------------- VERSION FRANCAISE------------------------------------

Résumé :

Le gliome est la tumeur cérébrale primaire la plus courante et la plus agressive en termes de malignité et de progression. L'exérèse chirurgicale est le traitement principal pour le retrait de la tumeur. Actuellement, un problème persiste dans la précision de la délimitation des lésions, notamment parce que le tissu sain et la marge tumorale peuvent avoir la même apparence pendant l'opération et en raison du manque de modalités d'imagerie préopératoire spécifiques à l'infiltration tumorale. La microscopie à fluorescence de la protoporphyrine IX (PpIX) induite par le 5-ALA est aujourd'hui la technique clinique la plus efficace, mais elle souffre d'un manque de sensibilité et de spécificité.

Au démarrage de cette thèse, il avait déjà été démontré que la complexité spectrale de l'émission de fluorescence peropératoire de PpIX est pertinente pour identifier le tissu tumoral et en particulier la composante infiltrée. Egalement, un premier essai clinique avait été réalisé sur 10 patients avec un prototype de spectroscopie de fluorescence peropératoire validé par l'ANSM. Cette étude a démontré la pertinence des deux formes de la PpIX comme nouveaux biomarqueurs proposés pour identifier la marge tumorale et sa frontière avec le tissu sain. Cependant, ce travail se heurte à plusieurs obstacles liés à la compréhension et à la quantification des biomarqueurs. Le travail présenté ici vise à surmonter certains de ces obstacles à travers deux approches.

D'une part, la quantification reposant sur des modèles optiques plus ou moins complexes, il semblait pertinent de vérifier que certaines des hypothèses faites dans les modèles simples sont compatibles avec le cas étudié. Nous nous sommes intéressé à l'une d'entre-elles qui concerne la forme de la distribution angulaire de la lumière. Cette hypothèse influe directement sur la valeur d'un paramètre appelé la réflectance interne, c'est-à-dire la réflectance de l'interface air-tissu du côté des tissus. Par rapport aux valeurs de réflectance interne couramment utilisées qui dépendent uniquement de l'indice optique du milieu, et qui peuvent induire une erreur sur la prédiction de la réflectance et de la transmittance d'environ 10 %, nous avons montré que la prise en compte d'une valeur précise de la réflectance interne de l'interface tissu-air, fonction de l'épaisseur du matériau et de ses propriétés optiques, dans les modèles optiques simples conduit à une réduction de l'erreur de prédiction de la réflectance et de la transmittance à moins de 1.0 % pour les milieux translucides.

D'autre part, nous avons proposé une nouvelle méthode pour estimer la contribution des biomarqueurs liés à la fluorescence de la PpIX. En effet, les méthodes actuelles souffrent d'interférences lors de l'estimation des biomarqueurs liés à la fluorescence PpIX. Elles peuvent être dues à l'omission ou à la mauvaise forme spectrale d'un ou plusieurs fluorophores endogènes présents dans le signal mesuré. Ces interférences se produisent lorsque le spectre des fluorophores endogènes omis est spectralement proche de la gamme spectrale d'émission de PpIX et conduit à une surestimation de PpIX et donc à une classification comme " tumeur " des tissus sains. La méthode que nous proposons cherche à s'affranchir des a priori sur les fluorophores endogènes présents dans le signal mesuré et leurs formes spectrales respectives. Pour cela, plusieurs longueurs d'onde d'excitation de fluorescence sont nécessaires pour transférer les a priori dans le rendement quantique de fluorescence des biomarqueurs liés à la fluorescence de la PpIX et pour estimer la partie du signal liée aux fluorophores endogènes, appelée ligne de base. Comme une solution mathématique explicite a été trouvée, le temps de calcul a été considérablement réduit. Finalement, cette nouvelle méthode est aussi efficace que les modèles existants pour les cas déjà résolus, mais elle conserve une spécificité égale à 100 % par rapport à la vérité terrain dans les cas où celle des modèles existants tombe à 0 %.

Enfin, nous avons réalisé un nouveau prototype peropératoire utilisant une excitation multi-longueurs d'onde et permettant l'extraction des propriétés optiques des tissus biologiques à partir de mesures de réflectance spectrale diffuse. Les mesures effectuées avec ce nouveau prototype peuvent être corrigées de la diffusion et de l'absorption des tissus biologiques.

------------- ENGLISH VERSION ------------------------------------

Abstract:

Glioma is the most common primary brain tumor and the most aggressive in terms of malignancy and progression. The primary treatment is surgery to completely remove the tumor.

Currently, a problem persists in the accuracy of lesion delineation, particularly because healthy tissue and the tumor margin can look the same during surgery and due to the lack of preoperative imaging modalities specific to infiltration. The 5-ALA-induced protoporphyrin IX (PpIX) fluorescence microscopy technique is now the most effective clinical standard but still suffers from a lack of sensitivity and specificity. At the beggining of this PhD, it had been shown that the spectral complexity of the intraoperative fluorescence emission of PpIX is relevant to identify tumor tissue and in particular the infiltrated component. A first clinical trial on 10 patients was also performed with a prototype of intraoperative fluorescence spectroscopy validated by the ANSM. This study demonstrated the relevance of the two PpIX forms as new biomarkers proposed to identify the tumor margin and its border with healthy tissue. However, several obstacles remained related to the understanding and quantification of these biomarkers.

The present work aims to overcome some of these obstacles through several approaches.

On the first hand, because the quantification aspect relies on more or less complex optical models, it looked necessary to verify that some of the assumptions made for relevant optical models are compatible with the studied case. We have highlighted the importance of the value of the internal reflectance of the air-tissue interface in simplistic optical models widely used. Compared to the commonly used internal reflectance values, whose error on the prediction of reflectance and transmittance is about 10%, we have shown that considering an accurate internal reflectance value in simple optical models leads to a reduction of the reflectance and transmittance prediction error to less than 1.0% for translucent media.

On the other hand, we proposed a new method to estimate the relative concentration of PpIX fluorescence-related biomarkers. Existing methods suffer from crosstalk on the estimation of PpIX fluorescence-related biomarkers. This crosstalk can be due to the omission or the wrong spectral shape of one or more endogenous fluorophore present in the measured signal. It occurs when the spectrum of the omitted endogenous fluorophore(s) is spectrally close to the PpIX emission spectral range and leads to an overestimation of the PpIX and thus to a "tumor" classification of healthy samples. The method we propose seeks to be free from a priori on the endogenous fluorophores present in the measured signal and their respective spectral shape. For this, several fluorescence excitation wavelengths are necessary to transfer the a priori in the fluorescence quantum yield of PpIX fluorescence-related biomarkers and to estimate the part of the signal related to endogenous fluorophores, called baseline. Since a closed form solution was found, the computation time was greatly reduced. Finally, this new method is as efficient as the existing models for previously solved cases, but it keeps a specificity equal to 100% compared to the ground truth in cases where the one of existing models drops to 0%.

Finally, we have realized a new intraoperative prototype allowing multi-wavelength excitation and extracting optical properties of biological tissues from spectral diffuse reflectance measurements. Measurements with this new prototype can be corrected from scattering and absorption of biological tissues.