

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 895 896

21) N° d'enregistrement national : 06 00285

51) Int Cl⁸ : A 61 B 5/00 (2006.01)

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 12.01.06.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 13.07.07 Bulletin 07/28.

56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE Etablissement public à caractère industriel et commercial — FR.

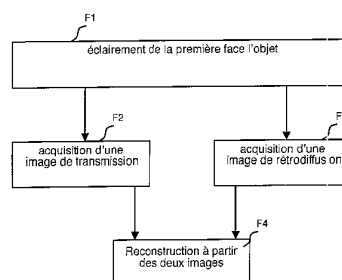
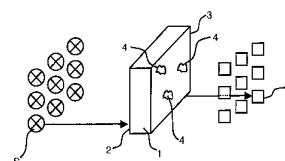
72) Inventeur(s) : HERVE LIONEL, DINTEN JEAN MARC, KOENIG ANNE et BOUTET JEROME.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : CABINET HECKE.

54) PROCÉDE DE RECONSTRUCTION D'IMAGE PAR LUMIERE RETRODIFFUSEE ET DISPOSITIF POUR LA MISE EN OEUVRE D'UN TEL PROCÉDE.

57) Le procédé permet de reconstruire une image de tomographie optique par fluorescence pour examiner un objet comportant des fluorophores et ayant une première face et une seconde face opposée. Le procédé comporte une première étape d'éclairage (F1) de la première face de l'objet avec une lumière d'excitation des fluorophores. Une première image est acquise (F2) par détection d'une lumière émise par la seconde face de l'objet et une seconde image est acquise (F3) par détection d'une lumière émise par la première face de l'objet. La reconstruction (F4) de la répartition des fluorophores dans l'objet est effectuée par l'intermédiaire de la première et de la seconde image. Le procédé peut, de plus, comporter une seconde étape d'éclairage de la seconde face de l'objet avec une lumière d'excitation des fluorophores et l'acquisition de deux images correspondantes.



FR 2 895 896 - A1



Procédé de reconstruction d'image par lumière rétrodiffusée et dispositif pour la mise en œuvre d'un tel procédé

5 **Domaine technique de l'invention**

L'invention concerne un procédé de reconstruction d'une image de tomographie optique par fluorescence pour examiner un objet comportant des fluorophores et ayant une première face et une seconde face opposée, procédé comportant :

- une première étape d'éclairement de la première face de l'objet avec une lumière d'excitation des fluorophores et
- l'acquisition d'une première image par détection d'une lumière émise par la seconde face de l'objet.

15

État de la technique

La tomographie optique de fluorescence consiste à déterminer la répartition tridimensionnelle de fluorophores dans un objet comportant un milieu homogène diffusant. Les fluorophores peuvent être fonctionnalisés pour cibler des cellules tumorales et, ainsi, marquer des cellules cancéreuses. Une face avant de l'objet est éclairée par une lumière d'excitation dont le spectre correspond au fluorophore. Généralement une lumière d'excitation est déplacée point par point sur la surface de l'objet et une caméra prélève l'image de la lumière de fluorescence qui est émise par la face arrière de l'objet, dans le cas d'une géométrie de transmission où l'objet présente, par exemple, la forme d'une tranche ou d'une plaque (géométrie de type « slab » en anglais). Ainsi, la face avant et la face arrière opposée constituent deux plans parallèles. Cette géométrie est fréquemment utilisée en mammographie et imagerie du petit animal.

Comme représenté sur la figure 1, l'objet 1 est éclairé par un jeu de sources lumineuses S d'une longueur d'onde d'excitation λ_{ex} placées vis-à-vis d'une première face 2 de l'objet 1. La lumière transmise à la longueur d'onde

35

d'excitation λ_{ex} et la lumière émise par les fluorophores 4 avec une longueur d'onde d'émission λ_{em} sont détectées par un jeu de détecteurs D disposé vis-à-vis d'une seconde face 3 de l'objet 1, opposée à la première face 2. En pratique, le jeu de sources peut être remplacé par un laser dont le faisceau se déplace sur la première face 2 de l'objet 1.

Les longueurs d'onde d'excitation λ_{ex} et d'émission λ_{em} sont détectées séparément par l'intermédiaire de filtres optiques. Ainsi, on distingue les signaux $U_{ex}(s,d)$ détectés à la longueur d'onde d'excitation λ_{ex} et les signaux $U_{em}(s,d)$ détectés à la longueur d'onde d'émission λ_{em} , s et d étant les indices identifiant respectivement la source S et le détecteur D correspondant au signal $U(s,d)$, c'est-à-dire la source S et le détecteur D activés pour l'acquisition du signal $U(s,d)$.

Le traitement des signaux $U_{ex}(s,d)$ et $U_{em}(s,d)$ permet de reconstruire la répartition des fluorophores 4 dans l'objet 1. Les algorithmes pour résoudre ce problème sont bien connus et décrits, par exemple, dans l'article « Optical tomography in medical imaging » de S.R.Arridge (Inverse Problems 15, R41-R93, 1999). Le problème est notamment résolu à partir de l'équation de diffusion, établie à partir de l'équation de transfert radiatif. Chaque source S génère dans le milieu une onde diffusive ayant la longueur d'onde λ_{ex} . L'onde diffusive se propage dans le milieu et une partie de l'énergie de l'onde diffusive excite les fluorophores 4 qui peuvent être considérés comme des sources secondaires réémettant un rayonnement à la longueur d'onde d'émission λ_{em} .

L'équation de diffusion est résolue par l'intermédiaire de fonctions de Green dans une géométrie de plans parallèles, ce qui permet d'obtenir une expression analytique pour la propagation de l'onde diffusive dans le milieu.

En ce qui concerne le signal de fluorescence, on considère que chaque fluorophore 4 présente un paramètre de conversion de photons correspondant à la fraction de l'énergie incidente qui est réémise avec la longueur d'onde d'émission λ_{em} . De manière plus générale, on peut associer à chaque élément de volume M (voxel) de l'objet 1 un paramètre de conversion $X(m)$, où m est l'indice de maillage identifiant les voxels M qui sont définis selon un maillage quelconque du volume de l'objet 1. On note $G(m,d)$ la fonction de Green

correspondant à la propagation de lumière entre un voxel M et un détecteur D. De plus, on note $G(s,m)$ la fonction de Green correspondant à la propagation de lumière entre une source S et un voxel M. Le flux incident dans le voxel M et correspondant à la source S est proportionnel à $Q(s)G(s,m)$, où $Q(s)$ est le flux émis par la source S. Le flux réémis par le voxel M avec la longueur d'onde d'émission λ_{em} est donné par $Q(s)G(s,m)X(m)$. La contribution du voxel M excité par la source S, au signal détecté par le détecteur D est donc proportionnelle à $Q(s)G(s,m)X(m)G(m,d)$. En considérant l'ensemble du volume de l'objet, le signal $U_{em}(s,d)$ est proportionnel à la somme des contributions de tous les voxels M, c'est-à-dire à l'expression $Q(s)\sum_m(G(s,m)X(m)G(m,d))$. Lorsque les flux $Q(s)$ émis par les sources S sont constants et égaux pour toutes les différentes sources, on peut incorporer les différentes constantes dans les paramètres de conversion $X(m)$ et on obtient :

$$U_{s,d}^{em} = \sum_m G_{s,m} X_m G_{m,d} \quad (1).$$

On obtient ainsi un système linéaire d'équations reliant les mesures des détecteurs aux paramètres de conversion $X(m)$ inconnus et recherchés.

L'acquisition d'un nombre suffisant de mesures permet ainsi de reconstruire la répartition des fluorophores 4 dans l'objet 1. La reconstruction proprement dite est, par exemple, effectuée au moyen d'un algorithme itératif de type ART (Algebraic Reconstruction Technique) qui minimise l'erreur entre les mesures expérimentales et le résultat analytique calculé.

L'algorithme ART minimise l'erreur

$$\left\| \frac{U_{s,d}^{em}}{U_{s,d}^{ex}} - \frac{\sum_m G_{s,m} X_m G_{m,d}}{U_{s,d}^{ex}} \right\|^2 = \|Y_{mes} - WX_m\|^2 \quad (2),$$

avec $W=G(s,m)G(m,d)/U_{ex}(s,d)$.

La lumière d'excitation de la fluorescence et la lumière de fluorescence sont habituellement situées dans la bande spectrale du proche infrarouge, puisque le pouvoir de pénétration de cette lumière est relativement important dans des tissus biologiques. Le coefficient d'extinction étant par exemple de $2,5\text{cm}^{-1}$,

l'intensité de lumière est réduite par un facteur 12 pour chaque centimètre pénétré, ce qui exclut l'étude dans une profondeur supérieure à 10 cm.

5 Etant donné que l'objet présente une certaine épaisseur, les fluorophores ne sont pas tous à la même distance ni de la source de lumière, ni des détecteurs, ce qui entraîne une perte de précision dans la reconstruction de l'image. En effet, les zones de l'objet situées près du plan des sources de lumière sont imagées avec une qualité moindre que celles qui sont près du plan des détecteurs, comme indiqué dans l'article « Effects of sampling and limited data in optical
10 tomography » de V.A.Markel et al. (Applied Physics Letters Vol. 81, No.7, 2002).

L'article « Dual-projection optical diffusion tomography » de V.A.Markel et al. (Optics letters Vol. 29, No.17, 2004) propose d'utiliser deux projections
15 orthogonales pour améliorer la résolution en profondeur par rapport à la résolution transverse, ce qui ne permet pas d'examiner des objets sous forme de tranche dont l'épaisseur est de l'ordre du centimètre et dont la largeur et la hauteur sont nettement supérieures au centimètre. L'article « Singular-value analysis and optimization of experimental parameters in fluorescence molecular
20 tomography » de E.E.Graves et al. (J. Opt. Soc. Am. Vol. 21, No.2, 2004) étudie les distributions optimales de sources de lumière et de détecteurs pour la géométrie en plans parallèles.

25 De plus, dans le cas où l'ensemble de détecteurs est constitué par une caméra, le nombre de points éclairés individuellement est souvent plus petit que le nombre de pixels de la caméra. Cette différence de résolution de part et d'autre de l'objet mène à un résultat peu précis.

Par ailleurs, l'article « Comparison of imaging geometries for diffuse optical
30 tomography of tissue » de B.W.Pogue et al. (Optics Express Vol.4, No.8, 1999) compare différentes géométries de tomographie optique diffusive (DOT), sans cependant, aborder la fluorescence.

Objet de l'invention

5 L'invention a pour but de remédier à ces inconvénients et, en particulier, d'améliorer la résolution de la reconstruction de la répartition de fluorophores dans un milieu diffusant ayant la forme d'une plaque.

Selon l'invention, ce but est atteint par le fait que le procédé comporte également :

- 10
- l'acquisition d'une seconde image par détection d'une lumière émise par la première face de l'objet et
 - la reconstruction de la répartition des fluorophores dans l'objet par l'intermédiaire de la première et de la seconde image.

15 Selon un développement de l'invention, le procédé comporte en outre :

- une seconde étape d'éclairement de la seconde face de l'objet avec une lumière d'excitation des fluorophores,
- l'acquisition d'une troisième image par détection d'une lumière émise par la première face de l'objet,
- 20 - l'acquisition d'une quatrième image par détection d'une lumière émise par la seconde face de l'objet,
- la reconstruction de la répartition des fluorophores dans l'objet par l'intermédiaire des quatre images.

25 Avantageusement, la lumière émise par la première face et/ou la lumière émise par la seconde face sont filtrées afin de supprimer la lumière d'excitation.

30 Selon un mode de réalisation préférentiel de l'invention, la reconstruction de la répartition des fluorophores dans l'objet est effectuée en établissant, pour chaque acquisition d'image, un système linéaire d'équations à partir d'une matrice de fonctions de Green correspondant.

Les systèmes linéaires d'équations peuvent notamment être combinés pour être résolus.

L'invention a également pour but un dispositif pour la mise en œuvre du procédé de reconstruction, ce dispositif comportant :

- des moyens pour l'éclairement de la première face de l'objet avec une lumière d'excitation des fluorophores et
- 5 - des moyens pour l'acquisition d'image par détection d'une lumière émise par la seconde face de l'objet,
- des moyens pour l'acquisition d'image par détection d'une lumière émise par la première face de l'objet et
- 10 - des moyens pour la reconstruction de la répartition des fluorophores dans l'objet par l'intermédiaire de la première et de la seconde image.

Avantageusement, les moyens pour l'acquisition d'image sont munis d'un filtre pour supprimer la lumière d'excitation.

- 15 Le dispositif peut comporter des moyens pour l'éclairement de la seconde face de l'objet avec une lumière d'excitation des fluorophores.

Description sommaire des dessins

20

D'autres avantages et caractéristiques ressortiront plus clairement de la description qui va suivre de modes particuliers de réalisation de l'invention donnés à titre d'exemples non limitatifs et représentés aux dessins annexés, dans lesquels :

25

La figure 1 illustre un procédé de reconstruction selon l'art antérieur.

La figure 2 montre schématiquement différentes étapes d'un procédé de reconstruction selon l'invention.

30

La figure 3 illustre la propagation du rayonnement de fluorescence dans un objet présentant une épaisseur L .

La figure 4 montre schématiquement différentes étapes d'un mode de réalisation particulier du procédé de reconstruction selon l'invention.

La figure 5 représente un mode de réalisation particulier d'un dispositif selon l'invention.

35

Description de modes particuliers de réalisation

5 L'invention concerne une géométrie en plans parallèles, l'objet 1 ayant, typiquement, une épaisseur comprise entre 10 et 15mm. Un jeu de sources S de lumière est, de préférence, constitué par une source laser que l'on déplace selon deux directions orthogonales pour quadriller l'objet 1. Typiquement, le laser décrit une grille de 11 par 15 positions avec un pas de 3mm. Selon la
10 précision à obtenir, le pas peut être réduit et selon la taille de la zone à observer, le nombre de points peut être augmenté (par exemple de l'ordre de 30 points ou plus dans les deux directions).

15 L'ensemble de détecteurs D est, de préférence, constitué par une caméra CCD couplée à une lentille permettant d'imager l'objet dans un plan parallèle à la surface de l'objet 1. La caméra acquiert ainsi une image pour chaque position de la source laser.

20 La résolution dans un plan parallèle aux faces 2 et 3 est naturellement meilleure que la résolution perpendiculaire à ce plan, car les détecteurs sont disposés dans un plan parallèle aux faces 2 et 3 de l'objet, notamment lorsqu'une caméra de type CCD est dirigée sur l'une des première et seconde faces de l'objet. Il est, ainsi, difficile de localiser un fluorophore 4 selon la profondeur perpendiculaire aux faces 2 et 3. En effet, l'intensité du signal détecté, par
25 exemple, ne dépend pas seulement de la distance entre le fluorophore 4 et les détecteurs mais également du rendement de conversion du fluorophore 4.

30 Comme indiqué à la figure 2, une première étape d'éclairement F1 consiste à éclairer la première face 2 de l'objet 1 avec une lumière d'excitation des fluorophores 4 ayant une longueur d'onde d'excitation λ_{ex} . Une première image est acquise (F2) par détection d'une lumière émise par la seconde face 3 de l'objet 1. Le rayonnement détecté correspondant à la première image est alors le rayonnement transmis par l'objet 1, et comporte la longueur d'onde d'excitation λ_{ex} et la longueur d'onde d'émission λ_{em} .

35 On entend par la lumière émise par une face de l'objet, toute la lumière sortant de l'objet par cette face et, ainsi, les rayons incidents sur un détecteur disposé

en regard de cette face. On ne détecte donc pas seulement des photons émis par les fluorophores 4 directement en direction du détecteur mais également la lumière d'excitation transmise en direction du détecteur.

5 De plus, une seconde image (F3) est acquise par détection d'une lumière émise par la première face 2 de l'objet 1. Le rayonnement détecté correspondant à la seconde image est alors le rayonnement rétrodiffusé par l'objet 1, et comporte la longueur d'onde d'excitation λ_{ex} et la longueur d'onde d'émission λ_{em} .

10

Le rayonnement rétrodiffusé et le rayonnement transmis sont alimentés lors de la première étape d'éclairement (F1) par l'énergie provenant de la source S. Les première et seconde images correspondent à l'excitation des fluorophores 4 par la première étape d'éclairement F1 et sont acquises pendant ou
15 directement après la première étape d'éclairement F1. La reconstruction de la répartition des fluorophores 4 dans l'objet 1 est effectuée par l'intermédiaire de la première et de la seconde image (F4).

20 Il peut être avantageux d'acquérir l'une des deux images (F2, F3) ou les deux images (F2, F3) à partir de la seule lumière de fluorescence. Pour cela, les détecteurs sont équipés de filtres qui suppriment la lumière d'excitation (longueur d'onde d'excitation λ_{ex}) et laissent passer la lumière de fluorescence (longueur d'onde d'émission λ_{em}).

25 Ainsi, afin de reconstruire la répartition des fluorophores 4 dans l'objet 1, on mesure le rayonnement transmis aussi bien que le rayonnement rétrodiffusé. Ceci permet d'obtenir une meilleure résolution en profondeur, c'est-à-dire perpendiculairement aux première (2) et seconde (3) faces de l'objet 1.

30 En effet, le signal transmis et le signal rétrodiffusé, en particulier les signaux de fluorescence, sont de natures très différentes, notamment en relation avec la résolution en profondeur, ce qui peut être mieux compris à l'aide de la figure 3. Le signal incident I_0 , en provenance de la source S, traverse l'objet 1 sur une longueur z et est, ainsi (en première approximation), proportionnel à un facteur
35 $P_i = \exp(-\alpha z)/z$ dû à l'amortissement dans le matériau et à l'étalement spatial de l'onde. La variable z correspond à la profondeur de l'emplacement d'un fluorophore 4 dans l'objet 1 ayant une épaisseur L .

Le signal transmis 6, en direction du détecteur Dt de la lumière transmise, traverse l'objet 1 sur une longueur L-z et est, ainsi (en première approximation), proportionnel à un facteur $P_t = \exp(-\alpha(L-z))/(L-z)$. Le signal transmis 6 étant, de plus, proportionnel au signal incident 5 qui l'alimente, le signal 6 est donc proportionnel à un facteur $P_i.P_t = \exp(-\alpha L)/(zL-z^2)$.

Le signal rétrodiffusé 7, en direction du détecteur Dr de la lumière rétrodiffusée, traverse l'objet 1 sur une longueur z et est, ainsi, proportionnel à un facteur $P_r = \exp(-\alpha z)/z$. Le signal rétrodiffusé 7 étant, de plus, proportionnel au signal incident 5 qui l'alimente, le signal rétrodiffusé 7 est donc proportionnel à un facteur $P_i.P_r = \exp(-2\alpha z)/z^2$.

On constate ainsi, que le signal transmis 6, proportionnel à $P_i.P_t = \exp(-\alpha L)/(zL-z^2)$, ne dépend pas de manière exponentielle de z, tandis que le signal rétrodiffusé 7, proportionnel à $P_i.P_r = \exp(-2\alpha z)/z^2$, dépend de manière exponentielle de z, ce qui permet d'obtenir une meilleure précision du signal rétrodiffusé 7 en fonction de la profondeur exprimée par la variable z.

Comme le signal rétrodiffusé 7 s'atténue fortement avec la profondeur, les fluorophores 4 positionnés loin de la première face 2 disposée en regard de la source S d'éclairement, seront difficilement perceptibles par le détecteur de rétrodiffusion Dr. Le rapport de signal sur bruit et la résolution en profondeur diminuent alors pour des profondeurs importantes. Il est possible de pallier à cet inconvénient en utilisant un deuxième ensemble de mesures, pour lesquelles la seconde face 3 est éclairée avec une lumière d'excitation des fluorophores 4 ayant une longueur d'onde d'excitation λ_{ex} . Pour ce deuxième ensemble de mesures, le rayonnement transmis est détecté en regard de la première face 2 et le rayonnement rétrodiffusé est détecté en regard de la seconde face 3 de l'objet 1.

Ainsi, comme représenté à la figure 4, une seconde étape d'éclairement (F5) consiste à éclairer la seconde face 3 de l'objet 1 avec une lumière d'excitation des fluorophores 4 ayant une longueur d'onde λ_{ex} . Une troisième image est acquise (F6) par détection d'une lumière émise par la première face 2 de l'objet 1, c'est-à-dire un rayonnement transmis par l'objet (λ_{em} et λ_{ex}). Une quatrième

image est acquise (F7) par détection d'une lumière émise par la seconde face 2 de l'objet 1, c'est-à-dire un rayonnement rétrodiffusé (λ_{em} et λ_{ex}). La répartition des fluorophores 4 dans l'objet 1 est ensuite reconstruite (F8) par l'intermédiaire des quatre images.

5

La troisième image et la quatrième image font suite à l'excitation des fluorophores 4 provoquée par la seconde étape d'éclairement F5 et sont acquises pendant la seconde étape d'éclairement F5.

10

Avantageusement, l'une ou les deux images de transmission (première image et/ou troisième image) peuvent être réalisées grâce à la seule lumière de fluorescence (λ_{em}) transmise, la lumière d'excitation étant filtrée en amont de la détection. Pour cela, les détecteurs sont équipés de filtres qui suppriment la lumière d'excitation (longueur d'onde d'excitation λ_{ex}) et laissent passer la

15

lumière de fluorescence (longueur d'onde d'émission λ_{em}).

De même, l'une ou les deux images de rétrodiffusion (seconde image et/ou quatrième image) peuvent aussi être filtrées pour ne conserver que la lumière de fluorescence. Et enfin, il peut être intéressant de filtrer les quatre images.

20

Les étapes d'éclairement (F1, F5) peuvent être effectuées avec une même source de lumière S. Dans un premier mode de réalisation particulier, la source de lumière S et l'objet 1 sont déplacés relativement entre les première (F1) et seconde (F5) étapes d'éclairement. Par exemple, la source de lumière S est

25

déplacée, tandis que l'objet 1 reste immobile. On peut également envisager de retourner l'objet 1. Dans un second mode de réalisation particulier, la lumière d'excitation peut être dirigée sur les première (2) et seconde (3) faces de l'objet 1 par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs miroirs et/ou lames semi-réfléchissantes.

30

Les quatrième (F7) et troisième (F6) acquisitions d'image peuvent être effectuées, respectivement, avec les détecteurs D1 et D2 associés aux première et seconde étapes d'acquisition d'image (F2, F4).

35

Dans le mode de réalisation particulier représenté à la figure 5, le dispositif pour la mise en oeuvre du procédé de reconstruction comporte une première source S1 disposée en regard de la première face 2 de l'objet 1. La première source

S1 émet une lumière d'excitation des fluorophores 4, c'est-à-dire une lumière ayant la longueur d'onde λ_{ex} . Un premier détecteur D1 pour l'acquisition d'image permet de détecter une lumière émise par la première face 2 de l'objet. Le détecteur peut comporter, si nécessaire, un filtre laissant passer la longueur d'onde d'émission λ_{em} et atténuant la longueur d'onde d'excitation λ_{ex} . Le dispositif peut comporter une seconde source S2 pour l'éclairement de la seconde face 3 de l'objet 1 avec une lumière d'excitation (λ_{ex}) des fluorophores 4.

Un second détecteur D2 pour l'acquisition d'image permet de détecter une lumière émise par la seconde face 2 de l'objet. Ce détecteur également, peut comporter, si nécessaire, un filtre laissant passer la longueur d'onde d'émission λ_{em} et atténuant la longueur d'onde d'excitation λ_{ex} . Une unité de contrôle 7 permet de gérer les sources S1 et S2 et les détecteurs D1 et D2. L'unité de contrôle 7 permet également de traiter les signaux reçus par les détecteurs D1 et D2 et de reconstruire la répartition des fluorophores 4 dans l'objet 1 par l'intermédiaire des images acquises.

Grâce au retournement de la mesure, les différentes zones de l'objet 1 sont imagées avec une haute résolution dans au moins une des étapes d'acquisition d'image et la résolution n'est donc plus limitée du fait de l'épaisseur de l'objet 1.

Afin de reconstruire l'image de l'objet 1 par l'intermédiaire de la première image et de la seconde image, on complète le système linéaire précédemment décrit en utilisant deux jeux de matrices des fonctions de Green correspondant respectivement à la première et la seconde acquisition d'image. A chaque itération de l'algorithme de type ART, au lieu de ne considérer qu'un système linéaire unique, on considère l'ensemble d'équations formé par les deux systèmes.

Le premier et le second système linéaire d'équations, respectivement associés à la première et à la seconde acquisition d'image (F2 et F3) peuvent s'écrire comme l'équation 1 ci-dessus. On peut définir un super indice $i=i(s,d)$ de mesure qui englobe les indices s et d des sources de lumière et des détecteurs, par exemple conformément à la relation $i=N_d.s+d$, où N_d est le nombre des détecteurs. Avec $W(i,m)=G(s,m)G(m,d)$, chaque système s'écrit alors :

$$U^{em}_i = \sum_m G_{s,m} X_m G_{m,d} \quad (3),$$

qui peut s'écrire de façon matricielle $U = WX$. On combine les deux systèmes correspondant respectivement aux deux acquisition d'image.

- 5 Dans le cas de quatre acquisitions d'image (F2, F3, F6, F7), quatre systèmes correspondant respectivement aux quatre images sont combinés en écrivant :

$$\begin{bmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \\ U_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} W_1 \\ W_2 \\ W_3 \\ W_4 \end{bmatrix} [X] \text{ ou sous forme symbolique } U = WX \quad (4),$$

- 10 où U est une matrice à une colonne et 4n lignes, W est une matrice à m colonnes et 4n lignes et X est une matrice à une colonne et m lignes, avec $n=Nd.Ns$ (Ns est le nombre de sources). Comme défini ci-dessus, m est l'indice de maillage. Les matrices U1 à U4 et W1 à W4 correspondent respectivement aux première, seconde, troisième et quatrième images. On peut considérer les équations des quatre systèmes séquentiellement ou les
- 15 réarranger aléatoirement.

- 20 Le traitement des quatre images permet d'obtenir un résultat amélioré par rapport à l'art antérieur, même si les images sont traitées indépendamment. En effet, une zone près de l'une des surfaces 2 ou 3 de l'objet 1 est ainsi toujours bien résolue grâce à celle ou celles des images pour laquelle le détecteur D (Dr ou Dt) est disposé près de la zone considérée. On peut davantage améliorer la résolution du procédé de reconstruction par l'intermédiaire du traitement combiné des images, ce qui a été prouvé par l'intermédiaire de simulations.

Revendications

1. Procédé de reconstruction d'une image de tomographie optique par fluorescence pour examiner un objet (1) comportant des fluorophores (4) et ayant une première face (2) et une seconde face (3) opposée, procédé comportant :
- 5
- une première étape d'éclairement (F1) de la première face (2) de l'objet (1) avec une lumière d'excitation (λ_{ex}) des fluorophores (4) et
 - l'acquisition d'une première image (F2) par détection d'une lumière (λ_{em} , λ_{ex}) émise par la seconde face (3) de l'objet (1),
- 10
- procédé caractérisé en ce qu'il comporte :
- l'acquisition d'une seconde image (F3) par détection d'une lumière (λ_{em} , λ_{ex}) émise par la première face (2) de l'objet (1) et
 - la reconstruction (F4) de la répartition des fluorophores (4) dans l'objet (1) par l'intermédiaire de la première et de la seconde image.
- 15
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte :
- une seconde étape d'éclairement (F5) de la seconde face (3) de l'objet (1) avec une lumière d'excitation (λ_{ex}) des fluorophores (4),
 - l'acquisition d'une troisième image (F6) par détection d'une lumière (λ_{em} , λ_{ex}) émise par la première face (2) de l'objet (1),
 - l'acquisition d'une quatrième image (F7) par détection d'une lumière (λ_{em} , λ_{ex}) émise par la seconde face (2) de l'objet (1) et
 - la reconstruction (F8) de la répartition des fluorophores (4) dans l'objet (1) par l'intermédiaire des quatre images.
- 20
3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la reconstruction (F5, F8) de la répartition des fluorophores (4) dans l'objet (1) est effectuée en établissant, pour chaque acquisition d'image, un système linéaire d'équations à partir d'une matrice de fonctions de Green correspondant.
- 30
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les systèmes linéaires d'équations sont combinés pour être résolus.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'au moins l'une des première (F2) et troisième (F6) images est obtenue avec filtrage de la lumière d'excitation (λ_{ex}).
- 5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'au moins l'une des seconde (F3) et quatrième (F7) images est obtenue avec filtrage de la lumière d'excitation (λ_{ex}).
- 10 7. Dispositif pour la mise en œuvre du procédé de reconstruction selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comportant :
- des moyens pour l'éclairement (S1) de la première face (2) de l'objet (1) avec une lumière d'excitation (λ_{ex}) des fluorophores (4) et
 - des moyens pour l'acquisition d'image (Dt, D2) par détection d'une lumière (λ_{em}) émise par la seconde face (3) de l'objet (1),
- 15 dispositif caractérisé en ce qu'il comporte :
- des moyens pour l'acquisition d'image (Dr, D1) par détection d'une lumière (λ_{em}) émise par la première face (2) de l'objet (1) et
 - des moyens pour la reconstruction (5) de la répartition des fluorophores (4) dans l'objet (1) par l'intermédiaire de la première et de la seconde image.
- 20 8. Dispositif selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens pour l'éclairement (S2) de la seconde face (3) de l'objet (1) avec une lumière d'excitation (λ_{ex}) des fluorophores (4).
- 25 9. Dispositif selon l'une des revendications 7 et 8, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens de filtrage pour supprimer la lumière d'excitation (λ_{ex}), disposés en amont des moyens pour l'acquisition d'image (Dr, D1).
- 30

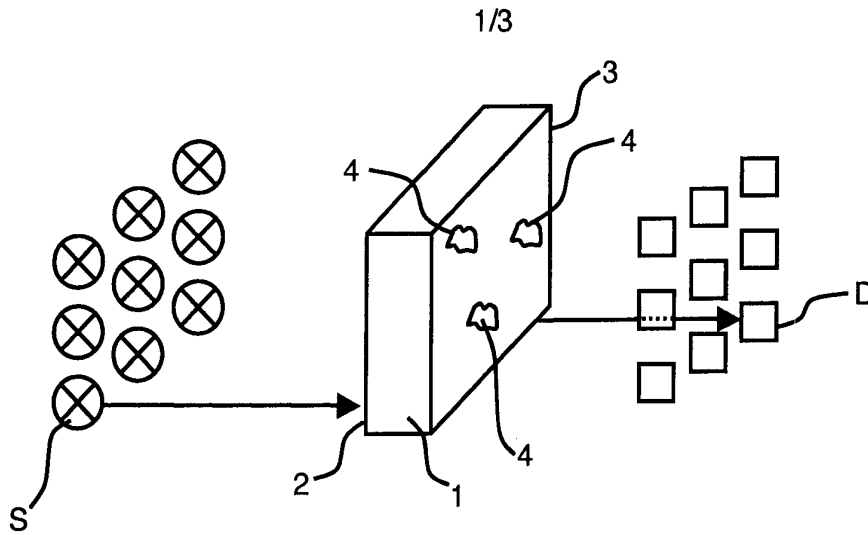


Figure 1 (art antérieur)

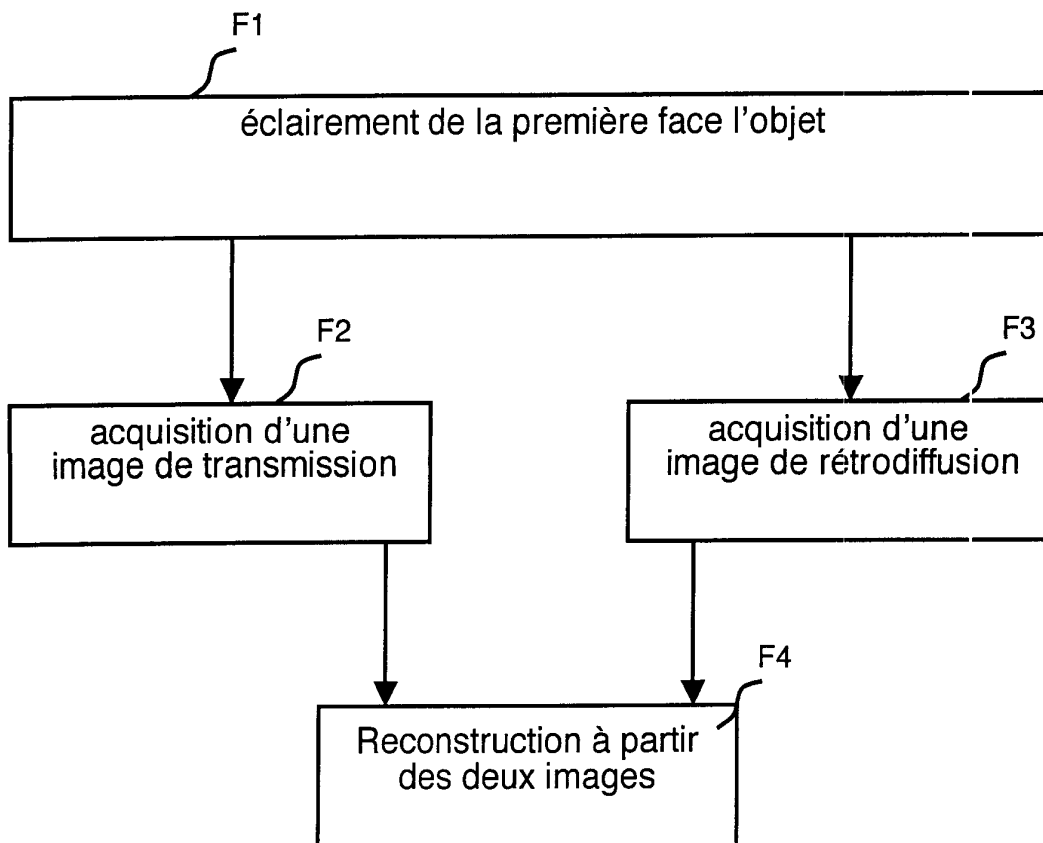


Figure 2

2/3

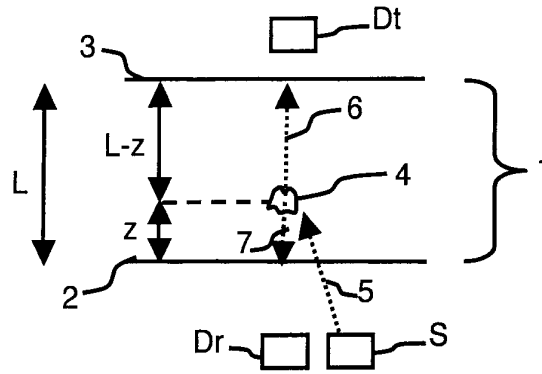


Figure 3

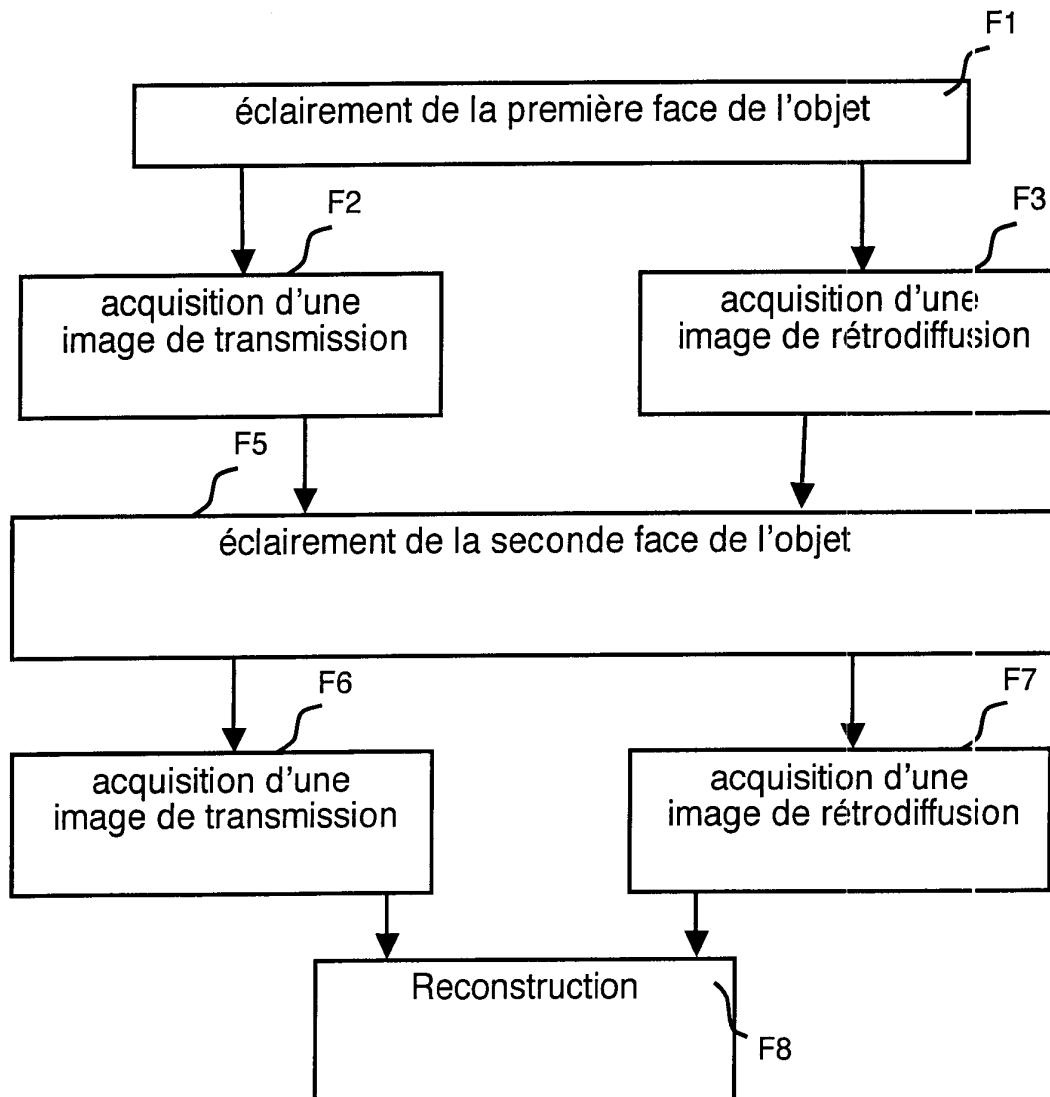


Figure 4

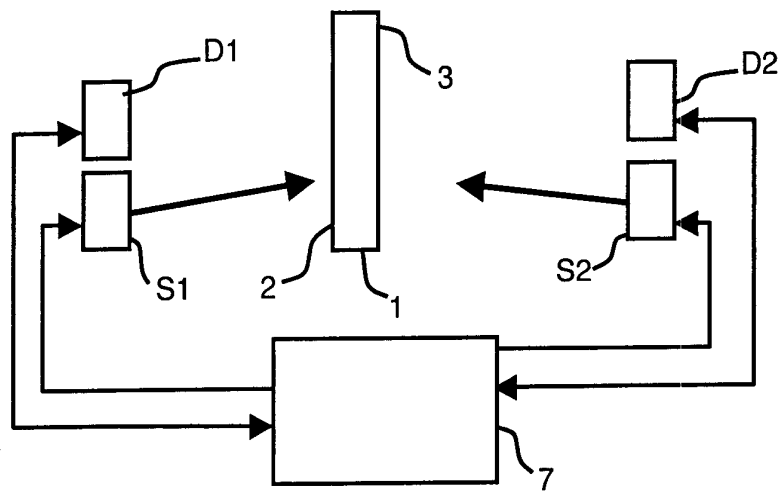


Figure 5



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 675154
FR 0600285

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	POGUE B W ET AL: "COMPARISON OF IMAGING GEOMETRIES FOR DIFFUSE OPTICAL TOMOGRAPHY OF TISSUE" OPTICS EXPRESS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, DC,, US, vol. 4, no. 8, 12 avril 1999 (1999-04-12), pages 270-286, XP000974701 ISSN: 1094-4087 pages 272-274 section 1. Introduction * figure 2(d) *	1-9	
X	NTZIACHRISTOS VASILIS ET AL: "Charge-coupled-device based scanner for tomography of fluorescent near-infrared probes in turbid media" MEDICAL PHYSICS, AIP, MELVILLE, NY, US, vol. 29, no. 5, mai 2002 (2002-05), pages 803-809, XP012011792 ISSN: 0094-2405 * page 1 * * figure 2 *	1-9	
X	US 5 876 339 A (LEMIRE ROBERT [US]) 2 mars 1999 (1999-03-02)	7-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61B G01N
Y	* colonne 3, ligne 48 - colonne 5, ligne 3 * * colonne 6, ligne 47 - colonne 8, ligne 25 * * colonne 10, ligne 3 - ligne 14 * * colonne 11, ligne 43 - colonne 12, ligne 6 * * figure 2 *	1	
Y	US 5 628 314 A (KUMAGAI HIROAKI [JP]) 13 mai 1997 (1997-05-13)	1	
A	* colonne 4, ligne 45 - ligne 60 * * colonne 11, ligne 27 - ligne 53 *	5,6,9	
	----- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 octobre 2006		Dydenko, Igor	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 675154
FR 0600285

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 99/20997 A (UNIV NEW YORK [US]) 29 avril 1999 (1999-04-29) * page 4, ligne 17 - page 6, ligne 4 * * page 10, ligne 16 - ligne 23 * -----	1,5-7,9	
A	US 5 787 887 A (KLINGENBECK-REGN KLAUS [DE]) 4 août 1998 (1998-08-04) * colonne 3, ligne 40 - colonne 4, ligne 19 * * colonne 5, ligne 35 - ligne 40 * * colonne 7, ligne 34 - colonne 8, ligne 31 * * figures 1,2,6 * -----	1,2,7,8	
A	S R ARRIDGE: "Optical tomography in medical imaging" INVERSE PROBLEMS, no. 15, 1999, XP002404811 * le document en entier * -----	3,4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		27 octobre 2006	Dydenko, Igor
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 3

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0600285 FA 675154**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-10-2006

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5876339	A	02-03-1999	AUCUN

US 5628314	A	13-05-1997	AUCUN

WO 9920997	A	29-04-1999	AT 258678 T 15-02-2004
		CA 2306922 A1	29-04-1999
		CN 1276869 A	13-12-2000
		DE 69821380 D1	04-03-2004
		DE 69821380 T2	09-12-2004
		EP 1023584 A1	02-08-2000
		JP 2001521147 T	06-11-2001
		US RE38800 E1	20-09-2005
		US 6081322 A	27-06-2000

US 5787887	A	04-08-1998	DE 4340072 A1 29-06-1995
		WO 9514427 A1	01-06-1995
		EP 0730430 A1	11-09-1996
		JP 9505407 T	27-05-1997
