

ACHETER

Dispositifs d'imagerie optique en dermatologie pour le diagnostic des cancers cutanés

Arnaud DUBOIS

Laboratoire Charles Fabry

Institut d'Optique

Graduate School

arnaud.dubois@institutoptique.fr

Le cancer de la peau est le cancer le plus fréquent chez l'Homme, avec une incidence qui ne cesse d'augmenter dans le monde entier. Outre ses effets sur la santé, le cancer de la peau représente un fardeau économique. Malgré les progrès thérapeutiques récents, les facteurs prépondérants sur le pronostic demeurent le dépistage précoce et l'ablation complète du tissu cancéreux avant l'apparition d'une invasion profonde génératrice de métastases.

La procédure de diagnostic standard commence par un examen visuel de la surface de la peau. La dermoscopie est une technique d'imagerie largement utilisée en dermatologie, qui permet de visualiser les structures superficielles submacroscopiques de la peau invisibles à l'œil nu grâce à un système optique grossissant. Si la lésion est suspecte, une biopsie est effectuée pour un examen histologique des tissus. Le résultat de cette longue procédure est que près de 60 % de toutes les biopsies cutanées donnent lieu à des diagnostics bénins. D'autre part, environ 20 % de tous les cancers de la peau (dont environ un tiers des mélanomes) ne sont pas détectés tôt. Compte tenu

de ces problèmes, des techniques d'imagerie non invasives ont été développées pour une détection plus précoce et plus précise des lésions malignes. Les techniques cliniquement disponibles pour l'imagerie cutanée *in vivo* à résolution spatiale sont la microscopie confocale, la tomographie par cohérence optique et la microscopie optique non linéaire.

Les techniques d'imagerie optique

La microscopie confocale par réflectance

La microscopie confocale par réflectance est une technique optique

permettant de réaliser des images de très faible profondeur de champ correspondant à des coupes horizontales (en face) à l'intérieur de la peau. Le faisceau d'un laser, focalisé par un objectif de microscope, est balayé latéralement grâce à des miroirs galvanométriques. La lumière réfléchie et collectée par l'objectif est détectée par un photomultiplicateur ou une photodiode. L'image est reconstituée point par point sur l'écran. Grâce à la présence d'un sténopé (trou, *pinhole* en anglais) placé devant le détecteur et conjugué au foyer de l'objectif, seule la lumière provenant du plan focal de l'objectif est captée (d'où l'adjectif « confocal »). La lumière provenant d'autres plans n'atteint pas le détecteur. On obtient ainsi une image en coupe à une profondeur ajustable par déplacement du plan focal de l'objectif.

La microscopie confocale fournit des vues en coupe sous la surface de la peau avec une résolution spatiale comparable à l'histologie, c'est-à-dire au niveau cellulaire [1]. La microscopie confocale est utilisée pour aider au diagnostic des lésions mélanocytaires et non mélanocytaires. Au-delà de son application en oncologie cutanée, la microscopie confocale peut être utile pour délimiter les affections cutanées

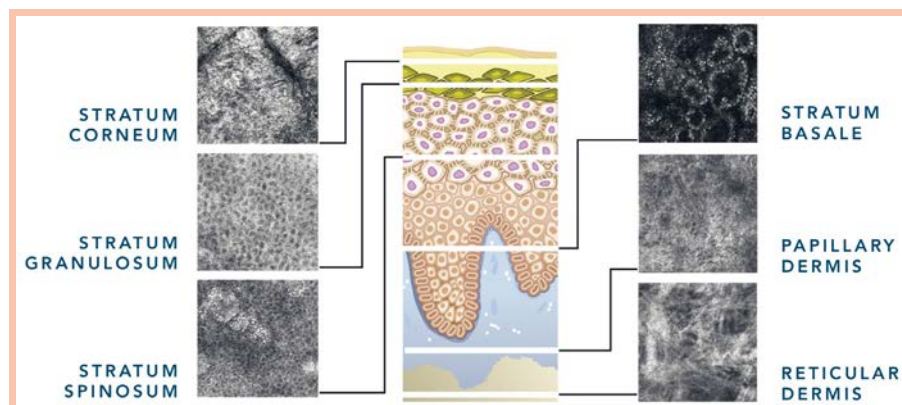


Figure 1. Images de microscopie confocale en réflectance (VivaScope®). Des coupes horizontales (en face) sont acquises dans les différentes couches de la peau. La résolution des images est d'environ 1 µm. (Source : <http://www.caliberid.com/vivascope-system.html>)

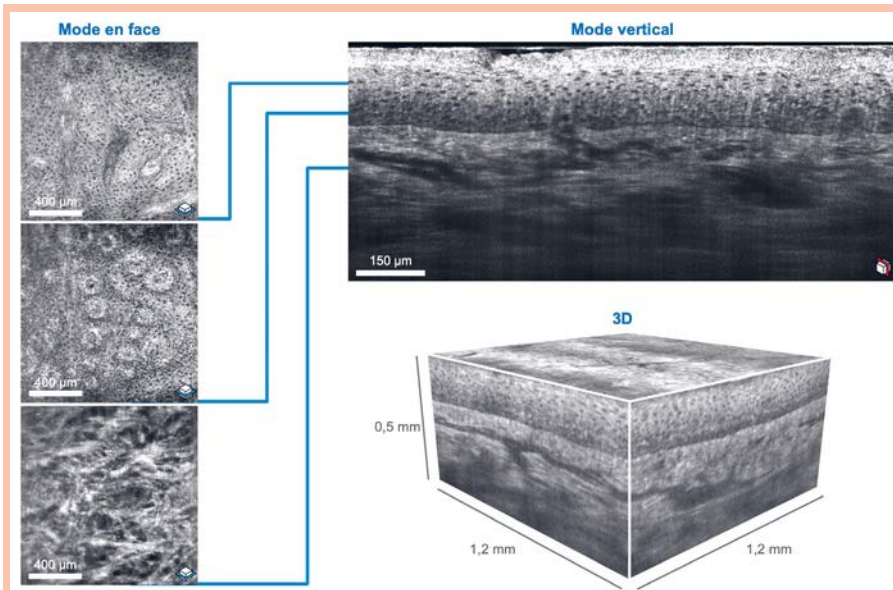


Figure 2. Images de peau saine obtenues par LC-OCT. Des coupes horizontales (en face) ou verticales peuvent être acquises et affichées en temps réel. Une reconstitution en trois dimensions peut être effectuée en quelques secondes. La résolution spatiale de 1 µm permet la visualisation de structures cellulaires.

inflammatoires et infectieuses. La principale limitation de la microscopie confocale, cependant, est une pénétration d'environ 200 µm dans la peau, empêchant l'imagerie des structures situées dans le derme réticulaire. Une autre limitation de cette technique est l'interprétation des coupes en raison de leur orientation perpendiculaire aux coupes histologiques conventionnelles.

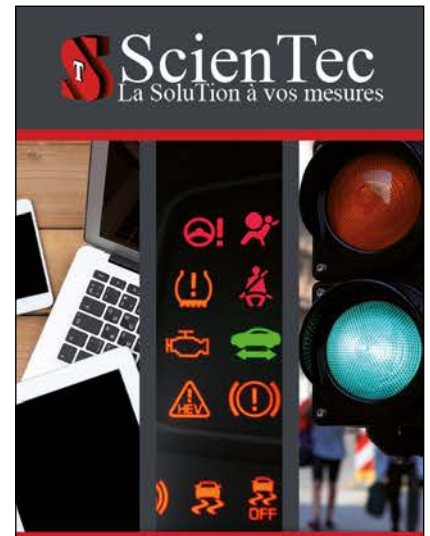
La tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique, communément appelée par l'acronyme anglais OCT (*optical coherence tomography*) est une modalité d'imagerie interférométrique initialement introduite en ophtalmologie et utilisée pour la première fois en dermatologie en 1997. L'OCT sonde l'échantillon avec un faisceau lumineux qui, après réflexion, interfère avec un faisceau de référence. À partir du signal interférométrique détecté, on peut accéder au profil de réflectivité en profondeur de l'échantillon (« A-scan » par analogie à l'échographie). Des images sont obtenues en combinant plusieurs A-scans adjacents. On distingue deux types de dispositifs OCT, selon que les A-scans sont acquis dans le domaine temporel

(*time-domain* OCT – TD-OCT), ou dans le domaine fréquentiel (*frequency-domain* OCT – FD-OCT).

En utilisant de la lumière de spectre large (de faible cohérence temporelle), seules les réflexions par l'échantillon telles que le trajet aller-retour soit approximativement égal au trajet de référence donnent lieu à des interférences. Cette condition d'interférence définit une fenêtre spatiale, de largeur égale à la longueur de cohérence de la lumière, qui permet de sonder l'objet à une profondeur donnée. En déplaçant cette fenêtre de cohérence par modification de la longueur du bras de référence de l'interféromètre, on peut sonder la profondeur de l'objet. L'enveloppe du signal interférométrique, mesurée au cours du temps, correspondant au profil de réflectivité en profondeur de l'échantillon. C'est le principe de l'OCT temporel (TD-OCT).

Les systèmes FD-OCT acquièrent des A-scans avec un trajet de référence fixe à partir de la mesure du spectre du signal d'interférence. Les réflexions lumineuses provenant de l'échantillon créent des interférences qui modulent le spectre de la lumière à la sortie de l'interféromètre. Les fréquences de modulation sont proportionnelles aux différences de trajets optiques correspondant aux différentes réflexions.



Spectroradiomètre de référence Sources & Ecrans

CS-2000

Mesure de très haute précision



- Mesure fiable même à faible luminance : 0.003 cd/m²
- Rapidité de mesure
- Plusieurs ouvertures : 1°, 0.2°, 0.1°
- Détermination précise de la luminance, la couleur et l'éclairement
- Facilité d'utilisation

ScienTec c'est aussi, la distribution de :

Luxmètres,
Photomètres,
Chromamètres,
Vidéocolorimètres,
Photogoniomètres,
Sources de référence...



info@sciente.fr - 01 64 53 27 00 - www.sciente.fr



Figure 3. Essais d'un prototype LC-OCT par le Dr. Mariano Suppa (Département de Dermatologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Belgique).

La transformée de Fourier de ce spectre modulé (spectre cannelé), en révélant le contenu fréquentiel, donne la distribution en profondeur des structures réfléchissantes de l'objet. La relation entre la largeur spectrale de la lumière et la résolution en profondeur est identique en TD-OCT et en FD-OCT : plus la largeur spectrale est grande, meilleure est la résolution.

L'OCT est utilisée en dermatologie pour le diagnostic, la délimitation et le traitement des cancers cutanés non mélanocytaires, en particulier les carcinomes basocellulaires [2]. Le diagnostic du mélanome malin à l'aide de l'OCT n'est pas aussi précis qu'avec la microscopie confocale, principalement en raison de la résolution spatiale insuffisante.

La microscopie optique non linéaire

La microscopie optique non linéaire est une modalité d'imagerie basée sur les interactions non linéaires de la lumière avec l'échantillon à imager [3]. Un faisceau lumineux émis par un laser à impulsions ultracourtes (régime femtoseconde) est utilisé pour l'excitation multiphotonique de biomolécules présentes dans la peau telles que le NAD(P)H, les flavines, les porphyrines, l'élastine et la mélanine. Les signaux d'autofluorescence et de génération de seconde harmonique sont utilisés comme sources de contraste

des images. Le faisceau laser d'excitation est fortement focalisé par un objectif de microscope de grande ouverture numérique afin d'atteindre en son foyer une intensité lumineuse suffisante pour que se produisent les effets d'optique non linéaire. Comme la microscopie confocale, la microscopie non-linéaire est une technique d'imagerie à balayage où le filtrage confocal est remplacé par le confinement intrinsèque des effets non linéaires au voisinage du foyer de l'objectif. Des images en coupes en face sont obtenues point par point en balayant latéralement le faisceau d'excitation. La profondeur de la coupe est ajustée en déplaçant l'objectif de microscope.

Une nouvelle technique : la LC-OCT

Une technique d'imagerie a été inventée récemment, combinant les avantages de la microscopie confocale et de l'OCT en termes de résolution spatiale, de pénétration et d'orientation des images [4]. La technique LC-OCT est basée sur le principe de l'OCT avec une parallélisation de l'acquisition grâce à un éclairage de l'échantillon avec une ligne de lumière et une détection avec une caméra linéaire. Grâce à l'acquisition en parallèle du signal, la vitesse du balayage en profondeur peut être réduite, ce qui permet d'ajuster la mise au point en fonction de la profondeur sans ralentir la

cadence d'affichage des images. Un objectif de microscope est ainsi focalisé dynamiquement pour produire des images avec la résolution latérale d'un microscope. De plus, l'éclairage ligne et la détection ligne, combinés à l'utilisation d'un objectif d'ouverture numérique relativement élevée, crée un filtrage confocal qui empêche une grande partie de la lumière diffusée parasite d'être détectée. En utilisant un laser supercontinuum comme source de lumière de spectre très large et en équilibrant la dispersion optique dans les bras de l'interféromètre, la résolution axiale des images LC-OCT atteint environ 1 μm .

Un prototype LC-OCT a été appliqué à l'imagerie *in vivo* de diverses lésions cutanées, notamment des carcinomes et mélanomes. Des biopsies de ces lésions ont ensuite été effectuées pour réaliser des images d'histologie. La résolution spatiale, l'orientation et le mécanisme de contraste des images LC-OCT ont permis d'obtenir une bonne similitude avec les images histologiques conventionnelles [4]. Un prototype portable de la technologie LC-OCT est en cours de développement. Cette sonde portable facilitera l'utilisation de la LC-OCT par les dermatologues dans leur pratique quotidienne et permettra l'imagerie des régions difficiles d'accès. L'utilisation d'un tel outil devrait contribuer à améliorer la précision du diagnostic clinique, permettant la détection précoce des tumeurs malignes de la peau – y compris le mélanome – et la réduction du nombre d'excisions chirurgicales des lésions bénignes. D'autres domaines d'application prometteurs pour la LC-OCT comprennent l'imagerie des lésions où les excisions chirurgicales sont dangereuses ou impossibles, ainsi que l'assistance aux interventions chirurgicales par l'identification des marges tumorales. De plus, la LC-OCT peut également être utilisée pour identifier la zone optimale où effectuer la biopsie dans le cas de lésions étendues, réduisant ainsi le taux de faux négatifs dus aux erreurs de prélèvement.

Comparatif des technologies

Les dispositifs optiques pour l'imagerie en dermatologie présentent des caractéristiques différentes selon la technologie mise en œuvre. Les principales caractéristiques à prendre en compte pour l'achat d'un tel dispositif sont la résolution des images, la profondeur de pénétration dans la peau et la taille du champ imagé. Le contraste des images n'est pas le même selon la nature du signal optique détecté ; les images obtenues avec les différentes technologies ne révèlent donc pas les mêmes informations. Si certains dispositifs permettent de produire des images en coupes horizontale (en face) ou verticale (B-scan), d'autres ne produisent que des coupes en face. L'ergonomie du dispositif est également un facteur important pour l'utilisateur. Enfin, les différentes technologies n'ont pas le même coût.

Nous présentons ci-dessous un comparatif des 4 principaux dispositifs disponibles commercialement. Le *tableau 1* synthétise quelques caractéristiques essentielles de ces dispositifs.

VivaScope®

Le VivaScope®, fabriqué par la société allemande Caliber ID et commercialisé par Mavig, est basé sur la microscopie confocale en réflectance. Une version de ce dispositif se présente sous la forme d'une sonde portable (VivaScope®3000). Elle détecte la lumière réfléchie par les structures de la peau éclairées par un laser à la longueur d'onde de 830 nm. L'intérêt

majeur de ce dispositif est la haute résolution des images, de 1,2 µm. Son inconvénient est la profondeur de pénétration limitée à environ 200 µm. Les images, acquises et affichées à la fréquence de 8 Hz, correspondent à des coupes en face (horizontales) de dimension 1 mm × 1 mm. Un liquide doit être appliqué sur la peau pour assurer le contact avec l'extrémité de la sonde. La technologie est également disponible sous la forme d'une sonde fixe attachée à l'extrémité d'un bras articulé (Vivascope®1500). Moins commode pour examiner le patient, ce dispositif offre en revanche la possibilité de réaliser des images sur un champ latéral étendu jusqu'à 8 mm × 8 mm par juxtaposition de plusieurs images. Le VivaScope®1500 peut être associé à un dermoscope (VivaCam®) fournissant une image macroscopique de la surface de la peau correspondant à la zone imagée par le microscope confocal.

Vivosight®

Le Vivosight®, fabriqué et commercialisé par la société Michelson Diagnostics (UK), est un dispositif d'OCT de type fréquentiel (FD-OCT). La résolution des images est de 5 µm × 7 µm (axial × latéral). La profondeur de pénétration effective dans la peau se situe entre 500 µm et 1 mm. Le champ de vue latéral est de 6 mm. Le dispositif utilise de la lumière autour de la longueur d'onde de 1300 nm pour éclairer la peau. Le signal détecté résulte de la rétrodiffusion par les structures de la peau de cette lumière infrarouge. L'utilisateur peut visualiser une

image en coupe verticale (B-scan) en temps réel ou une image en coupe en face (horizontale) après acquisition d'une image tridimensionnelle. La sonde portable s'utilise sans liquide de contact. Le Vivosight® intègre un dispositif d'imagerie macroscopique de la surface de la peau permettant de localiser la zone à imager par OCT. Le dispositif offre également une modalité d'imagerie dynamique révélant la vascularisation des tissus.

DermaInspect®

DermaInspect® est un dispositif de microscopie non linéaire proposé par la société allemande JenLab. Le système d'imagerie est fixé à l'extrémité d'un bras articulé. Un faisceau laser pulsé femtoseconde dans le proche infrarouge (autour de 800 nm) est utilisé pour l'excitation multiphotonique. Les signaux d'autofluorescence et de génération de seconde harmonique sont utilisés comme sources de contraste des images, apportant des informations sur la structure et la composition des tissus. Le temps d'acquisition des images (coupes en face) est relativement long à cause de la faiblesse des signaux détectés (au moins 1 s pour une image de 512 × 512 pixels). L'emploi d'un objectif de microscope à immersion (1,3) réduit le champ d'observation à 350 µm × 350 µm. La profondeur de pénétration est limitée à environ 200 µm. À cause notamment de la nécessité d'utiliser un laser à impulsions ultra-courtes, le coût de ce dispositif est le plus élevé.

TECHNOLOGIE (NOM DU PRODUIT, FABRICANT, CONTACT)	RÉSOLUTION AXIALE	RÉSOLUTION LATÉRALE	CHAMP LATÉRAL	PÉNÉTRATION	VUES
Microscopie confocale (VivaScope®3000, Caliber ID, mitsch@mavig.com)	5 µm	1,2 µm	1 mm	200 µm	en face (8 Hz)
OCT (VivoSight®, Michelson Diagnostics, info@vivosight.com)	5 µm	7,5 µm	6 mm	800 µm	verticale (11 Hz) en face 3D
Microscopie non-linéaire (DermaInspect®, JenLab, info@jenlab.de)	2 µm	1 µm	0,35 mm	200 µm	en face (1 Hz)
LC-OCT (DAMAE Medical, info@damaemedical.fr)	1,1 µm	1,3 µm	1,2 mm	500 µm	verticale (10 Hz) en face (20 Hz) 3D

Tableau 1. Caractéristiques de techniques optiques pour l'imagerie médicale en dermatologie.

LC-OCT

La LC-OCT est une technique plus récente, qui sera commercialisée par la société française DAMAE Medical fin 2019. Il s'agit d'une technique d'OCT (de type TD-OCT) à haute résolution. Par rapport au Vivosight® (FD-OCT), la résolution est environ 5 fois supérieure (proche de 1 µm, quasi isotrope). Cette meilleure résolution, révélant la morphologie interne des tissus cutanés au niveau cellulaire, est obtenue au prix d'une pénétration inférieure (environ 500 µm) en raison de la longueur d'onde centrale plus courte (autour de 800 nm). L'utilisateur peut visualiser au choix des coupes en face ou des coupes

verticales en temps réel. Le champ de vue latéral est de 1,2 mm, inférieur à celui du Vivosight (6 mm). Toutefois, la possibilité de scanner facilement la sonde à la surface de la peau limite cet inconvénient. Par rapport au VivaScope® (microscopie confocale), la LC-OCT offre une profondeur de pénétration

supérieure et la possibilité de produire des coupes verticales en temps réel. La résolution des images en coupe en face et les champs de vue sont similaires. Le dispositif LC-OCT se présente sous la forme d'une sonde manuelle portable. Un liquide doit être placé sur la peau pour réaliser des images.

POUR EN SAVOIR PLUS

- [1] I. Alarcon et al., Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions, *Br. J. Dermatol.* **170**, 802-808 (2014).
- [2] A. Levine et al., Optical coherence tomography in the diagnosis of skin cancer, *Dermatol. Clinics* **35**, 465-488 (2017).
- [3] K. König, Clinical multiphoton tomography, *J. Biophot.* **1**, 13-23 (2008).
- [4] A. Dubois et al., Line-field confocal optical coherence tomography for high-resolution non-invasive imaging of skin tumors, *J. Biomed. Opt.* **23**, 106007 (2018).

PRODUITS

Les mesureurs et spectromètres de Resolution Spectra Systems intégrés aux lasers Xiton



Partenaire de l'allemand Xiton depuis 2014, Resolution Spectra Systems fournit à celui-ci son analyseur de spectre laser Zoom Spectra, et son mesureur de longueur d'onde laser LW-10. Des dispositifs intégrés aux lasers

commercialisés par Xiton, dédiés à la métrologie optique dans le domaine de la microélectronique. « Le mesureur LW-10 constitue un réel avantage pour notre gamme de lasers mono-fréquence. Il permet à nos clients de contrôler la longueur d'onde avec de très bonnes précision et stabilité. Le spectromètre quant à lui, se loge parfaitement dans notre boîtier standard », se félicite Jürgen Bartschke, CEO de Xiton.

Les caméras Leuze pour l'ensachage agro-alimentaire

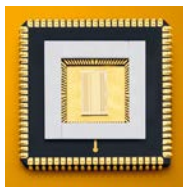
Les experts en empaqueuses agro-alimentaires de SN Maschinenbau se sont appuyés sur les caméras intelligentes LSIS 462i de Leuze electronic pour mettre au point une installation d'ensachage innovante. Un seul système à caméra est utilisé sur



une ligne où les emballages se déplacent à une vitesse pouvant aller jusqu'à 4 m/s, à la fois pour contrôler la bonne impression des dates limite d'utilisation optimale (DLUO), et reconnaître les codes de référence, pour contrôler le remplissage avec le bon produit.

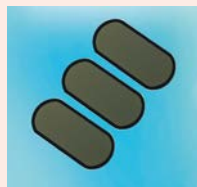
Capteur flash-LiDAR

SPAD2L192 est un capteur « solid-state » CMOS 192 x 2 pixels, ouvrant de nouvelles perspectives pour les applications de flash LiDAR dans l'industrie automobile ou la reconnaissance gestuelle. La mesure de distance est basée sur le principe de temps de vol (ToF) direct du premier photon. Les détecteurs de photons uniques offrent une très haute sensibilité et une résolution temporelle élevée. Le convertisseur temps-pixel numérique interne avec une résolution de 312,5 ps et une pleine échelle de 1,28 µs permet une portée nominale de 192 m et une résolution de 4,7 cm.



www.lasercomponents.com

Dark mirrors



Les revêtements pour dark mirrors de Deposition Sciences améliorent le rapport signal/bruit et le contraste, dans les systèmes optiques exigeants : imagerie, affichages, capteurs hyperspectraux. Absorbant la lumière incidente, ils permettent de définir l'ouverture du système dans les applications où l'élimination de lumière parasite et des interférences est critique. Ils sont utilisables du visible à l'infrarouge, sur des diamètres de substrat jusqu'à 200 mm. Le taux de lumière transmise varie de < 1 % à < 0,01 % suivant la longueur d'onde et l'angle d'incidence. Les dark mirrors de DSI peuvent être fabriqués suivant des formes circulaires ou des géométries plus complexes par photolithographie, à des dimensions pouvant descendre jusqu'à 50 µm.

www.depsci.com