

## Optimisation Bi-Level pour la Spectroscopie de Fluorescence Multi-Longueurs d'Onde

### Détection Automatique des Marges Tumorales

Le développement de l'imagerie optique peropératoire est crucial pour améliorer la précision chirurgicale lors de l'ablation de tumeurs cérébrales [1]. La **spectroscopie de fluorescence** permet une caractérisation tissulaire en temps réel, mais nécessite un post-traitement intelligent pour distinguer le tissu sain du tissu tumoral [2].

### Contexte Médical et Scientifique

Les gliomes de haut grade nécessitent une résection chirurgicale complète, mais l'identification précise des marges tumorales reste un défi majeur puisque le tissu sain et le tissu malade peuvent paraître visuellement identiques. Les standards cliniques actuels (fluorescence induite par 5-ALA et protoporphyrine IX) souffrent d'une sensibilité limitée [4]. Des études récentes démontrent que la **complexité spectrale de la fluorescence** est hautement pertinente pour identifier la tumeur [6], et l'utilisation de la **fluorescence multi-longueurs d'onde** [5, 3] améliore encore la détection tumorale en exploitant les informations spectrales complémentaires à différentes longueurs d'onde.

Le défi central : comment optimiser automatiquement les **longueurs d'onde d'excitation** pour maximiser la discrimination entre le tissu sain et la tumeur sans calibration manuelle des paramètres ?

### Approche Proposée & Livrables attendus

*Mots-clés : Optimisation bi-level · Fluorescence multi-longueurs d'onde · Détection tumorale · Problèmes inverses*

### Cadre Mathématique et Formulation du Problème

*Modèle Physique : Équation de Diffusion et Transport de Fluorescence*

Le transport de photons dans le tissu hétérogène est décrit par l'approximation de la diffusion, qui gouverne simultanément les photons d'excitation et ceux de fluorescence. À chaque longueur d'onde  $\lambda_j$ , deux équations de diffusion couplées décrivent le système :

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (D_{ex,j}(\mathbf{r}) \nabla \Phi_{ex,j}) + \mu_a^{ex,j}(\mathbf{r}) \Phi_{ex,j} = S_{ex,j}(\mathbf{r}) & \text{(Excitation)} \\ -\nabla \cdot (D_{em,j}(\mathbf{r}) \nabla \Phi_{em,j}) + \mu_a^{em,j}(\mathbf{r}) \Phi_{em,j} = \eta(\mathbf{r}) \mu_a^{ex,j}(\mathbf{r}) \Phi_{ex,j} & \text{(Émission)} \end{cases}$$

où  $D_{ex/em,j} = 1/(3(\mu_a^{ex/em,j} + \mu_s'^{ex/em,j}))$  est le coefficient de diffusion,  $\mu_a$  l'absorption,  $\mu_s'$  la diffusion réduite,  $\eta(\mathbf{r})$  le rendement quantique (lié aux concentrations de fluorophores), et  $\Phi_{ex,j}$ ,  $\Phi_{em,j}$  les champs d'intensité. On utilisera les conditions aux limites de Robin suivantes :  $\Phi_{em,j} + AD_{em,j} \frac{\partial \Phi_{em,j}}{\partial \mathbf{n}} = 0$ . La quantité mesurée est le flux sortant surfacique :  $y_{j,k} = \int_{S_k} \Phi_{em,j}(\mathbf{r}) d\sigma$ .

*Problème Inverse Non-Linéaire et Régularisation*

Le système couplé (diffusion excitation + diffusion fluorescence) définit un **opérateur forward non-linéaire**  $\mathcal{F}_j$  :

$$\mathbf{y}_j = \mathcal{F}_j(\mathbf{x}) + \epsilon_j$$

où  $\mathbf{x}$  est le **vecteur de propriétés optiques** contenant les absorptions  $\mu_a^{ex,j}(\mathbf{r})$ ,  $\mu_a^{em,j}(\mathbf{r})$ , diffusions  $\mu_s'^{ex,j}(\mathbf{r})$ ,  $\mu_s'^{em,j}(\mathbf{r})$ , et le rendement quantique  $\eta(\mathbf{r})$  (représenté discrétisé sur un maillage).

L'inversion de ce système mal-posé requiert une régularisation :

$$\min_{\mathbf{x}} \sum_{j=1}^p \frac{1}{2} \|\mathcal{F}_j(\mathbf{x}) - \mathbf{y}_j\|_2^2 + \lambda_{\text{reg}} \mathcal{R}(\mathbf{x})$$

où  $\mathcal{R}(\mathbf{x})$  est une **pénalité de régularisation** (TV,  $L_2$ , ou sparsité sur une base appropriée).

*Optimisation Bi-Level : Sélection Automatique des Longueurs d'Onde d'Excitation*

Plutôt que fixer les longueurs d'onde empiriquement, nous optimisons le choix des  $\lambda_{ex,j}$  et leurs pondérations  $\gamma_j$  :

**Niveau Inférieur (Lower Level):** Résoudre le problème inverse non-linéaire pour longueurs d'onde et poids fixés :

$$\mathbf{x}^*(\lambda_{ex}, \gamma) = \arg \min_{\mathbf{x}} \sum_j \gamma_j \|\mathcal{F}_j(\mathbf{x}; \lambda_{ex}) - \mathbf{y}_j\|_2^2 + \lambda_{\text{reg}}(\gamma) \mathcal{R}(\mathbf{x})$$

**Niveau Supérieur (Upper Level):** Optimiser les longueurs d'onde et poids pour maximiser la capacité de discrimination sain-tumeur :

$$\max_{\lambda_{ex}, \gamma} \mathcal{J}(\mathbf{x}^*) = \max_{\lambda_{ex}, \gamma} \text{SNR}_{\text{diagnostic}} = \frac{\|\eta_{\text{tumor}}(\mathbf{x}^*) - \eta_{\text{healthy}}(\mathbf{x}^*)\|_2}{\sigma_{\text{noise}}}$$

où  $\eta_{\text{tumor}}(\mathbf{x}^*)$  et  $\eta_{\text{healthy}}(\mathbf{x}^*)$  sont les **rendements quantiques moyens** extraits respectivement des régions tumorale et saine de la solution optimale  $\mathbf{x}^*$ .

## Objectifs du Projet

1. Formuler la reconstruction spectrale comme un problème rigoureux d'optimisation bi-level avec analyse de convergence.
2. Développer des algorithmes combinant la différentiation implicite (niveau supérieur) et les méthodes proximales (niveau inférieur) en Python/PyTorch.
3. Valider numériquement à partir de données de fluorescence synthétiques, en comparaison avec les méthodes classiques.
4. Effectuer une validation expérimentale sur fantômes optiques simulant l'hétérogénéité du tissu cérébral.

## Livrables Attendus

- Code open-source sur GitHub avec documentation
- Base de données de résultats de validation
- Présentation et soutenance du mémoire

## Environnement de Recherche et Encadrants

---

**Encadrants :** Jérémy Cohen (Chercheur CNRS) et Arthur Gautheron (Maître de Conférences UCBL).

**Environnement :** Stage au sein de CREATIS - INSA LYON, Bâtiment Léonard de Vinci, 21 Avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne Cedex

**Ressources :** Fantômes optiques, équipement d'imagerie, calcul GPU, équipe pluridisciplinaire, plateformes expérimentales CREATIS.

## Profil du Candidat

---

**Requis :** Master 2 (M2) en Mathématiques Appliquées, Traitement du Signal, ou Informatique. Maîtrise de Python (NumPy, SciPy), optimisation convexe, calcul différentiel.

**Apprécié :** PyTorch/TensorFlow, algorithmes proximaux, traitement du signal, Git/GitHub, intérêt pour l'imagerie biomédicale.

## Détails de Candidature

**Durée :** 6 mois - début février-avril 2027 | **Rémunération :** ~500–700 €/mois | **Statut :** Stage à temps plein

**Pour candidater, soumettre aux deux encadrants :**

- CV (2 pages) + lettre de motivation (1 page)
- Relevés de notes
- Optionnel : description d'un projet antérieur (fournir lien vers le code si possible)

**Contacts :** Jérémy Cohen : jeremy.cohen@creatis.insa-lyon.fr | Arthur Gautheron : arthur.gautheron@creatis.insa-lyon.fr

**Deadline :** 30 novembre 2026

## References

---

- [1] Evgenii Belykh, Nikolay L. Martirosyan, Kaan Yagmurlu, Eric J. Miller, Jennifer M. Eschbacher, Mohammadhassan Izadyazdanabadi, Liudmila A. Bardanova, Vadim A. Byvaltsev, Peter Nakaji, and Mark C. Preul. Intraoperative fluorescence imaging for personalized brain tumor resection: Current state and future directions. *Frontiers in Surgery*, 3:55, 2016.
- [2] Patra Charalampaki, Phileas Johannes Proskynitopoulos, Axel Heimann, and Makoto Nakamura. 5-Aminolevulinic Acid Multispectral Imaging for the Fluorescence-Guided Resection of Brain Tumors: A Prospective Observational Study. *Frontiers in Oncology*, 10:1069, 2020.
- [3] Kun Chen, Rui Yan, Limin Xiang, and Ke Xu. Excitation spectral microscopy for highly multiplexed fluorescence imaging and quantitative biosensing. *Light: Science & Applications*, 10(1):97, 2021.
- [4] Matthew Elliot, Silvere Ségaud, Jose Pedro Lavrador, Francesco Vergani, Ranjeev Bhangoo, Keyoumars Ashkan, Yijing Xie, Graeme J. Stasiuk, Tom Vercauteren, and Jonathan Shapey. Fluorescence guidance in glioma surgery: A narrative review of current evidence and the drive towards objective margin differentiation. *Cancers*, 17(12):2019, 2025.
- [5] A. Gautheron, M. Sdika, M. Hébert, and B. Montcel. An explicit estimated baseline model for robust estimation of fluorophores using multiple-wavelength excitation fluorescence spectroscopy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 71(1):295–306, 2024.
- [6] Marc Zanello, Fanny Poulon, Johan Pallud, Pascale Varlet, H. Hamzeh, Georges Abi Lahoud, Felipe Andreiuolo, Ali Ibrahim, Mélanie Pages, Fabrice Chretien, Federico Di Rocco, Edouard Dezamis, François Nataf, Baris Turak, Bertrand Devaux, and Darine Abi Haidar. Multimodal optical analysis discriminates freshly extracted human sample of gliomas, metastases and meningiomas from their appropriate controls. *Scientific Reports*, 7:41724, 2017.