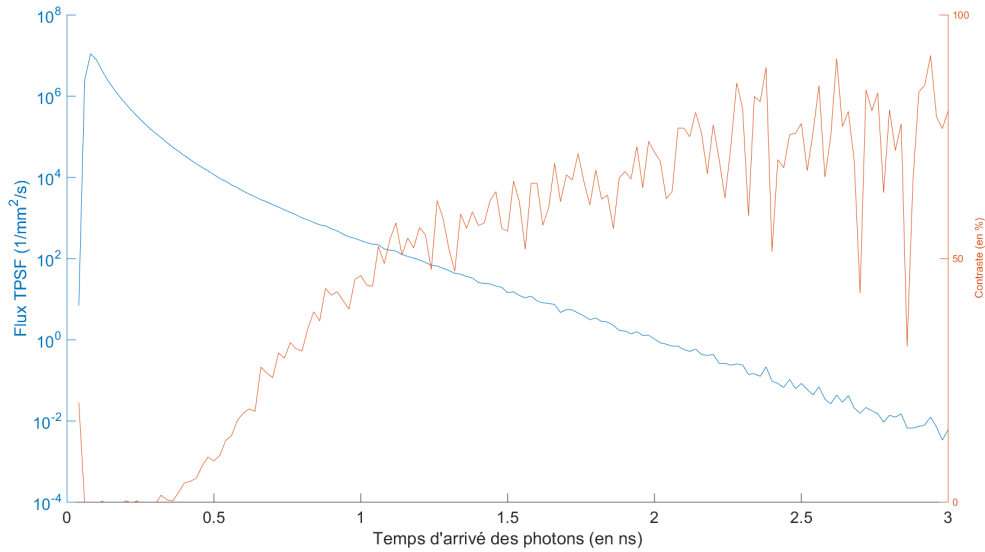


FIGURE 6.6 – Dynamique temporelle du signal au repos et du contraste pour un détecteur situé à 2 cm de la source

tissu qui a été exploré. Un exemple de ce résultat est présenté en figure 6.7. Pour un détecteur placé à environ 2.5 cm de la source, on peut voir la TPSF au repos ainsi que le pourcentage de temps passé au sein de chaque tissu pour chaque temps d'arrivée des photons.

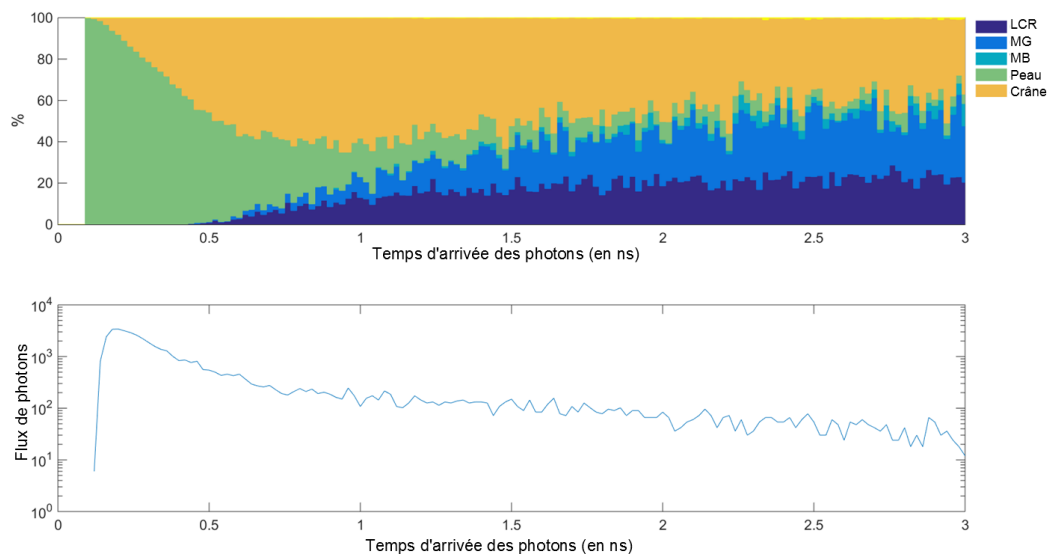


FIGURE 6.7 – Illustration de la sensibilité des photons à chaque tissu en fonction de leurs temps d'arrivée

On peut donc voir que pour les tout premiers temps d'arrivée des photons, seule la peau a été sondée, ensuite jusqu'à 500 ps, de plus en plus de crâne est sondé,

jusqu'à atteindre une proportion de 50/50. À partir de 500, du LCR commence à être sondé puis de la matière grise, dont la part ne fait qu'augmenter jusqu'à la fin (arbitrairement choisit à 3 ns). On peut également voir que la matière blanche n'est quasiment pas sondée par les photons.

Ainsi en se basant sur cette étude de sensibilité du signal aux différents tissus et sur l'étude du contraste, pour une activation située dans le cortex préfrontal, on peut en déduire qu'il faut considérer le signal de la peau pour des temps d'arrivée des photons inférieurs à 500 ps et que pour sonder la matière grise des temps d'arrivée des photons supérieurs à 800 ps devront être utilisés.

On retrouve d'ailleurs cette sensibilité aux tissus dans les spectres simulés. Si on prend un spectre pour un temps court (200 ps) et un spectre pour un temps long (1400 ps), en figure 6.8, on peut voir que le spectre de transmission est différent. On peut donc attribuer ce changement à la sensibilité de chaque temps d'arrivée des photons aux tissus. En effet, les premiers temps d'arrivée des photons étant plus sensibles à la peau, l'absorption globale a tendance à chuter avec la longueur d'onde, au regard du spectre d'absorption de la peau, principalement dû aux mélanines. À contrario, les photons de temps longs étant plus sensibles aux tissus profonds (LCR + Matière grise), l'absorption globale a tendance à augmenter avec la longueur d'onde. Ce comportement est principalement dû à l'absorption de l'eau, des lipides et de l'oxyhémoglobine.

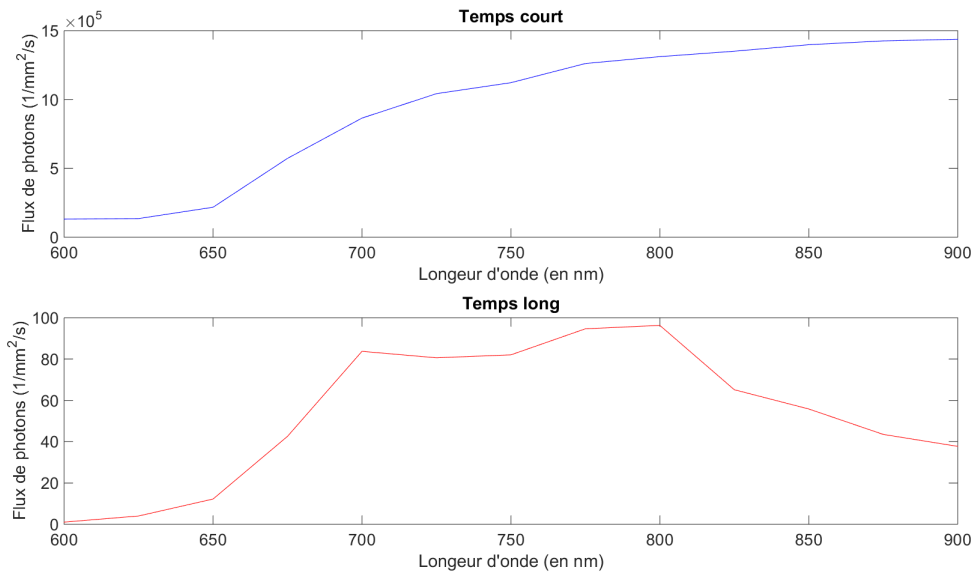


FIGURE 6.8 – Illustration des spectres simulés pour des photons de temps court et des photons de temps long

Cette tendance nous donne donc des pistes pour explorer plus précisément les spectres résolus en temps. Non seulement les spectres d'absorbance entre la période de repos et l'activation, pour retrouver le contraste, mais également les spectres

"bruts" qui nous permettront de mieux cibler les zones explorées. Par manque de temps, ces informations n'ont pas pu être explorées durant cette thèse, et des travaux devront encore être menés afin de trouver des moyens fiables d'exploiter le gros volume d'informations acquis par notre système. Nous évoquerons quelques stratégies envisagées dans le chapitre suivant.

Perspectives et conclusion

« La prévision est toujours très
difficile, surtout lorsqu'elle
concerne le futur »

Niels Bhor

Perspectives

Nous avons montré que notre système été capable de détecter l'activité cérébrale en suivant la réponse hémodynamique et la réponse métabolique. De plus, nous avons montré que l'information spectrale couplée à celle du temps de vol des photons permet d'améliorer la discrimination des tissus, et donc d'améliorer la localisation de l'activité cérébrale. Ces travaux offrent donc de nombreuses perspectives que nous évoquerons dans ce chapitre. Nous reviendrons premièrement sur la discrimination des tissus qui n'est pour l'instant pas parfaite. Ensuite nous évoquerons les stratégies envisagées pour essayer de détecter le contraste EROS, qui n'a pas du tout été étudié durant cette thèse. Enfin nous évoquerons les perspectives d'applications de notre système, à travers 2 collaborations naissantes. Nous finirons ce chapitre en faisant un tour d'horizon des tout derniers développements dans le domaine de la NIRS cérébrale, pour essayer d'envisager le futur de cette technique, notamment en clinique.

Sommaire

7.1	Perspectives de ces travaux	120
7.1.1	Amélioration de la séparation des tissus	120
7.1.2	Détection du contraste EROS	122
7.1.3	Futures applications du système	122
7.2	Perspectives de la NIRS	125

7.1 Perspectives de ces travaux

7.1.1 Amélioration de la séparation des tissus

Les chapitres précédents ont permis de relever la pertinence des informations acquises par notre système. Il offre notamment des possibilités uniques de discriminer les tissus sondés par les photons. Nous avons pu voir au chapitre 5 que nous avons tenté de quantifier la proportion des principaux chromophores absorbants dans les tissus, mais que la diaphonie entre leurs différents spectres d'absorption rendait cette estimation compliquée. En reprenant la figure 5.8 on peut envisager plusieurs techniques pour améliorer les résultats. Premièrement, les résultats que nous avons obtenus sont basés sur un ajustement numérique dans la fenêtre 700 à 860 nm. On pourrait donc essayer d'agrandir cette fenêtre spectrale en commençant à 500 nm pour avoir une partie du spectre moins affectée par la diaphonie. C'est pourquoi l'utilisation du spectre acquis dans le mode statique serait intéressante, puisque le temps d'acquisition est beaucoup moins limité que lors de la séquence fonctionnelle. Ainsi la bande spectrale qui est en dehors du maximum de sensibilité de notre système peut être acquise avec un bon rapport signal sur bruit. De plus augmenter la fenêtre au-delà de 900 nm permettrait de mesurer les pics caractéristiques de l'eau et des lipides, améliorant grandement la qualité des résultats. Néanmoins, la sensibilité de notre système n'étant pas bonne au-delà de 900 nm, cette extension n'est pas envisageable pour notre système.

Une autre stratégie d'ajustement des données pourrait être d'utiliser des techniques de spectroscopie dérivées. Ce processus, initialement utilisé en chimie analytique [Rinnan et al., 2009], a récemment été utilisé en NIRS par Yeganeh [Yeganeh et al., 2012]. Le principe est d'utiliser non pas le spectre lui-même, mais les dérivées du spectre afin de donner une signature spectrale plus marquée aux différents chromophores. Ainsi dans [Yeganeh et al., 2012], H. Yeganeh *et al* ont utilisé les dérivées première et seconde d'un spectre acquis avec un système CW large bande, pour estimer les paramètres physiologiques du cerveau d'un porcelet. Ils ont utilisé la dérivée seconde pour estimer les valeurs initiales en $[HB]$ et en $\%H_2O$, puisque l'utilisation de la dérivée seconde permet de supprimer la diaphonie avec $[HBO_2]$. Ensuite, ils ont utilisé la dérivée première pour ajuster les valeurs en $[HB]$ et en $\%H_2O$ et déterminer $[HBO_2]$. Ils ont reporté que cette méthode permettait d'améliorer la précision des résultats pour de la concentration en eau et pour retrouver le coefficient de diffusion réduit. Ainsi, nous pourrions imaginer une procédure d'ajustement des données en adaptant cette méthode à notre système résolu en temps, pour nous affranchir des effets de diaphonie.

Nous avons également envisagé une autre méthode ne nécessitant pas d'ajustement numérique, mais qui nécessiterait des connaissances *a priori*. Cette méthode est basée sur l'analyse des résultats de nos simulations Monte-Carlo. Nous avons vu que nous pouvions calculer la proportion de chaque tissu exploré, au sein de chaque temps d'arrivée des photons. Ainsi nous avons vu que les photons de temps très courts n'étaient sensibles qu'à la peau, et que les photons de temps longs étaient

majoritairement sensibles aux zones cérébrales. Ainsi en analysant le spectre d'absorbance en fonction du temps d'arrivée des photons acquis en statique, nous retrouvons cette tendance. En effet, on voit une absorbance très forte pour les photons de temps très courts, puis une diminution de l'absorbance avant une ré-augmentation de l'absorbance pour les photons de temps longs. Ceci est visible en figure 7.1, où l'on peut comparer les résultats de simulation et le spectre d'absorbance acquis sur le front d'un volontaire sain.

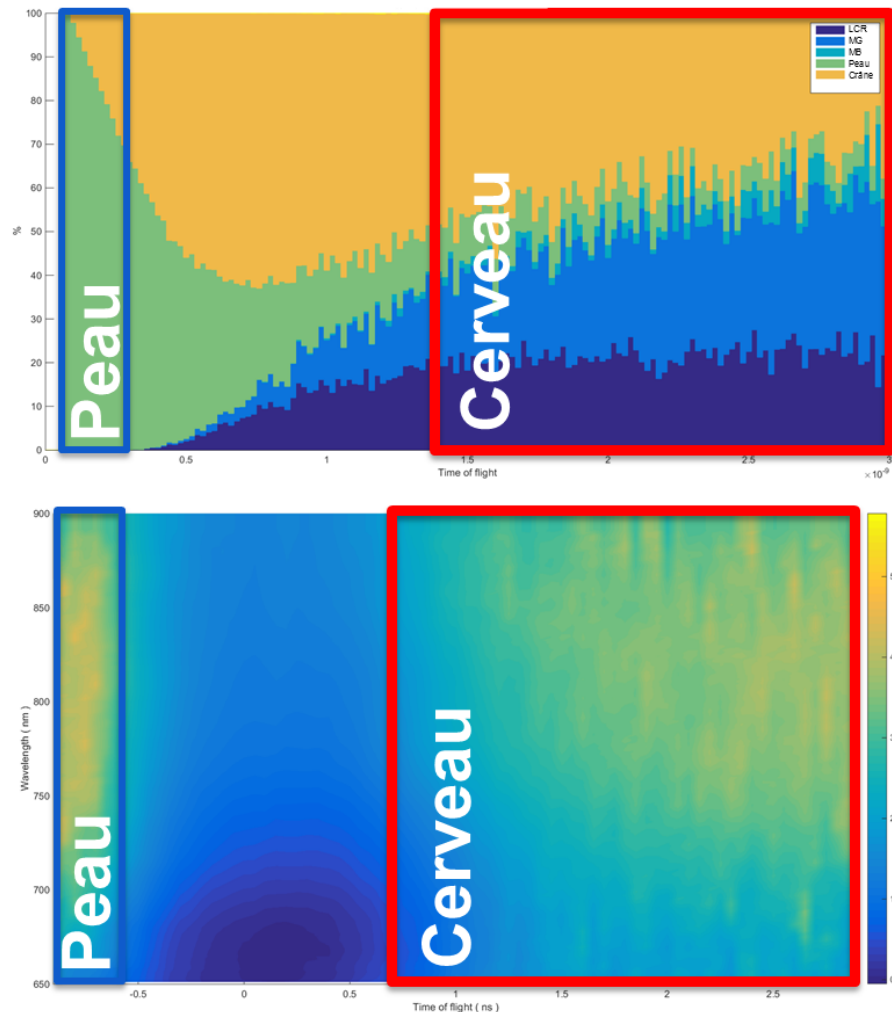


FIGURE 7.1 – Comparaison entre l'absorbance des tissus mesurée et le trajet des photons dans les tissus simulé.

Ces résultats, bien que qualitatifs et ne représentant que des tendances, sont très encourageants. En effet, une analyse quantitative plus poussée de ces premiers résultats permettrait peut-être de trouver une métrique pouvant discriminer de façon objective les tissus. Cette méthode aurait l'avantage d'être moins calculatoire que celle des ajustements numériques. Ceci serait un bon point si l'on veut l'utiliser pour placer les portes au mieux, et rapidement, après l'acquisition en statique.

7.1.2 Détection du contraste EROS

Nous avons vu dans l'introduction que ce contraste était très intéressant puisque c'était le marqueur le plus direct, du point de vue optique, de l'activité neuronale elle-même. Néanmoins ce contraste reste controversé, ce qui est principalement dû aux difficultés instrumentales rencontrées pour le détecter.

Notre système a une fréquence d'acquisition théoriquement assez élevée pour détecter ce signal. De plus la quantité d'informations acquise par notre système est un plus pour rechercher des variations de signal très faibles. Néanmoins, la détection de ce signal très faible nécessite la mise en place de protocoles particuliers. C'est pourquoi nous n'avons pas eu le temps d'explorer cette thématique au cours de ces travaux de thèse.

La principale contrainte est que pour avoir des chances de détecter ce signal, il faut moyenner un grand nombre de répétitions [M. Manoochehri; M. Mahmoudzadeh, 2014]. Ainsi un stimulus bien contrôlé doit être mis en place. On pourrait par exemple penser à une stimulation du cortex moteur ou sensoriel, en effectuant une tâche de *finger tapping* à une fréquence précise, ou en stimulant une zone de la peau. Ainsi en ayant le timing précis de la stimulation, on pourrait bien définir les intervalles de temps à moyenner. D'autre part, ce signal étant très localisé, il serait bon de retrouver dans un premier temps le signal hémodynamique, pour ajuster au mieux la zone à explorer. Enfin, des travaux de simulation semblable à ceux que nous avons déjà menés pourraient être mis en place. En effet, des modèles mathématiques existent, permettant de simuler une activation neuronale comme le modèle classique d'Huxley-Hookings. Cependant ce modèle assimilant l'activité neuronale à un circuit électrique ne décrit pas au mieux les effets conduisant au contraste EROS [Appali et al., 2010]. Néanmoins, ces dernières années des modèles basés sur des solitons sont apparus et semblent mieux décrire les phénomènes physiques à l'origine du contraste EROS [Heimburg and Jackson, 2005]. Ainsi en couplant ces modèles avec nos simulations Monte-Carlo, ces simulations permettraient peut-être de mieux ajuster les paramètres expérimentaux, et de guider au mieux les stratégies de reconstruction des données.

7.1.3 Futures applications du système

Bien que des améliorations soient encore à effectuer dans le domaine du traitement de nos données, et que le contraste EROS n'ait pas encore été détecté avec notre système, notre instrument est d'ores et déjà opérationnel. Il est en effet capable de détecter le contraste hémodynamique et de discriminer correctement la peau des tissus cérébraux.

Ainsi deux collaborations sont en train d'être mises en place afin de passer à une phase applicative très prochainement. La première collaboration s'établit entre notre laboratoire et le laboratoire Euromov, situé à Montpellier. Ce laboratoire est spécialisé dans le mouvement humain et s'attache notamment à comprendre son

origine et à développer des technologies multimodales pour la santé. Ce laboratoire utilise particulièrement la NIRS CW pour réaliser des évaluations de l'oxymétrie cérébrale et des études sur le cortex moteur. L'une d'entre elles porte sur l'évaluation de réponse du cortex moteur à la tDCS (transcranial Direct Current Stimulation ou stimulation transcranienne à courant direct en français) [Yong-Ii et al., 2015]. Cette technique permet de moduler l'excitabilité cortico-spinale en positionnant des électrodes sur le crâne qui induisent un courant électrique de quelques milliampères. Ce courant induit une hyperexcitabilité ou une hypoexcitabilité des neurones. Ainsi, cette technique peut être utilisée dans le traitement de certaines maladies comme la maladie de Parkinson [Benninger et al., 2010]. Elle peut également être utilisée pour améliorer la performance sportive [Banissy and Muggleton, 2013].

Malgré son utilisation de plus en plus répandue, les mécanismes physiologiques induits par la tDCS sur le cerveau sont encore mal connus [Paulus, 2003]. Ainsi l'utilisation de la NIRS simultanément avec la tDCS permettrait d'avoir des informations physiologiques sur la réponse neurovasculaire à cette stimulation [McKendrick et al., 2015]. Néanmoins, cette stimulation induit également des changements hémodynamiques dans la peau, ce qui rend difficile le suivi de la vraie réponse du cerveau. C'est pourquoi cette collaboration est née, afin de tirer parti des possibilités de notre système à différencier les réponses de la peau et du cerveau.

Nous avons effectué un premier test couplant nos deux appareils, afin d'évaluer les difficultés pratiques que nous allons rencontrer. En effet, l'intégration des optodes avec les électrodes n'est pas toujours facile. De plus, la zone d'intérêt étant le cortex moteur, la qualité du signal sera moins bonne que dans nos études préliminaires qui s'étaient concentrées sur le cortex préfrontal, dépourvu de cheveux. Ainsi nous pouvons voir en figure 7.2, une photo du montage réalisé, avec les 5 électrodes de tDCS et 3 optodes de NIRS.



FIGURE 7.2 – Montage utilisé pour le suivi de l'effet de la tDCS

Nous avons donc effectué un test avec une stimulation anodale puis cathodale. Comme nous l'envisagions, la qualité du signal pour ces premiers tests n'était pas très bonne, avec une faible quantité de signal et quelques artéfacts de mouvements.

Néanmoins on peut voir en figure 7.3 les données brutes acquises, en séparant les photons de temps courts (peau) et les photons de temps longs (cerveau). Pour ces expériences, nous avons utilisé la deuxième stratégie d’acquisition fonctionnelle, afin de recueillir les données de la peau et du cerveau en même temps.

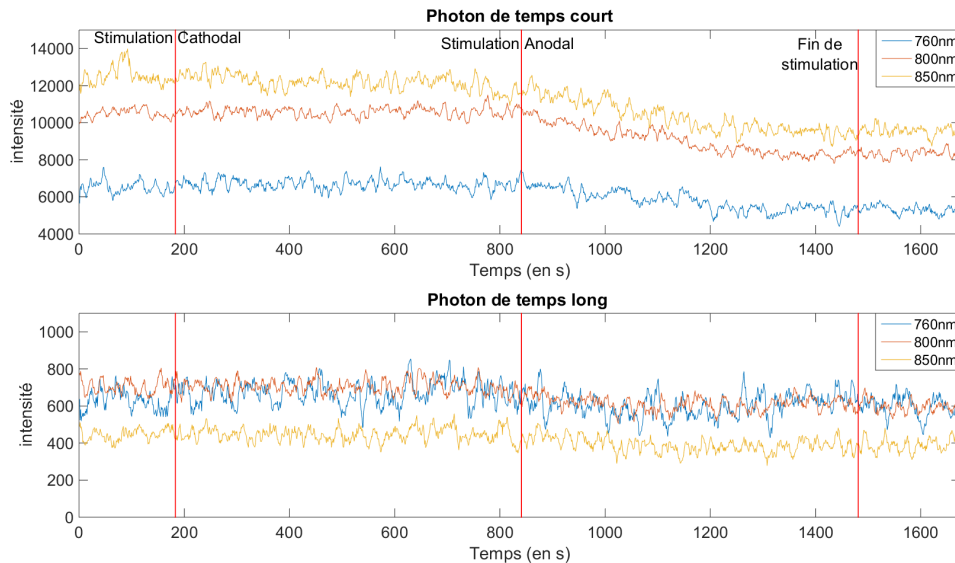


FIGURE 7.3 – Premiers résultats de suivi de l’effet de la tDCS

On peut donc voir sur les données brutes que des variations sont présentes pour les deux types de tissus, pour trois longueurs d’onde à 780, 800 et 850 nm. Ces trois longueurs d’onde représentent la sensibilité à la désoxyhémoglobine, à l’hémoglobine totale, et à l’oxyhémoglobine respectivement. Les variations au niveau de la peau sont par contre bien plus marquées que celles du cerveau. Cela laisse à penser que les variations de concentration en hémoglobine sont plus importantes dans la peau. Nous retrouvons donc les résultats de la littérature [Muthalib et al., 2015], même si pour l’instant nous ne sommes que sur une évaluation qualitative. Néanmoins, l’adaptation de la mesure aux contraintes expérimentales, en développant un casque adapté aux deux technologies par exemple, permettrait d’améliorer grandement la qualité des données, et de retrouver des résultats quantitatifs exploitables.

Outre cette application, une autre collaboration émerge entre notre laboratoire et le laboratoire de physiologie de Grenoble. Cette équipe est spécialisée dans l’activité sportive et utilise la NIRS pour suivre la réponse musculaire et cérébrale à l’activité. Cependant, là encore la réponse de la peau est importante du fait de l’activité physique, et avoir un instrument permettant de prendre en compte ces effets serait un plus pour eux. Nous n’avons pas encore effectué de travaux communs, mais de premiers tests sont prévus afin de définir les stratégies à mettre en place.

7.2 Perspectives de la NIRS

Nous avons donc vu à travers notre système que l'imagerie optique fonctionnelle était un outil possiblement très puissant pour suivre l'activité cérébrale. Cependant, l'utilisation de cette technique a tardé à se démocratiser, et n'est encore pas très utilisée en clinique. Pourtant, dès les premiers travaux de Josis en 1977, la majorité des connaissances nécessaires pour développer cette technique était disponible. De plus une technique permettant un suivi quantitatif et non-invasif, avec un instrument relativement peu coûteux et permettant une imagerie au pied du lit du patient aurait dû se développer grandement. Et bien que l'IRMf et la fNIRS soit deux techniques arrivées au même moment historiquement, on a pu voir que l'IRMf était l'instrument privilégié du suivi de l'activité cérébrale.

Ce retard est principalement dû à la difficulté d'obtenir une bonne résolution spatiale, au manque d'harmonie des techniques de validation et de traitement, et à l'impossibilité de sonder les parties profondes du cerveau. Néanmoins, la NIRS est de plus en plus utilisée dans les études cognitives et commence à entrer en clinique [Obrig, 2014]. En effet, les dernières avancées techniques dans le domaine permettent d'entrevoir l'utilisation de la NIRS sur une plus grande échelle.

On peut noter trois grandes avancées ces dernières années. La première concerne les systèmes continus avec le développement d'instruments nommés HD-DOT pour High Density Diffuse Optical Tomography [Zeff et al., 2007]. Cette nouvelle technique permet d'améliorer considérablement la résolution spatiale latérale, atteignant l'ordre du millimètre [Habermehl et al., 2012]. En effet, on peut citer les travaux de Habermehl *et al.* [Habermehl et al., 2012] qui ont utilisé un montage HD-DOT pour discriminer l'activation du cortex sensorimoteur due à une stimulation vibrotactile entre deux doigts. Ce paradigme ayant été choisi puisque l'organisation somatotopique est bien connue et très fine. Ils ont utilisé 30 optodes agissant chacune comme une source ou un détecteur de façon séquentielle, permettant ainsi 900 combinaisons sources/détecteurs. En utilisant ce montage ultra résolu, ainsi que des techniques de reconstruction appropriés, ils ont montré que la séparation entre le pouce et l'annulaire était possible, malgré la proximité de ces deux doigts au niveau somatotopique. Cette étude montre bien l'intérêt de ce genre de technique et ouvre de nombreuses possibilités notamment au niveau clinique, où la résolution spatiale est très importante. Outre les améliorations instrumentales, ces techniques HD-DOT ont également bénéficié des avancées dans le domaine de la modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus. En effet, de nombreuses améliorations et de nouveaux modèles permettent de mieux modéliser cette propagation, avec notamment la démocratisation des méthodes Monte-Carlo [Sassaroli, 2011, Zhu and Liu, 2013] ou des modèles hybrides Monte-Carlo/analytique [Zhu and Liu, 2012]. On peut notamment citer les développements de Q. Fang qui en collaboration avec S. Arridge, D. Kaeli (Northeastern) et X. Intes (RPI), a récemment obtenu un financement pour développer des algorithmes de reconstruction tomographique basés sur les méthodes Monte-Carlo qu'il a développées et que nous avons utilisées durant ces travaux <http://mcx.sourceforge.net/cgi-bin/index.cgi>.

Indépendamment des progrès effectués en NIRS CW, on peut également noter des avancées dans le domaine des systèmes TR. L'une des avancées les plus importantes ces dernières années a été le développement des techniques dites "Null Source Distance" pour distance nulle entre la source et le détecteur [Torricelli et al., 2005]. Cette technique consiste à placer la source et le détecteur le plus proche possible l'un de l'autre. Ainsi, on peut améliorer la résolution spatiale latérale, et gagner en RSB puisque le nombre de photons détectés est bien plus grand. Néanmoins, cette technique nécessite un détecteur avec une très grande dynamique, puisque le nombre de photons de temps courts devient énorme. Ainsi les détecteurs SPAD (Single-Photon Avalanche Diodes) développés ces dernières années sont particulièrement adaptés à cette mesure [Spinelli et al., 2009]. Des tests avec une caméra ICCD ont également été effectués [Sawosz et al., 2012]. Ces développements pourraient mener à atteindre des profondeurs de pénétration allant jusqu'à 5 cm [Mora et al., 2015], ce qui aurait un impact significatif pour les applications cliniques.

Enfin, parallèlement aux développements effectués pendant cette thèse, d'autres équipes ont commencé à explorer les possibilités de coupler l'information spectrale à l'information de temps de vol du photon. On peut notamment citer le groupe de l'University College of London qui a développé un instrument TR comprenant 16 longueurs d'onde entre 650 et 890 nm [Dunne et al., 2014]. Ce système a notamment été développé pour pouvoir retrouver des concentrations absolues en oxy- et désoxyhémoglobine, ainsi qu'en Cytochrome-c-oxydase. Cette dernière information sera très utile en clinique, dans le cas de suivi pathologique au niveau du cerveau. Le groupe de Politecnico di Milano a également développé un instrument hyperspectral TR fonctionnant entre 650 et 1350 nm [Konugolu Venkata Sekar et al., 2015]. Cette très large bande spectrale est intéressante, car elle couvre la fenêtre spectrale comprenant le pic de l'eau et des lipides, ce qui permet une bonne quantification des constituants des tissus. Cet instrument a notamment été utilisé pour caractériser les tissus clés des proéminences osseuses.

Ces dernières évolutions instrumentales et méthodologiques marquent donc un tournant dans l'utilisation des technologies NIRS et permettent d'envisager leurs utilisations de façon beaucoup plus routinières en clinique, en apportant des informations de plus en plus précises. Enfin, la NIRS peut s'intégrer parfaitement avec d'autres modalités d'imagerie, ce qui est un gros avantage à l'heure où l'imagerie multimodale est de plus en plus pratiquée, spécialement en neurologie [UhudaÇğ and Roebroek, 2014]. Ceci permet de profiter des avantages de chacune des techniques utilisées, afin d'améliorer le diagnostic. On peut par exemple citer les travaux de Safia et al. [Safi, Dima;Nguyen et al., 2014]. Dans ces travaux, les auteurs ont utilisé l'IRMf, la MEG, l'EEG et la NIRS pour localiser le foyer épileptique d'un homme de 42 ans, présentant un type rare d'épilepsie causée par la lecture. Dans cette étude la NIRS a permis d'évaluer la zone impactée pendant la lecture du patient tout en suivant ses symptômes, puisque la lecture était réalisée dans des conditions libres. Les pointes épileptiques ont été retrouvées au même endroit par toutes les modalités, ce qui a confirmé la précision de leurs localisations. Cette évaluation préchirurgicale a

donc permis de bien localiser le foyer épileptique, qui a été retiré avec succès chez ce patient. Cette intégration multimodale est donc très utile dans le cadre diagnostique, et renforce encore le potentiel de la NIRS.

Conclusions

Nous avons développé un système de topographie optique diffuse à la fois hyperspectral et résolu en temps pour des applications fonctionnelles notamment en neurosciences. Les objectifs de cette thèse étaient de développer et caractériser cet instrument potentiellement capable de détecter les trois principaux contrastes optiques liés à l'activité cérébrale humaine. L'autre objectif était de commencer l'exploration de l'activité cérébrale chez l'Homme adulte à l'aide de ce système. Enfin, le dernier objectif était d'élaborer des méthodes de traitements de données originales en exploitant la très grande quantité de données acquises par notre instrument, afin de mieux localiser l'activité cérébrale.

Les contrastes optiques mesurés à la surface de la tête contiennent énormément d'informations physiologiques, s'étalant sur plusieurs échelles à la fois temporelles et spatiales. Cependant, leurs mesures sont rendues compliquées par la nature diffusante des tissus, qui dégrade la résolution spatiale, ainsi que par la sensibilité de la lumière au tissu superficiel comme la peau, qui possède sa propre réponse. Ainsi, des méthodes et instruments innovants doivent être développés si l'on veut pouvoir tirer parti de la richesse du contraste optique de l'activité cérébrale humaine. Dans ces travaux nous nous sommes principalement concentrés sur la détection du contraste hémodynamique, en améliorant la précision spatiale de sa détection, mais nous avons également entrepris de suivre le contraste métabolique.

Les informations spectrales couplées aux informations de temps de vol du photon nous ont permis d'améliorer la localisation en profondeur du contraste hémodynamique. Ainsi nous avons pu séparer les contributions de la peau et du cerveau. De plus, la détection hyperspectrale du signal nous a permis de retrouver le contraste métabolique, en se basant sur les variations de concentrations en [CCO]. La détection de ce contraste, bien plus localisé en profondeur, est un argument supplémentaire en faveur de la capacité de notre système à améliorer la localisation de la détection de l'activité cérébrale.

Parallèlement à ce travail expérimental, nous avons mené des travaux de simulations afin de mieux comprendre le trajet de la lumière dans les tissus, et d'adapter les paramètres de notre traitement de données. Ainsi en simulant la réponse hémodynamique d'une partie de la matière grise du cortex préfrontal, puis en effectuant des simulations Monte-Carlo de la propagation de la lumière dans les tissus, à deux états différents (repos/activation), nous avons pu établir les meilleurs intervalles de temps de vol des photons à prendre en compte afin de bien séparer la réponse de

la peau de celle du cerveau. De plus, l'analyse du parcours des photons au sein des tissus nous a permis d'élaborer des stratégies nouvelles afin d'améliorer le réglage des paramètres de notre système de détection.

En effet, ces travaux de thèses ouvrent de nombreuses perspectives, notamment dans le traitement du gros volume de données acquis par le système. L'acquisition simultanée des informations spectrales et de temps de vol du photon permet en théorie de recouvrer des informations sur la composition des tissus sondés par les photons en fonction de leurs temps de vol. Ceci permettrait de donner des informations sur la sensibilité des photons aux tissus en fonction de leurs temps d'arrivées. Une connaissance plus précise de ces informations améliorerait encore plus la précision de la localisation de l'activité cérébrale. Ainsi des stratégies ont été mises en place, mais elles restent encore à être testées. D'autre part, la recherche du contraste EROS, théoriquement accessible par notre système, reste également à être effectuée.

Bien que le traitement des données puisse être amélioré, notre système est d'ores et déjà opérationnel. Ceci nous a conduits à démarrer des collaborations avec d'autres groupes de recherche, intéressés par le suivi de l'activité hémodynamique. Une première collaboration est en train de naître avec des collègues montpelliérains, visant à suivre les effets de la tDCS sur le cerveau, en séparant bien les effets sur la peau et sur les tissus cérébraux. Nous avons commencé nos premières expériences conjointes, ce qui nous a permis d'évaluer les problèmes auxquels nous aurons à faire face, et d'envisager des solutions. Une deuxième collaboration avec des collègues grenoblois, vise à suivre l'activité hémodynamique, au niveau cérébral et musculaire, en réponse à une activité sportive.

De manière plus générale, la NIRS s'est énormément développée ces dernières années, au gré des améliorations technologiques. Les récentes améliorations instrumentales, comme la HY-DOT ou les systèmes comme le notre, permettant d'acquérir un grand nombre d'informations, ainsi que les améliorations dans le domaine de la modélisation du parcours des photons dans les tissus, poussent de plus en plus son utilisation en neurosciences, et surtout en clinique, au vu de son faible encombrement et de la pertinence des contrastes apportés. De plus, les méthodes multimodales sont un vrai plus pour accélérer la translation des laboratoires vers la clinique. Ainsi la NIRS entrera probablement de plus en plus dans le cadre clinique d'une part, et permettra sans doute d'étudier plus précisément le couplage neurovasculaire d'autre part, en suivant simultanément *in vivo*, l'activité vasculaire, métabolique et neuronale.

Annexe

Liste des écoles doctorales de l'INSA

INSA Direction de la Recherche - Ecoles Doctorales – Quinquennal 2011-2015

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	CHIMIE DE LYON http://www.edchimie-lyon.fr Sec : Renée EL MELHEM Bat Blaise Pascal 3 ^e étage 04 72 43 80 46 Insa : R. GOURDON secretariat@edchimie-lyon.fr	M. Jean Marc LANCELIN Université de Lyon – Collège Doctoral Bât ESCPE 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tel : 04.72.43 13 95 directeur@edchimie-lyon.fr
E.E.A.	ELECTRONIQUE, ELECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE http://edeea.ec-lyon.fr Sec : M.C. HAVGODOUKIAN Ecole-doctorale.eea@ec-lyon.fr	M. Gérard SCORLETTI Ecole Centrale de Lyon 36 avenue Guy de Collongue 69134 ECULLY Tel : 04.72.18 60.97 Fax : 04 78 43 37 17 Gerard.scorletti@ec-lyon.fr
E2M2	EVOLUTION, ECOSYSTEME, MICROBIOLOGIE, MODELISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Sec : Bat Atrium- UCB Lyon 1 04.72.44.83.62 Insa : S. REVERCHON secretariat.e2m2@univ-lyon.fr	M. Fabrice CORDEY Laboratoire de Géologie de Lyon Université Claude Bernard Lyon 1 Bât Géode – Bureau 225 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tel : 04.72.44.83.74 Sylvie.reverchon-pescheux@insa-lyon.fr fabrice.cordey@univ-lyon1.fr
EDISS	INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES- SANTÉ http://www.ediss-lyon.fr Sec : Bat Atrium – UCB Lyon 1 04 72 44 83 62 Insa : secretariat.ediss@univ-lyon1.fr	Mme Emmanuelle CANET-SOULAS INSERM U1060, CarMeN lab, Univ. Lyon 1 Bâtiment IMBL 11 avenue Jean Capelle INSA de Lyon 696621 Villeurbanne Tel : 04.72.11.90.13 Emmanuelle.canet@univ-lyon1.fr
INFOMATHS	INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES http://infomaths.univ-lyon1.fr Sec : Renée EL MELHEM Bat Blaise Pascal 3 ^e étage infomaths@univ-lyon1.fr	Mme Sylvie CALABRETTO LIRIS – INSA de Lyon Bat Blaise Pascal 7 avenue Jean Capelle 69622 VILLEURBANNE Cedex Tel : 04.72. 43. 80. 46 Fax 04 72 43 16 87 Sylvie.calabretto@insa-lyon.fr
Matériaux	MATERIAUX DE LYON http://ed34.universite-lyon.fr Sec : M. LABOUNE-DAHMANI PM : 71.70 –Fax : 87.12 Bat. Direction 1 ^{er} et. Ed.materiaux@insa-lyon.fr	M. Jean-Yves BUFFIERE INSA de Lyon MATEIS Bâtiment Saint Exupéry 7 avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tel : 04.72.43 71.70 Fax 04 72 43 85 28 Ed.materiaux@insa-lyon.fr
MEGA	MECANIQUE, ENERGÉTIQUE, GENIE CIVIL, ACOUSTIQUE http://mega.universite-lyon.fr Sec : M. LABOUNE PM : 71.70 –Fax : 87.12 Bat. Direction 1 ^{er} et. mega@insa-lyon.fr	M. Philippe BOISSE INSA de Lyon Laboratoire LAMCOS Bâtiment Jacquard 25 bis avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tel : 04.72.43.71.70 Fax : 04 72 43 72 37 Philippe.boisse@insa-lyon.fr
ScSo	ScSo* http://recherche.univ-lyon2.fr/scso/ Sec : Viviane POLSINELLI Brigitte DUBOIS Insa : J.Y. TOUSSAINT viviane.polsinelli@univ-lyon2.fr	Mme Isabelle VON BUELTZINGLOEWEN Université Lyon 2 86 rue Pasteur 69365 LYON Cedex 07 Tel : 04.37.28.86 Fax : 04.37.28.04.48 isavonb@dbmail.com

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

Bibliographie

- [Abdelnour et al., 2009] Abdelnour, F., Schmidt, B., and Huppert, T. J. (2009). Topographic localization of brain activation in diffuse optical imaging using spherical wavelets. *Physics in Medicine and Biology*, 54(20) :6383–6413.
- [Anderson et al., 1981] Anderson, R. R., Parrish, J. a., R. Rox Anderson, B., and Parrish, M. (1981). The Optics of Human Skin.
- [Appali et al., 2010] Appali, R., Petersen, S., and van Rienen, U. (2010). A comparison of Hodgkin-Huxley and soliton neural theories. *Advances in Radio Science*, 8 :75–79.
- [Arridge, 1999] Arridge, S. R. (1999). Optical tomography in medical imaging. *Inverse problems*, 15 :R41.
- [Arridge and Hebden, 1997] Arridge, S. R. and Hebden, J. C. (1997). Optical imaging in medicine : II. Modelling and reconstruction. *Physics in medicine and biology*, 42(5) :841–53.
- [Bale et al., 2014] Bale, G., Mitra, S., Meek, J., Robertson, N., and Tachtsidis, I. (2014). A new broadband near-infrared spectroscopy system for in-vivo measurements of cerebral cytochrome-c-oxidase changes in neonatal brain injury. *Biomedical Optics Express*, 5(10) :3450.
- [Banaji et al., 2008] Banaji, M., Mallet, A., Elwell, C. E., Nicholls, P., and Cooper, C. E. (2008). A model of brain circulation and metabolism : NIRS signal changes during physiological challenges. *PLoS computational biology*, 4(11) :e1000212.
- [Baniqued et al., 2012] Baniqued, P., Low, K., Fabiani, M., and Gratton, G. (2012). Frontoparietal Traffic Signals : A Fast Optical Imaging Study of Preparatory Dynamics in Response Mode Switching. *Journal of Cognitive Neuroscience*, pages 1–16.
- [Banissy and Muggleton, 2013] Banissy, M. J. and Muggleton, N. G. (2013). Transcranial direct current stimulation in sports training : potential approaches. *Frontiers in human neuroscience*, 7(April) :129.
- [Benninger et al., 2010] Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E. M., Li, X., Considine, E., and Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson’s disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(10) :1105–11.
- [Bevilacqua et al., 1999] Bevilacqua, F., Piguet, D., Marquet, P., Gross, J. D., Tromberg, B. J., and Depeursinge, C. (1999). In vivo local determination of tissue optical properties : applications to human brain. *Applied optics*, 38(22) :4939–50.

- [Billet and Sablong, 2007] Billet, C. and Sablong, R. (2007). Differential optical spectroscopy for absorption characterization of scattering media. *Optics Letters*, pages 1–3.
- [Binzoni et al., 2008] Binzoni, T., Leung, T. S., Giust, R., Rüfenacht, D., and Gandjbakhche, a. H. (2008). Light transport in tissue by 3D Monte Carlo : influence of boundary voxelization. *Computer methods and programs in biomedicine*, 89(1) :14–23.
- [Boas et al., 2002] Boas, D., Culver, J., Stott, J., and Dunn, a. (2002). Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Optics express*, 10(3) :159–70.
- [Boas et al., 2014] Boas, D. A., Elwell, C. E., Ferrari, M., and Taga, G. (2014). Twenty years of functional near-infrared spectroscopy : Introduction for the special issue. *NeuroImage*, 85 :1–5.
- [Bolin et al., 1989] Bolin, F., Preuss, L., Taylor, R., and Ference, R. (1989). Refractive index of some mammalian tissues using a fiber optic cladding method. *Applied Optics*, 28(12) :2297–2303.
- [BrainInitiative, 2013] BrainInitiative (2013). <http://braininitiative.nih.gov/>.
- [Buxton, 2010] Buxton, R. B. (2010). Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals : the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Frontiers in neuroenergetics*, 2(June) :8.
- [Buxton, 2013] Buxton, R. B. (2013). The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on Progress in Physics*, 76(9) :096601.
- [Buxton et al., 2004] Buxton, R. B., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., and Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23 Suppl 1 :S220–33.
- [Byun et al., 2014] Byun, K., Hyodo, K., Suwabe, K., Kujach, S., Kato, M., and Soya, H. (2014). Possible influences of exercise-intensity-dependent increases in non-cortical hemodynamic variables on NIRS-based neuroimaging analysis during cognitive tasks : Technical note. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 18(4) :327–32.
- [Cauli et al., 2004] Cauli, B., Tong, X.-K., Rancillac, A., Serluca, N., Lambolez, B., Rossier, J., and Hamel, E. (2004). Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling : relays for subcortical vasoactive pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(41) :8940–8949.
- [Chen et al., 2014] Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. a., and Hillman, E. M. C. (2014). A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *Journal of the American Heart Association*, 3(3) :e000787.
- [COHEN et al., 1968] COHEN, L. B., KEYNES, R. D., and HILLE, B. (1968). Light Scattering and Birefringence Changes during Nerve Activity. *Nature*, 218(5140) :438–441.
- [Colak et al., 1999] Colak, S., van der Mark, M., t Hooft, G., Hoogenraad, J., van der Linden, E., and Kuijpers, F. (1999). Clinical optical tomography and NIR spec-

- troscopy for breast cancer detection. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 5(4) :1143–1158.
- [Collins et al., 1998] Collins, D. L., Zijdenbos, A. P., Kollokian, V., Sled, J. G., Kabani, N. J., Holmes, C. J., and Evans, A. C. (1998). Design and construction of a realistic digital brain phantom.
- [Contini et al., 2012] Contini, D., Zucchelli, L., Spinelli, L., Caffini, M., Re, R., Piferi, A., Cubeddu, R., and Torricelli, A. (2012). Review : Brain and muscle near infrared spectroscopy/imaging techniques. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 20(1) :15.
- [Custo et al., 2010] Custo, A., Boas, D. A., Tsuzuki, D., Dan, I., Mesquita, R., Fischl, B., Grimson, W. E. L., and Wells, W. (2010). Anatomical Atlas-Guided Diffuse Optical Tomography of Brain Activation. *Neuroimage*, 49(1) :561–567.
- [Custo et al., 2006] Custo, A., Wells, W., Barnett, A., and Hillman, E. (2006). Effective scattering coefficient of the cerebral spinal fluid in adult head models for diffuse optical imaging.
- [Darvas et al., 2004] Darvas, F., Pantazis, D., Kucukaltun-Yildirim, E., and Leahy, R. (2004). Mapping human brain function with MEG and EEG : methods and validation. *NeuroImage*, 23 :S289–S299.
- [Dehghani et al., 2008] Dehghani, H., Eames, M. E., Yalavarthy, P. K., Davis, S. C., Srinivasan, S., Carpenter, C. M., Pogue, B. W., and Paulsen, K. D. (2008). Near infrared optical tomography using NIRFAST : Algorithm for numerical model and image reconstruction. *Communications in numerical methods in engineering*, 25(6) :711–732.
- [Di Ninni et al., 2010] Di Ninni, P., Martelli, F., and Zaccanti, G. (2010). The use of India ink in tissue-simulating phantoms. *Optics express*, 18(26) :26854–65.
- [Ducros et al., 2009] Ducros, N., Hervé, L., Da Silva, A., Dinten, J.-M., and Peyrin, F. (2009). A comprehensive study of the use of temporal moments in time-resolved diffuse optical tomography : part I. Theoretical material. *Physics in medicine and biology*, 54(23) :7089–105.
- [Dunne et al., 2014] Dunne, L., Hebden, J., and Tachtsidis, I. (2014). *Development of a Near Infrared Multi- Wavelength, Multi-Channel, Time-Resolved Spectrometer for Measuring Brain Tissue Haemodynamics and Metabolism*, volume 812 of *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York, New York, NY.
- [Fabiani et al., 2014] Fabiani, M., Gordon, B. a., Maclin, E. L., Pearson, M. a., Brumback-Peltz, C. R., Low, K. a., McAuley, E., Sutton, B. P., Kramer, A. F., and Gratton, G. (2014). Neurovascular coupling in normal aging : A combined optical, ERP and fMRI study. *NeuroImage*, 85 :592–607.
- [Fang, 2010] Fang, Q. (2010). Mesh-based Monte Carlo method using fast ray-tracing in Plücker coordinates. *Biomedical optics express*, 1(1) :4747–4755.
- [Fang et al., 2010] Fang, Q., Meaney, P. M., and Paulsen, K. D. (2010). Viable Three-Dimensional Medical Microwave Tomography : Theory and Numerical Experiments. *IEEE transactions on antennas and propagation*, 58(2) :449–458.

- [Faress and Chau, 2013] Faress, A. and Chau, T. (2013). Towards a multimodal brain-computer interface : Combining fNIRS and fTCD measurements to enable higher classification accuracy. *NeuroImage*, 77 :186–194.
- [Ferrari and Quaresima, 2012] Ferrari, M. and Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage*, 63(2) :921–935.
- [Fields, 2011] Fields, R. D. (2011). Signaling by Neuronal Swelling. *Science Signaling*, 4(155) :tr1–tr1.
- [Filosa et al., 2015] Filosa, J., Morrison, H., Iddings, J., Du, W., and Kim, K. (2015). Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. *Neuroscience*.
- [Franceschini and Boas, 2004] Franceschini, M. A. and Boas, D. a. (2004). Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging. *NeuroImage*, 21(1) :372–386.
- [Francoeur et al., 2005] Francoeur, M., Vaillon, R., and Rouse, D. (2005). Theoretical analysis of frequency and time-domain methods for optical characterization of absorbing and scattering media. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 93(1-3) :139–150.
- [Frisoni et al., 2010] Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P., and Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2) :67–77.
- [Gibson et al., 2003] Gibson, A., Yusof, R. M., Dehghani, H., Riley, J., Everdell, N., Richards, R., Hebden, J. C., Schweiger, M., Arridge, S. R., and Delpy, D. T. (2003). Optical tomography of a realistic neonatal head phantom. *Applied optics*, 42(16) :3109–16.
- [Gratton et al., 1997] Gratton, G., Fabiani, M., Corballis, P. M., Hood, D. C., Goodman-Wood, M. R., Hirsch, J., Kim, K., Friedman, D., and Gratton, E. (1997). Fast and localized event-related optical signals (EROS) in the human occipital cortex : comparisons with the visual evoked potential and fMRI. *NeuroImage*, 6(3) :168–80.
- [Habermehl et al., 2012] Habermehl, C., Holtze, S., Steinbrink, J., Koch, S. P., Obrig, H., Mehnert, J., and Schmitz, C. H. (2012). Somatosensory activation of two fingers can be discriminated with ultrahigh-density diffuse optical tomography. *NeuroImage*, 59(4) :3201–11.
- [Hamilton et al., 2010] Hamilton, N. B., Attwell, D., and Hall, C. N. (2010). Pericyte-mediated regulation of capillary diameter : a component of neurovascular coupling in health and disease. *Frontiers in neuroenergetics*, 2(May) :1–14.
- [Heimburg and Jackson, 2005] Heimburg, T. and Jackson, A. D. (2005). On soliton propagation in biomembranes and nerves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(28) :9790–5.
- [Hill and Keynes, 1949] Hill, D. K. and Keynes, R. D. (1949). opacity changes in stimulated nerve. *The Journal of physiology*, 108(3) :278–281.

- [Hillman, 2014] Hillman, E. M. (2014). Coupling Mechanism and Significance of the BOLD Signal : A Status Report. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1) :161–181.
- [HORECKER, 1943] HORECKER, B. B. L. (1943). The Absorption spectra of hemoglobin and its derivatives in the visible and near infrared regions. *Journal of Biological Chemistry*, 148 :173–184.
- [HumanBrainProject, 2013] HumanBrainProject (2013). <https://www.humanbrainproject.eu/fr>.
- [J-F. Vibert, A. Seville, M-C. Lavallard-Rousseau, F. Boureau, 2011] J-F. Vibert, A. Seville, M-C. Lavallard-Rousseau, F. Boureau, L. (2011). *Neurophysiologie : De la physiologie à l'exploration fonctionnelle*.
- [Jacques, 2013] Jacques, S. L. (2013). Optical Properties of Biological Tissues : A Review. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11) :R37–61.
- [Jacques et al., 2010] Jacques, S. L., Samatham, R., and Choudhury, N. (2010). Rapid spectral analysis for spectral imaging. *Biomedical optics express*, 1(1) :157–164.
- [Jelzow et al., 2011] Jelzow, a., Tachtsidis, I., Kirilina, E., Niessing, M., Bruhl, R., Wabnitz, H., Heine, a., Ittermann, B., and Macdonald, R. (2011). Simultaneous measurement of time-domain fNIRS and physiological signals during a cognitive task. 8088(ii) :1–6.
- [Jespersen and Østergaard, 2012] Jespersen, S. N. and Østergaard, L. (2012). The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity, and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(2) :264–277.
- [Jobsis, 1977] Jobsis, F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323) :1264–1267.
- [Jones and Rabiner, 2012] Jones, T. and Rabiner, E. a. (2012). The development, past achievements, and future directions of brain PET. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7) :1426–1454.
- [Jurcak et al., 2007] Jurcak, V., Tsuzuki, D., and Dan, I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited : Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*, 34(4) :1600–1611.
- [Kesavadas and Thomas, 2008] Kesavadas, C. and Thomas, B. (2008). Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*, 18(3) :210–217.
- [Kolyva et al., 2014] Kolyva, C., Ghosh, A., Tachtsidis, I., Highton, D., Cooper, C. E., Smith, M., and Elwell, C. E. (2014). Cytochrome c oxidase response to changes in cerebral oxygen delivery in the adult brain shows higher brain-specificity than haemoglobin. *NeuroImage*, 85 :234–244.
- [Konugolu Venkata Sekar et al., 2015] Konugolu Venkata Sekar, S., Farina, A., Martinenghi, E., Dalla Mora, A., Taroni, P., Pifferi, A., Negrodo, E., Puig, J., Escrig, R., Rosales, Q., Lindner, C., Pagliazzi, M., and Durduran, T. (2015). Time-resolved diffused optical characterization of key tissue constituents of human bony prominence locations . volume 9538, pages 95380X–95380X–5.

- [Lange, 2012] Lange, F. (2012). *NEURO-IMAGERIE : imagerie optique de l'activité cérébrale humaine*. Master thesis.
- [Lesage,] Lesage, F. Montreal SfNIRS conference shines light on the brain. pages 5–7.
- [Liebert et al., 2003] Liebert, A., Wabnitz, H., Grosenick, D., and Macdonald, R. (2003). Fiber dispersion in time domain measurements compromising the accuracy of determination of optical properties of strongly scattering media. *Journal of Biomedical Optics*, 8(3) :512–516.
- [Limongi et al., 2009] Limongi, T., Di Sante, G., Ferrari, M., and Quaresima, V. (2009). Detecting Mental Calculation Related Frontal Cortex Oxygenation Changes for Brain Computer Interface Using Multi-Channel Functional Near Infrared Topography. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 11(2) :86–90.
- [Lipton, 1973] Lipton, P. (1973). effects of membrane depolarization on light scattering by cerebral cortical slices. *The Journal of physiology*, d(2) :365–383.
- [Lopes da Silva, 2013] Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG : Relevance to neuroscience. *Neuron*, 80(5) :1112–1128.
- [M. Manoochehri ; M. Mahmoudzadeh, 2014] M. Manoochehri ; M. Mahmoudzadeh, V. O. . F. W. (2014). Fast Optical Signal Changes in Penicillin-Induced Generalized Spikes in Animal Model. In *Abstract book fNIRS conference*, page 46.
- [Mackert et al., 2004] Mackert, B., Wübbeler, G., and Leistner, S. (2004). Neurovascular coupling analyzed non-invasively in the human brain. *NeuroReport*, 15(1) :63–66.
- [MacVicar and Hochman, 1991] MacVicar, B. and Hochman, D. (1991). Imaging of Synaptically Evoked Intrinsic Optical Signals in Hippocampal Slices. *The Journal of neuroscience*, (May).
- [Martin et al., 2006] Martin, C., Martindale, J., Berwick, J., and Mayhew, J. (2006). Investigating neural hemodynamic coupling and the hemodynamic response function in the awake rat. *NeuroImage*, 32(1) :33–48.
- [Matthieu, 2010] Matthieu, B. (2010). présentée par Formation doctorale : Étude quantitative de la tomographie optique di ff use de luminescence . Application à la localisation de sources en imagerie moléculaire . 33(1) :1–150.
- [McKendrick et al., 2015] McKendrick, R., Parasuraman, R., and Ayaz, H. (2015). Wearable functional near infrared spectroscopy (fNIRS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) : expanding vistas for neurocognitive augmentation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9(March) :1–14.
- [Messerer et al., 2012] Messerer, M., Daniel, R. T., and Oddo, M. (2012). Neuromonitoring after major neurosurgical procedures. *Minerva anesthesiologica*, 78(7) :810–22.
- [Montcel, 2005] Montcel, B. (2005). *Tomographie optique diffuse résolue en temps : Applications fonctionnelles en neurosciences*. PhD thesis, Université Louis Pasteur Strasbourg I.

- [Montcel et al., 2005] Montcel, B., Chabrier, R., and Poulet, P. (2005). Detection of cortical activation with time-resolved diffuse optical methods. *Applied optics*, 44(10) :1942–7.
- [Mora et al., 2015] Mora, A. D., Contini, D., Arridge, S., Martelli, F., Tosi, A., Boso, G., Farina, A., Durduran, T., Martinenghi, E., Torricelli, A., and Pifferi, A. (2015). Towards next-generation time-domain diffuse optics for extreme depth penetration and sensitivity. *Biomedical Optics Express*, 6(5) :1749.
- [Mottin et al., 2011] Mottin, S., Montcel, B., de Chatellus, H. G., and Ramstein, S. (2011). Functional white-laser imaging to study brain oxygen uncoupling/recoupling in songbirds. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(2) :393–400.
- [Muthalib et al., 2015] Muthalib, M., Re, R., Besson, P., Perrey, S., Rothwell, J., Contini, D., Spinelli, L., and Torricelli, a. (2015). Transcranial direct current stimulation induced modulation of cortical haemodynamics : A comparison between time-domain and continuous-wave functional near-infrared spectroscopy. *Brain Stimulation*, 8(2) :392–393.
- [Neurophotonics, 2014] Neurophotonics (2014). <http://spie.org/x103846.xml>.
- [NIRX, 2015] NIRX (2015). <http://nirx.net/nirsport/>.
- [Obrig, 2014] Obrig, H. (2014). NIRS in clinical neurology - a 'promising' tool? *NeuroImage*, 85 :535–546.
- [Okamoto and Dan, 2007] Okamoto, M. and Dan, I. (2007). Functional near-infrared spectroscopy for human brain mapping of taste-related cognitive functions. *Journal of bioscience and bioengineering*, 103(3) :207–15.
- [Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, 2002] Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, N. T.-M. (2002). *Cerveau et psychologie*.
- [P. Poulet, W. Uhring, W. Hanselmann, R. Glazenborg, F. Nouizi, V. Zint, 2013] P. Poulet, W. Uhring, W. Hanselmann, R. Glazenborg, F. Nouizi, V. Zint, W. H. (2013). A time-gated near-infrared spectroscopic imaging device for clinical applications. *BIOS 2013, Photonics West, San Francisco, USA*.
- [Patterson et al., 1989a] Patterson, M. S., Chance, B., and Wilson, B. C. (1989a). Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties. *Applied optics*, 28(12) :2331–2336.
- [Patterson et al., 1989b] Patterson, M. S., Schwartz, E., and Wilson, B. C. (1989b). Quantitative Reflectance Spectrophotometry For The Noninvasive Measurement Of Photosensitizer Concentration In Tissue During Photodynamic Therapy. volume 1065, pages 115–122.
- [Paulus, 2003] Paulus, W. (2003). Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 56 :249–254.
- [Pearce, 2009] Pearce, J. M. S. (2009). Richard Bright and his neurological studies. *European neurology*, 61(4) :250–4.
- [Pellicer and Bravo, 2011] Pellicer, A. and Bravo, M. D. C. (2011). Near-infrared spectroscopy : a methodology-focused review. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 16(1) :42–9.

- [Perrey, 2008] Perrey, S. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods*, 45(4) :289–299.
- [Pfurtscheller et al., 2010] Pfurtscheller, G., Bauernfeind, G., Wriessnegger, S. C., and Neuper, C. (2010). Focal frontal (de)oxyhemoglobin responses during simple arithmetic. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 76(3) :186–92.
- [Pifferi et al., 2012] Pifferi, A., Farina, A., Torricelli, A., Quarto, G., Cubeddu, R., and Taronia, P. (2012). Review : Time-domain broadband near infrared spectroscopy of the female breast : a focused review from basic principles to future perspectives. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 20(1) :223.
- [Piper et al., 2013] Piper, S. K., Krueger, A., Koch, S. P., Mehnert, J., Habermehl, C., Steinbrink, J., Obrig, H., and Schmitz, C. H. (2013). A wearable multi-channel fNIRS system for brain imaging in freely moving subjects. *NeuroImage*, pages 1–8.
- [Plichta et al., 2006] Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., a C Ehlis, Richter, M. M., Pauli, P., and Fallgatter, a. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) : are the measurements reliable? *NeuroImage*, 31(1) :116–24.
- [Poldrack, 2012] Poldrack, R. a. (2012). The future of fMRI in cognitive neuroscience. *NeuroImage*, 62(2) :1216–20.
- [Radhakrishnan et al., 2009] Radhakrishnan, H., Vanduffel, W., Deng, H. P., Ekstrom, L., Boas, D. A., and Franceschini, M. A. (2009). Fast optical signal not detected in awake behaving monkeys. *NeuroImage*, 45(2) :410–419.
- [Rector et al., 1997] Rector, D. M., Poe, G. R., Kristensen, M. P., and Harper, R. M. (1997). Light scattering changes follow evoked potentials from hippocampal Schaeffer collateral stimulation. *Journal of neurophysiology*, 78(3) :1707–13.
- [Rector et al., 2001] Rector, D. M., Rogers, R. F., Schwaber, J. S., Harper, R. M., and George, J. S. (2001). Scattered-light imaging in vivo tracks fast and slow processes of neurophysiological activation. *NeuroImage*, 14(5) :977–94.
- [Rinnan et al., 2009] Rinnan, Å., Berg, F. V. D., and Engelsen, S. B. (2009). Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(10) :1201–1222.
- [Rinne et al., 1999] Rinne, T., Gratton, G., Fabiani, M., Cowan, N., Maclin, E., Stinard, a., Sinkkonen, J., Alho, K., and Näätänen, R. (1999). Scalp-recorded optical signals make sound processing in the auditory cortex visible? *NeuroImage*, 10(5) :620–4.
- [Rosen and Savoy, 2012] Rosen, B. R. and Savoy, R. L. (2012). fMRI at 20 : has it changed the world? *NeuroImage*, 62(2) :1316–24.
- [Rutily, 2007] Rutily, B. (2007). Why is it so difficult to solve the radiative transfer equation? 1(July) :1–19.
- [Safi, Dima ;Nguyen et al., 2014] Safi, Dima ;Nguyen, D. K., Renée, B., Vannasing, P., Tremblay, J. I., and Mohammed ; Pouliot, Philippe ; Lassonde, M. G. (2014). Pre-surgical investigation of reading epilepsy using multimodal neuroimaging. In *Abstract book fNIRS conference*, page 215.

- [Sassaroli, 2011] Sassaroli, A. (2011). Fast perturbation Monte Carlo method for photon migration in heterogeneous turbid media. *Optics letters*, 36(11) :2095–7.
- [Sassaroli and Fantini, 2004] Sassaroli, A. and Fantini, S. (2004). Comment on the modified Beer–Lambert law for scattering media. *Physics in Medicine and Biology*, 49(14) :N255–N257.
- [Sato et al., 1976] Sato, N., Hagihara, B., Kamada, T., and Abe, H. (1976). Sensitive Method for Quantitative Estimation of Cytochromes a and A3 in Tissues. *Analytical Biochemistry*, 74(1) :105–117.
- [Satoru Kohno and Hoshi, 2014] Satoru Kohno, Y. I. and Hoshi, Y. (2014). Temporal-spatial distribution of skin hemoglobin signals on the forehead during a verbal fluency task.
- [Sawosz et al., 2012] Sawosz, P., Zolek, N., Kacprzak, M., Maniewski, R., and Liebert, A. (2012). Application of time-gated CCD camera with image intensifier in contactless detection of absorbing inclusions buried in optically turbid medium which mimics local changes in oxygenation of the brain tissue. *Opto-Electronics Review*, 20(4) :309–314.
- [Scarpa et al., 2013] Scarpa, F., Brigadoi, S., Cutini, S., Scatturin, P., Zorzi, M., Dell’acqua, R., and Sparacino, G. (2013). A reference-channel based methodology to improve estimation of event-related hemodynamic response from fNIRS measurements. *NeuroImage*, 72C :106–119.
- [Scholkmann et al., 2014] Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A. J., Zimmermann, R., Mata Pavia, J., Wolf, U., and Wolf, M. (2014). A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage*, 85 Pt 1 :6–27.
- [Schweiger and Arridge, 2014] Schweiger, M. and Arridge, S. (2014). The Toast++ software suite for forward and inverse modeling in optical tomography. *Journal of biomedical optics*, 19(4) :040801.
- [Selb et al., 2007] Selb, J., Dale, A. M., and Boas, D. a. (2007). Linear 3D reconstruction of time-domain diffuse optical imaging differential data : improved depth localization and lateral resolution. *Optics express*, 15(25) :16400–12.
- [Selb et al., 2006] Selb, J., Joseph, D. K., and Boas, D. A. (2006). Time-gated optical system for depth-resolved functional brain imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 11(4) :44008.
- [Selb et al., 2014] Selb, J., Ogden, T. M., Dubb, J., Fang, Q., and Boas, D. a. (2014). Comparison of a layered slab and an atlas head model for Monte Carlo fitting of time-domain near-infrared spectroscopy data of the adult head. *Journal of biomedical optics*, 19(1) :16010.
- [Spinelli et al., 2009] Spinelli, L., Contini, D., Cubeddu, R., Pifferi, A., Torricelli, A., Martelli, F., Zaccanti, G., Tosi, A., Dalla Mora, A., Zappa, F., and Cova, S. (2009). Brain functional imaging at small source-detector distances based on fast-gated single-photon avalanche diodes. *Proceedings of SPIE*, 7161 :71613B–71613B–7.

- [Stefanovic et al., 2008] Stefanovic, B., Hutchinson, E., Yakovleva, V., Schram, V., Russell, J. T., Belluscio, L., Koretsky, A. P., and Silva, A. C. (2008). Functional reactivity of cerebral capillaries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(5) :961–972.
- [Steinbrink et al., 2005] Steinbrink, J., Kempf, F. C. D., Villringer, A., and Obrig, H. (2005). The fast optical signal—robust or elusive when non-invasively measured in the human adult? *NeuroImage*, 26(4) :996–1008.
- [Stepnoski et al., 1991] Stepnoski, R. a., LaPorta, a., Raccaia-Behling, F., Blonder, G. E., Slusher, R. E., and Kleinfeld, D. (1991). Noninvasive detection of changes in membrane potential in cultured neurons by light scattering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(21) :9382–6.
- [Strick et al., 2009] Strick, P. L., Dum, R. P., and Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and Nonmotor Function. *Annual Review of Neuroscience*, 32(1) :413–434.
- [Takahashi et al., 2011] Takahashi, T., Takikawa, Y., Kawagoe, R., Shibuya, S., Iwano, T., and Kitazawa, S. (2011). Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *NeuroImage*, 57(3) :991–1002.
- [Takizawa et al., 2014] Takizawa, R., Fukuda, M., Kawasaki, S., Kasai, K., Mimura, M., Pu, S., Noda, T., Niwa, S. I., Okazaki, Y., Suda, M., Takei, Y., Aoyama, Y., Narita, K., Mikuni, M., Kameyama, M., Uehara, T., Kinou, M., Koike, S., Ishii-Takahashi, A., Ichikawa, N., Fujiwara, M., Ohta, H., Tomioka, H., Yamagata, B., Yamanaka, K., Nakagome, K., Matsuda, T., Yoshida, S., Kono, S., Yabe, H., Miura, S., Nishimura, Y., Tanii, H., Inoue, K., Yokoyama, C., Takayanagi, Y., Takahashi, K., and Nakakita, M. (2014). Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage*, 85 :498–507.
- [Tamura et al., 1997] Tamura, M., Hoshi, Y., and Okada, F. (1997). Localized near-infrared spectroscopy and functional optical imaging of brain activity. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 352(1354) :737–742.
- [Tannouri, 2010] Tannouri, R. (2010). *Conception et caractérisation d’un montage expérimental en vue de l’exploration fonctionnelle du cerveau*. PhD thesis.
- [Torricelli et al., 2013] Torricelli, A., Contini, D., Pifferi, A., Caffini, M., Re, R., Zucchelli, L., and Spinelli, L. (2013). Time domain functional NIRS imaging for human brain mapping. *NeuroImage*.
- [Torricelli et al., 2005] Torricelli, A., Pifferi, A., Spinelli, L., Cubeddu, R., Martelli, F., Del Bianco, S., and Zaccanti, G. (2005). Time-Resolved Reflectance at Null Source-Detector Separation : Improving Contrast and Resolution in Diffuse Optical Imaging. *Physical Review Letters*, 95(7) :078101.
- [Tse et al., 2007] Tse, C.-Y., Lee, C.-L., Sullivan, J., Garnsey, S. M., Dell, G. S., Fabiani, M., and Gratton, G. (2007). Imaging cortical dynamics of language processing with the event-related optical signal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(43) :17157–62.

- [Tse et al., 2006] Tse, C. Y., Tien, K. R., and Penney, T. B. (2006). Event-related optical imaging reveals the temporal dynamics of right temporal and frontal cortex activation in pre-attentive change detection. *NeuroImage*, 29(1) :314–320.
- [Uludağ and Roebroeck, 2014] Uludağ, K. and Roebroeck, A. (2014). General overview on the merits of multimodal neuroimaging data fusion. *NeuroImage*, 102 :3–10.
- [Uludağ et al., 2004] Uludağ, K., Steinbrink, J., Kohl-Bareis, M., Wenzel, R., Villringer, A., and Obrig, H. (2004). Cytochrome-c-oxidase redox changes during visual stimulation measured by near-infrared spectroscopy cannot be explained by a mere cross talk artefact. *NeuroImage*, 22(1) :109–19.
- [Valim et al., 2013] Valim, N., Brock, J., Leeser, M., and Niedere, M. (2013). The effect of temporal impulse response on experimental reduction of photon scatter in time-resolved diffuse optical tomography. *Physics in medicine and biology*, 58(2) :335–49.
- [Wabnitz et al., 2014a] Wabnitz, H., Jelzow, A., Mazurenka, M., Steinkellner, O., Macdonald, R., Milej, D., Zolek, N., Kacprzak, M., Sawosz, P., Maniewski, R., Liebert, A., Magazov, S., Hebden, J., Martelli, F., Di Ninni, P., Zaccanti, G., Torricelli, A., Contini, D., Re, R., Zucchelli, L., Spinelli, L., Cubeddu, R., and Pifferi, A. (2014a). Performance assessment of time-domain optical brain imagers, part 2 : nEUROPt protocol. *Journal of biomedical optics*, 19(8) :86012.
- [Wabnitz et al., 2014b] Wabnitz, H., Jelzow, A., Mazurenka, M., Steinkellner, O., Macdonald, R., Milej, D., Zolek, N., Kacprzak, M., Sawosz, P., Maniewski, R., Liebert, A., Magazov, S., Hebden, J., Martelli, F., Di Ninni, P., Zaccanti, G., Torricelli, A., Contini, D., Re, R., Zucchelli, L., Spinelli, L., Cubeddu, R., and Pifferi, A. (2014b). Performance assessment of time-domain optical brain imagers, part 1 : basic instrumental performance protocol. *Journal of biomedical optics*, 19(8) :86012.
- [Wang et al., 1995] Wang, L., Jacques, S. L., and Zheng, L. (1995). CML - Monte Carlo modeling of light transport in. *Biomedicine*, 2607(713).
- [Wang and Wang, 2001] Wang, M. and Wang, L. (2001). Localization of the brain calculation function area with MRI. *Chinese Science Bulletin*, 46(22) :1889–1892.
- [Wolf, 2002] Wolf, M. (2002). Functional Frequency-Domain Near-Infrared Spectroscopy Detects Fast Neuronal Signal in the Motor Cortex. *NeuroImage*, 17(4) :1868–1875.
- [Wolf et al., 2007] Wolf, M., Ferrari, M., and Quaresima, V. (2007). Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *Journal of biomedical optics*, 12(6) :62104.
- [Wolf et al., 2003] Wolf, M., Wolf, U., Choi, J. H., Toronov, V., Paunescu, L. A., Michalos, A., and Gratton, E. (2003). Fast cerebral functional signal in the 100-ms range detected in the visual cortex by frequency-domain near-infrared spectrophotometry. *Psychophysiology*, 40(4) :521–528.
- [Woodard and White, 1986] Woodard, H. Q. and White, D. R. (1986). The composition of body tissues. *The British Journal of Radiology*, 59(708) :1209–1218.

- [Yaroslavsky et al., 2002] Yaroslavsky, A. N., Schulze, P. C., Yaroslavsky, I. V., Schober, R., Ulrich, F., and Schwarzmaier, H. J. (2002). Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Physics in Medicine and Biology*, 47(12) :2059–2073.
- [Yeganeh et al., 2012] Yeganeh, H. Z., Toronov, V., Elliott, J. T., Diop, M., Lee, T.-Y., and St Lawrence, K. (2012). Broadband continuous-wave technique to measure baseline values and changes in the tissue chromophore concentrations. *Biomedical optics express*, 3(11) :2761–70.
- [Yong-Ii et al., 2015] Yong-Ii, S., Águid, F., and Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69 :154–175.
- [Zauner et al., 2002] Zauner, A., Daugherty, W. P., Bullock, M. R., and Warner, D. S. (2002). Brain Oxygenation and Energy Metabolism : Part I – Biological Function and Pathophysiology. *Neurosurgery*, 51(2).
- [Zeff et al., 2007] Zeff, B. W., White, B. R., Dehghani, H., Schlaggar, B. L., and Culver, J. P. (2007). Retinotopic mapping of adult human visual cortex with high-density diffuse optical tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(29) :12169–74.
- [Zhan et al., 2012] Zhan, Y., Eggebrecht, A. T., Culver, J. P., and Dehghani, H. (2012). Image quality analysis of high-density diffuse optical tomography incorporating a subject-specific head model. *Frontiers in neuroenergetics*, 4 :6.
- [Zhu and Liu, 2012] Zhu, C. and Liu, Q. (2012). Hybrid method for fast Monte Carlo simulation of diffuse reflectance from a multilayered tissue model with tumor-like heterogeneities. *Journal of biomedical optics*, 17(1) :010501.
- [Zhu and Liu, 2013] Zhu, C. and Liu, Q. (2013). Review of Monte Carlo modeling of light transport in tissues. *Journal of biomedical optics*, 18(5) :50902.