

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

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

3 135 610

②1 N° d'enregistrement national : **22 04792**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 B 5/00 (2022.01)**

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 19.05.22.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 24.11.23 Bulletin 23/47.

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 :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *FLUOPTICS Société par actions simplifiée — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : RIZO Philippe.

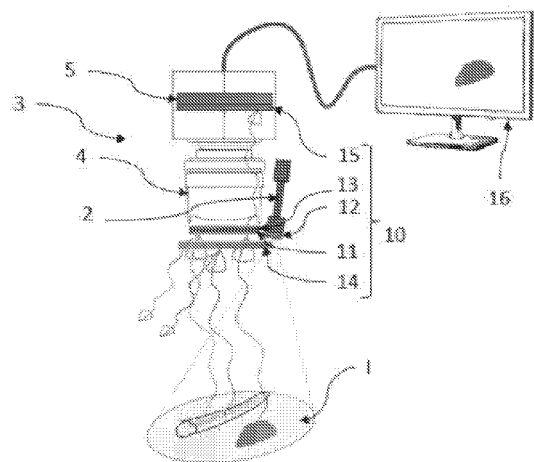
⑦3 Titulaire(s) : *FLUOPTICS Société par actions simplifiée.*

⑦4 Mandataire(s) : INNOV-GROUP.

⑤4 Dispositif et procédé d'imagerie médicale adaptés à l'observation de plusieurs bandes spectrales.

⑤7 Procédé et dispositif (1) d'imagerie de fluorescence pour applications chirurgicales. Ceux-ci mettent en œuvre des moyens de filtrages (10) qui sont configurés pour pouvoir générer à partir du signal de sortie au moins deux images correspondant chacune à un mode opératoire de filtrage différent, sur au moins une plage de longueur d'onde. La contribution respective à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau d'une première longueur d'onde et d'une deuxième longueur d'onde distinctes l'une de l'autre est différente avec chacun de ces deux modes opératoires de filtrage.

Figure 1



FR 3 135 610 - A1



Description

Titre de l'invention : Dispositif et procédé d'imagerie médicale adaptés à l'observation de plusieurs bandes spectrales

Domaine technique

[0001] L'invention se rapporte au domaine de l'imagerie médicale et notamment de l'imagerie de fluorescence.

État de l'art

[0002] En médecine, l'imagerie de fluorescence consiste à injecter un marqueur fluorescent qui, excité à certaines longueurs d'onde par une source lumineuse, génère un rayonnement de fluorescence qui peut être capté par une caméra et visualisé en temps réel (on parle alors de fluorescence exogène).

[0003] Certains tissus humains émettent intrinsèquement (sans marqueur fluorescent ajouté) un rayonnement fluorescent lorsqu'ils sont excités à certaines longueurs d'onde, on parle d'autofluorescence des tissus (on parle aussi de fluorescence endogène)

[0004] L'intérêt majeur de l'imagerie d'autofluorescence est qu'elle est totalement non-invasive pour le patient (aucune injection intra-veineuse ou sous cutanée de traceur).

[0005] Cependant l'imagerie d'autofluorescence et l'imagerie de fluorescence peuvent apporter des informations complémentaires utiles à une interprétation clinique.

[0006] Par exemple, lors d'une thyroïdectomie, il faut enlever la glande thyroïde tout en préservant les glandes parathyroïdes généralement très proches de celle-ci. Le repérage des glandes parathyroïdes est souvent difficile à l'œil nu et demande une grande expérience du chirurgien. L'autofluorescence de ces glandes facilite leur localisation.

[0007] Ainsi, certains chirurgiens ont pu démontrer que le nombre de complications post-opératoires baisse lorsque le chirurgien sécurise son geste grâce à l'imagerie d'autofluorescence.

[0008] Cependant, l'imagerie d'autofluorescence n'apporte qu'une information contextuelle, à savoir « où sont les glandes parathyroïdes ». Mais, lors de la dissection de la thyroïde, le chirurgien a aussi besoin d'informations fonctionnelles : 1) identifier les vaisseaux qui irriguent chacune de ces glandes parathyroïdes pour ne pas les léser et préserver leur fonctionnalité, 2) vérifier que les glandes parathyroïdes sont bien vascularisées. L'imagerie d'autofluorescence seule ne permet pas d'observer les vaisseaux irrigateurs ou la perfusion des tissus. Par contre, il est classique d'utiliser la fluorescence d'un marqueur tel que le vert d'indocyanine (« Indocyanine Green » ou ICG) pour visualiser le réseau vasculaire qui alimente les glandes parathyroïdes.

[0009] A présent, une thyroïdectomie est réalisée en deux phases. Les deux lobes de la thyroïde sont réséqués successivement.

- [0010] Avec les dispositifs et procédés de l'art antérieur, lors de la dissection du premier lobe, seule l'autofluorescence peut être utilisée pour visualiser les glandes parathyroïdes. En effet, l'injection du vert d'indocyanine ne peut être utilisée qu'après avoir visualisé en autofluorescence les glandes parathyroïdes du deuxième côté. De fait, avec les systèmes actuels permettant de mesurer aussi l'autofluorescence, il n'est plus possible de visualiser l'autofluorescence des glandes parathyroïdes après une injection de vert d'indocyanine. Avec la longueur d'onde d'excitation et la bande de longueurs d'onde de détection communément utilisées par les systèmes permettant de mesurer l'autofluorescence et la fluorescence de l'ICG, après injection, la fluorescence du vert d'indocyanine masque l'autofluorescence des glandes parathyroïdes. Dans ces conditions, pour pouvoir visualiser l'autofluorescence des glandes parathyroïdes après injection du vert d'indocyanine, il faudrait attendre une durée incompatible avec la durée de la chirurgie elle-même (entre une demi-heure et une heure), pour que la concentration de vert d'indocyanine soit suffisamment faible. Mais, même après un tel temps d'attente, comme l'injection du vert d'indocyanine est réalisée sur des tissus en cours de dissection, de nombreuses zones restent marquées par du vert d'indocyanine qui n'est pas évacué et risquent donc de dégrader la qualité de l'interprétation des images en autofluorescence en rajoutant un grand nombre de faux positifs. On réserve donc l'injection du vert d'indocyanine à une étape de la thyroïdectomie qui ne nécessite plus d'observer l'autofluorescence des glandes parathyroïdes. L'imagerie de la perfusion ne peut donc être utilisée que pour le deuxième côté opéré, en fin d'intervention.
- [0011] Or, le principal inconvénient de ne pas utiliser l'imagerie de la perfusion sur le premier côté conduit (i) à un risque accru de léser la vascularisation des glandes parathyroïdes du premier lobe, (ii) à ne pas savoir si les glandes parathyroïdes laissées en place sont fonctionnelles, ce qui a une importance cruciale sur la manière d'opérer le deuxième lobe, surtout si dans ce deuxième lobe les glandes parathyroïdes sont difficiles à protéger.
- [0012] Il est donc de première importance de pouvoir visualiser, in situ, l'autofluorescence des glandes parathyroïdes même après l'injection de vert d'indocyanine.
- [0013] Idéalement, il conviendrait de réaliser, pour chaque lobe, une imagerie d'autofluorescence des glandes parathyroïdes, une visualisation par fluorescence des vaisseaux (angiographie de fluorescence) en cours de dissection et une validation de la perfusion des glandes parathyroïdes à la fin de la lobectomie.
- [0014] Il existe donc un besoin pour visualiser l'autofluorescence seule (ou presque) même après l'injection du vert d'indocyanine. Mais plus généralement, il existe un besoin pour visualiser séparément des substances fluorescentes dont l'émission de fluorescence présente des spectres d'émission suffisamment distincts.

[0015] Dans le présent document, une substance fluorescente peut être constituée d'une molécule ou de plusieurs molécules.

Exposé de l'invention

[0016] L'invention vise à fournir une réponse au moins partielle au besoin précité. A cette fin, il est prévu un procédé d'imagerie de fluorescence pour applications chirurgicales comprenant une opération d'excitation d'au moins une première et une deuxième substances fluorescentes situées dans une zone d'intérêt, avec au moins un rayonnement d'excitation ayant un maximum d'intensité défini par une longueur d'onde d'excitation, cette longueur d'onde d'excitation étant comprise entre 600 nm et 800, voire plus particulièrement entre 650-750 nm. La première substance a un spectre d'émission de fluorescence avec un premier maximum d'intensité à une première longueur d'onde (par exemple, il s'agit de la fluorescence du vert d'indocyanine avec un maximum d'intensité au voisinage de 820 nm) et la deuxième substance a un spectre d'émission de fluorescence avec un deuxième maximum d'intensité à une deuxième longueur d'onde (par exemple, il s'agit de l'autofluorescence des glandes parathyroïdes avec un maximum d'intensité au voisinage de 711 nm). Les spectres de fluorescence des première et deuxième substances sont distincts (notamment les première et deuxième longueurs d'ondes sont distinctes). Par exemple, le maximum du spectre de fluorescence de la première substance a une longueur d'onde supérieure au maximum du spectre de fluorescence de la deuxième substance, avec la longueur d'onde d'excitation utilisée pour exciter la fluorescence dans la zone d'intérêt.

Le procédé selon l'invention comprend en outre

- une opération de filtrage d'au moins une partie du rayonnement de fluorescence émis par chaque substance fluorescente émettant un rayonnement de fluorescence en réponse au rayonnement d'excitation, et

- une opération de détection, à l'aide d'un capteur, d'au moins une partie du rayonnement de fluorescence filtré, cette opération de détection étant réalisée dans une plage de détection elle-même comprise dans une gamme de longueurs d'ondes comprise entre 410 nm et 1000 nm (c'est-à-dire la zone de sensibilité classique des capteurs CMOS d'imagerie), éventuellement par exemple cette plage de longueur de détection s'étend entre la longueur d'onde d'excitation et 900 nm ou 1000 nm, voire entre la longueur d'onde d'excitation et 870 nm, autrement dit, l'opération de détection peut être réalisée sur une plage de longueurs d'onde qui s'étend entre une première longueur d'onde supérieure ou égale à 400 nm et une deuxième longueur d'onde inférieure ou égale à 1000 nm,

- une opération consistant à générer, à partir du rayonnement détecté par le capteur, au moins un signal de sortie dont l'intensité est représentative de l'intensité du

rayonnement de fluorescence détecté par le capteur,

- une opération d'affichage d'images formées à partir du signal de sortie.

[0017] En outre, dans ce procédé l'opération de filtrage est réalisée selon au moins deux modes opératoires différents, de manière à générer à partir du signal de sortie au moins deux images chacune respectivement à l'aide de l'un de ces modes opératoires différents. La contribution respective à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau des première et deuxième longueurs d'onde est différente avec chacun de ces deux modes opératoires. Par exemple, avec l'un des deux modes opératoires, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde est supérieure ou égale à celle obtenue au niveau de la première longueur d'onde. Avec l'autre mode opératoire, c'est l'inverse, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la première longueur d'onde est supérieure ou égale à celle obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde.

[0018] Par exemple, considérons le cas où deux substances fluorescentes sont présentes dans la zone d'intérêt éclairée par le rayonnement d'excitation et que le rayonnement émis par une première substance, en réponse au rayonnement d'excitation, présente un premier spectre avec un maximum à une première longueur d'onde, tandis que le rayonnement émis par une deuxième substance, en réponse au rayonnement d'excitation, présente un deuxième spectre avec un maximum à une deuxième longueur d'onde, les maxima des premier et deuxième spectres étant bien séparés. Dans ce cas, en jouant sur le filtrage du rayonnement émis par ces substances, il est possible de privilégier sur une partie du spectre, l'émission de l'une des substances en réduisant, sur l'une des images, l'intensité du signal correspondant au rayonnement de fluorescence détecté sur cette partie du spectre.

[0019] Par exemple, dans un mode de mise en œuvre de ce procédé, on réalise l'opération de filtrage à l'aide d'un mode opératoire dans lequel on place, entre la zone d'intérêt et le détecteur (peu importe la position de ce filtre dans le chemin optique il peut être avant ou après les autres filtres ou lentilles), un filtre passe-bas choisi pour réduire la contribution du signal émis par la première substance et d'un mode opératoire dans lequel ce filtre passe bas est retiré.

[0020] Avantageusement, le filtre utilisé pour ladite opération de filtrage (dans cet exemple, un filtre passe bas) est un filtre amovible. Dans ce document, l'adjectif « amovible » signifie que le filtre peut être aisément mis en place sur le chemin optique entre la zone d'intérêt et le détecteur, ou retiré de ce chemin optique, c'est-à-dire sans avoir à utiliser un outil par exemple. Il en est de même pour l'adjectif « escamotable », la position « escamotée » du filtre correspondant à une position qui n'est pas sur le chemin optique entre la zone d'intérêt et le détecteur. De même, un filtre « ajustable » est considéré dans ce document comme un filtre « amovible » puisque sa fonction de

filtrage peut aisément être activée ou supprimée.

[0021] Ainsi, par exemple, l'opération de filtrage permet de réduire la contribution du signal qui, sans filtrage, masquerait le signal le moins intense. Pour que cette opération de filtrage ait un intérêt, il faut que les substances dont on souhaite observer la fluorescence aient des maxima spectralement décalés pour pouvoir plus spécifiquement filtrer le signal correspondant à l'un de ces maxima afin d'en dégager un autre. Les substances observées doivent donc avoir respectivement des réponses (notamment en réémission et sans l'opération de filtrage mentionnée plus haut) au rayonnement d'excitation qui diffèrent par des maxima d'intensité spectralement décalés l'un par rapport à l'autre sur la plage de longueurs d'onde détectée.

[0022] Ainsi, grâce au procédé selon l'invention, il est possible de visualiser au moins deux images distinctes du rayonnement de fluorescence émis, en réponse à un même rayonnement d'excitation, par des substances fluorescentes présentes dans la zone d'intérêt éclairée par ce rayonnement d'excitation.

[0023] Par exemple, si la première substance correspond au vert d'indocyanine et la deuxième substance est celle responsable de l'autofluorescence des glandes parathyroïdes, avec une longueur d'onde d'excitation à 680 nm, on observe pour le vert d'indocyanine un premier maximum du spectre d'émission en fluorescence à une première longueur d'onde voisine de 820 nm, alors qu'avec cette même longueur d'onde d'excitation, on observe pour l'autofluorescence un deuxième maximum du spectre d'émission en fluorescence à une deuxième longueur d'onde voisine de 711 nm (voir [Fig.4]). Pour obtenir une image sur laquelle les glandes parathyroïdes sont plus visibles que les tissus marqués au vert d'indocyanine, on peut placer devant le capteur un filtre passe-bas ayant une longueur d'onde de coupure comprise entre 750 et 800 nm. En retirant ce filtre passe-bas, les tissus marqués au vert d'indocyanine redeviennent plus visibles, voire masquent l'autofluorescence car beaucoup plus fluorescents. On peut donc obtenir une première image sur laquelle pour le rayonnement de fluorescence émis avec une longueur d'onde supérieure à la longueur d'onde de coupure, le rapport entre l'intensité du rayonnement émis et l'intensité du signal de sortie est différent sur la première image et sur la deuxième image. Sur la première image, ce rapport est plus faible que sur la deuxième image.

[0024] Le procédé selon l'invention comporte également éventuellement l'une et/ou l'autre des caractéristiques suivantes considérées chacune indépendamment l'une de l'autre ou en combinaison d'une ou plusieurs autres :

- pour la longueur d'onde d'excitation utilisée pour éclairer la zone d'intérêt, le rendement de fluorescence de la première substance est supérieur au rendement de fluorescence de la deuxième substance ;
- l'opération d'excitation est réalisée avec une seule longueur d'onde d'excitation ;

par exemple, la longueur d'onde d'excitation est choisie de manière à favoriser la fonction de réémission de la fluorescence par la deuxième substance par rapport à celle de la première substance ;

- l'opération consistant à générer au moins deux images à partir du signal de sortie comprend au moins un traitement optique ou numérique différent pour chacune de ces deux images ;
- le traitement optique de l'une desdites au moins deux images comprend la mise en place d'un filtre amovible entre la zone d'intérêt et le capteur, tandis que le traitement optique de l'autre desdites au moins deux images comprend le retrait du filtre amovible du chemin optique entre la zone d'intérêt et le capteur ;
- le traitement numérique comprend une opération consistant à utiliser les signaux respectivement obtenus sur des canaux de couleurs différents pour générer chacune desdites au moins deux images ;
- lesdites au moins deux substances fluorescentes sont respectivement le vert d'indocyanine et la substance responsable de l'autofluorescence des glandes parathyroïdes ;
- le rayonnement d'excitation a un maximum d'intensité entre 600 et 720 nm ; et
- le rayonnement d'excitation a un maximum d'intensité à 680 nm.

[0025] L'invention a également pour objet un dispositif d'imagerie de fluorescence, convenant par exemple pour la mise en œuvre du procédé mentionné ci-dessus.

[0026] Ce dispositif comprend une source lumineuse d'excitation configurée pour émettre, sur une zone d'intérêt, un rayonnement d'excitation de l'autofluorescence ou de la fluorescence. Ce rayonnement d'excitation est par exemple émis sous forme d'un faisceau laser. Ce rayonnement d'excitation correspond à une longueur d'onde d'excitation définie par son maximum d'intensité sur un spectre. Cette longueur d'onde d'excitation est par exemple comprise dans une gamme de longueurs d'onde d'émission comprise entre 600 nm et 850 nm. Autrement dit, la source lumineuse d'excitation est configurée pour émettre au moins un rayonnement d'excitation, sur une zone d'intérêt, avec un maximum d'intensité défini par une longueur d'onde d'excitation, cette longueur d'onde d'excitation étant comprise dans une gamme de longueurs d'onde d'émission comprise entre 600 nm et 800 nm.

[0027] Ce dispositif comprend également un détecteur configuré pour détecter un rayonnement de fluorescence. Par exemple, le détecteur est une caméra CMOS ou CCD comprenant un capteur configuré pour détecter un rayonnement de fluorescence émis par au moins une portion de la zone d'intérêt, dans une plage de détection pouvant s'étendre sur (ou incluse dans) une bande de longueurs d'onde de détection s'étendant au moins entre 400 nm et 1000 nm. Plus particulièrement, le capteur est configuré pour détecter un rayonnement de fluorescence émis par au moins une portion

de la zone d'intérêt, dans une plage de détection s'étendant sur une bande de longueurs d'ondes comprise entre la longueur d'onde d'excitation et 1000 nm. Le capteur est également configuré pour générer au moins un signal de sortie dont l'intensité en fonction de la longueur d'onde du rayonnement de fluorescence est représentative de l'intensité du rayonnement de fluorescence détecté par le capteur.

[0028] Ce dispositif comprend aussi des moyens d'affichage pour afficher des images formées à partir du signal de sortie.

[0029] Ce dispositif comprend en outre des moyens de filtrage. Les moyens de filtrages sont configurés pour filtrer le rayonnement de fluorescence en amont du capteur.

Notamment, ils sont configurés pour pouvoir mettre en œuvre au moins deux modes opératoires différents, et pour générer à partir du signal de sortie au moins deux images, chacune respectivement à l'aide de l'un de ces modes opératoires de filtrage différents, la contribution respective à l'intensité du signal de sortie obtenue respectivement au niveau d'une première longueur d'onde et d'une deuxième longueur d'onde distinctes de la plage de détection, étant différente avec chacun de ces deux modes opératoires de filtrage. Par exemple, avec l'un des deux modes opératoires, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde est supérieure ou égale à celle obtenue au niveau de la première longueur d'onde, avec l'autre mode opératoire, inversement, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la première longueur d'onde est supérieure ou égale à celle obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde.

[0030] Ce dispositif comporte également éventuellement l'une et/ou l'autre des caractéristiques suivantes considérées chacune indépendamment l'une de l'autre ou en combinaison d'une ou plusieurs autres :

- les moyens de filtrage comprennent un filtre amovible ; ce filtre amovible est par exemple un filtre passe-bas ayant une longueur d'onde de coupure comprise entre 750 et 800 nm ; et

- le signal de sortie comprend le signal d'au moins deux canaux de couleur différents, ce dispositif comprenant des moyens de traitement du signal de sortie configurés pour réaliser des combinaisons linéaires des intensités obtenues sur les différents canaux de couleur.

[0031] Selon un autre aspect, l'invention concerne un programme d'ordinateur comprenant des instructions de code de programme pour l'exécution du procédé mentionné ci-dessus, lorsque ledit programme est exécuté sur un ordinateur.

Brève description des dessins

[0032] D'autres caractéristiques et avantages apparaîtront dans l'exposé détaillé de différents modes de réalisation de l'invention, l'exposé étant assorti d'exemples et de

références aux dessins joints.

- [0033] [Fig.1] est une vue schématique d'un exemple de mode de réalisation d'un dispositif d'imagerie selon l'invention ;
- [0034] [Fig.2] représente les caractéristiques de transmission d'un filtre passe-haut en fonction de la longueur d'onde, utilisé dans un exemple de mise en œuvre du procédé selon l'invention ;
- [0035] [Fig.3] est une représentation schématique d'un système de filtres utilisé dans un exemple de mise en œuvre du procédé selon l'invention ;
- [0036] [Fig.4] est une représentation normalisée des spectres d'émission de l'autofluorescence des glandes parathyroïdes et du vert d'indocyanine vu par la caméra filtrée pour une excitation à 680 nm (sans le filtre passe-bas amovible, mais avec d'autres filtres tel qu'un filtre de Bayer et un filtre passe haut) ;
- [0037] [Fig.5] représente les caractéristiques spectrales d'un exemple de capteur CMOS utilisé dans un exemple de mise en œuvre du procédé selon l'invention ;
- [0038] [Fig.6] représente une image d'une zone d'intérêt obtenue en positionnant un filtre passe-bas entre cette zone d'intérêt et le capteur du dispositif selon l'invention ; on y observe essentiellement l'autofluorescence d'une glande parathyroïde ;
- [0039] [Fig.7] représente une image équivalente à celle de la [Fig.6], mais obtenue sans le filtre passe bas amovible ; on y observe essentiellement la fluorescence du vert d'indocyanine.

Exposé détaillé des modes de réalisation

- [0040] Un exemple de mode de réalisation d'un dispositif 1 conforme à l'invention est représenté sur la [Fig.1]. Celui-ci comprend une source lumineuse d'excitation 2, un détecteur 3 muni d'un objectif 4 comprenant au moins une lentille optique. Il comprend également des moyens de filtrage 10.
- [0041] La source lumineuse d'excitation 2 est par exemple une source laser. Cette source laser émet un rayonnement d'excitation avec un maximum d'intensité correspondant à une longueur d'onde d'excitation comprise par exemple entre 600 nm et 800 nm. Plus particulièrement, la longueur d'onde d'excitation est à 680 nm.
- [0042] Le détecteur 3 est par exemple une caméra munie d'un capteur 5 CMOS ou CCD. Cette caméra est par exemple un modèle de type CMV 2000 commercialisé par XIMEA.
- [0043] Selon un premier mode de réalisation des moyens de filtrage 10, ceux-ci comprennent, par exemple, un filtre d'éclairage 11, un filtre de source lumineuse d'excitation 12, un filtre passe-haut 13 et un filtre passe-bas 14 avantageusement amovible. Les moyens de filtrage 10, comprennent éventuellement en outre, une matrice de filtres de couleurs 15 (par exemple une mosaïque de filtre de Bayer) placée devant le détecteur 3.

- [0044] Le filtre d'éclairage 11 est placé entre la zone d'intérêt I qui comprend les tissus fluorescents ou autofluorescents et le capteur 5. Le filtre d'éclairage 11 sert à filtrer une lumière blanche produite par des diodes électroluminescentes équipant le détecteur 3 et/ou l'éclairage opératoire (par exemple celui produit par un scialytique).
- [0045] Le filtre de source lumineuse d'excitation 12 est placé en aval de la source lumineuse d'excitation 2, entre celle-ci et la zone d'intérêt I. Par exemple, le filtre de source lumineuse d'excitation 12 est un filtre passe bande qui laisse passer le rayonnement d'excitation émis par la source lumineuse d'excitation 2. Le filtre de source lumineuse d'excitation 12 laisse essentiellement passer le rayonnement d'excitation par exemple sur plus ou moins 10 nm autour de la longueur d'onde d'excitation et bloque le rayonnement en dehors de cette plage.
- [0046] Le filtre passe-haut 13 est placé entre une zone qui comprend les tissus fluorescents ou autofluorescents de la zone d'intérêt I et le détecteur 3. Par exemple, le filtre passe-haut 13 est placé devant l'objectif 4. Le filtre passe-haut 13 a une longueur d'onde de coupure située au-dessus de la longueur d'onde d'excitation. Par exemple, ce filtre passe-haut 13 a une réponse spectrale telle que celle représentée sur la [Fig.2], avec une longueur d'onde de coupure comprise entre 700 et 750 nm. Dans cet exemple, le filtre passe-haut transmet plus de 80% de la lumière au moins jusqu'à 900 nm.
- [0047] Le filtre passe-bas 14 est amovible et peut être placé entre la zone qui comprend les tissus fluorescents ou autofluorescents et le détecteur. Par exemple, le filtre passe-bas 14 est placé devant l'objectif 4. Le filtre passe-bas 14 a une longueur d'onde de coupure située au-dessus de la longueur d'onde d'excitation (et au-dessus de la longueur d'onde de coupure du filtre passe-haut 13). Par exemple, ce filtre passe-bas 14 a une longueur d'onde de coupure comprise entre 750 et 800 nm. Par exemple, ce filtre passe-bas 14 a une longueur d'onde de coupure vers 775 nm.
- [0048] Le filtre passe-bas 14 peut être placé dans différentes configurations qui dépendent de la solution adoptée. Par exemple, selon une solution de type « escamotable » ou « shutter », le filtre passe-bas 14 est placé sur une roue à filtre ou un obturateur (avantageusement cet obturateur est intégré à la caméra) de manière à pouvoir être escamoté ou retiré, ou au contraire placé sur le chemin optique. Une autre solution peut être fournie par un filtre « ajustable », par exemple un filtre à cristaux liquides activable ou encore avec une longueur d'onde de coupure ajustable ou accordable comme c'est le cas par exemple des filtres VersaChrome Edge™, commercialisés par la société Semrock, qui permettent de déplacer la longueur d'onde de coupure entre 770 nm et 900 nm par exemple.
- [0049] Selon une autre solution, le filtre passe-bas 14 est placé sur ou dans une house stérile destinée à protéger la caméra et son objectif 4. Par exemple, il est possible d'utiliser des filtres très simples avec un pouvoir de coupure de 1.OD à 2.OD. De tels filtres

peuvent aisément être ajoutés à un dispositif de détection de la fluorescence déjà existant. Ils servent juste à significativement réduire une partie du signal. Ils peuvent être réalisés à partir de filtres très bas coûts ou de films plastiques vendus en grande largeur pour protéger du soleil.

- [0050] Par exemple, la housse stérile destinée à protéger la caméra et son objectif 4 est fournie avec un ou des filtres stériles de ce type qui peuvent être disposés sur la face avant de la housse. La fixation d'un filtre sur la housse peut se faire à l'aide d'une encoche, d'une bande autocollante, d'une bande de type Velcro®, d'une attache magnétique intégrée dans la housse, etc. Ainsi, pendant la chirurgie et suivant la phase d'avancement de celle-ci, le chirurgien peut mettre ou enlever un filtre avant d'utiliser la caméra.
- [0051] La [Fig.3] illustre de manière schématique un exemple de filtrage en fonction de la longueur d'onde, par les différents filtres des moyens de filtrage 10 décrits précédemment.
- [0052] Les moyens de filtrage 10 sont adaptés pour pouvoir occuper au moins deux configurations différentes. Selon une première configuration, le filtre passe-bas 14 est placé entre la zone d'intérêt I et le détecteur 3. Selon une deuxième configuration, le filtre passe-bas 14 est escamoté.
- [0053] La [Fig.4] montre les spectres d'émission correspondant respectivement à l'autofluorescence des glandes parathyroïdes et à la fluorescence du vert d'indocyanine lorsque la source lumineuse d'excitation a une longueur d'onde d'excitation à 680 nm.
- [0054] Lorsqu'un filtre passe-bas 14 est utilisé dans sa première configuration, avec une longueur d'onde de coupure inférieure à 800 nm (par exemple à 775 nm), le détecteur 3 peut détecter 60% du signal d'autofluorescence et 10% du signal du vert d'indocyanine. Donc avec un filtre passe-bas 14 de ce type, le rayonnement détecté correspond essentiellement au signal d'autofluorescence des glandes parathyroïdes. Comme illustré par la [Fig.6], l'image alors générée afin d'être affichée sur les moyens d'affichage 16 montre essentiellement l'autofluorescence d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes.
- [0055] Pour diminuer encore la contribution du vert d'indocyanine, il faudrait utiliser une longueur d'onde de coupure plus basse pour le filtre passe-bas 14, mais ceci serait au détriment de la qualité du signal d'autofluorescence mesuré. En effet, le détecteur 3 détecterait moins de signal de la fluorescence du vert d'indocyanine, mais aussi moins de signal d'autofluorescence car la détection se fera sur une largeur de bande plus étroite dans laquelle l'intensité mesurée du signal d'autofluorescence est faible, voire très faible.
- [0056] Par contre, si le filtre passe-bas 14 est dans sa deuxième configuration (escamoté), et que le vert d'indocyanine n'a pas encore été injecté, les glandes parathyroïdes sont très

visibles. En effet, les glandes parathyroïdes sont alors détectées sur une très grande partie de leur spectre d'émission, de 700 nm à 900 nm. En outre, avec une longueur d'onde d'excitation vers 650-680 nm, l'intensité de l'autofluorescence est plus importante qu'avec une longueur d'onde d'excitation située entre 700 et 800 nm, les glandes parathyroïdes sont donc encore plus visibles qu'avec un dispositif de l'art antérieur utilisant une longueur d'onde d'excitation entre 750 nm et 800 nm par exemple.

- [0057] Le signal d'autofluorescence des glandes parathyroïdes peut encore être observé pendant que le vert d'indocyanine a peu diffusé. Mais, lorsque la perfusion du vert d'indocyanine est complète, le détecteur 3 détecte à la fois le signal d'autofluorescence et le signal de fluorescence du vert d'indocyanine, mais comme ce dernier est plus intense, le signal des glandes parathyroïdes est masqué (voir [Fig.7]).
- [0058] En outre, en positionnant, entre la zone d'intérêt I et le détecteur 3 (première configuration), un filtre passe-bas 14 qui a une longueur d'onde de coupure entre 700 et 900 nm, il est possible d'ajuster le rapport des signaux respectifs de l'autofluorescence et de la fluorescence du vert d'indocyanine pour produire une image hybride (éventuellement avec un niveau de fluorescence similaire ou identique pour chacun des signaux).
- [0059] On peut obtenir potentiellement au moins quatre types d'images avec le dispositif 1 décrit ci-dessus.
- 1) une image sur une plage de longueur d'ondes basses (en dessous de la coupure du filtre passe-bas 14) avec le filtre passe-bas placé entre la zone d'intérêt I et le détecteur 3 (première configuration),
- [0060] 2) une image sur une plage de détection comprise entre 700 et 1000 nm, sans le filtre passe-bas 14 (deuxième configuration),
- 3) une image sur une plage de longueur d'ondes hautes, en remplaçant le filtre passe-bas 14 par un filtre passe haut,
 - 4) une image combinée si le filtre passe bas 14 a une longueur d'onde de coupure entre 780 et 800 nm.
- [0061] Selon un deuxième mode de réalisation des moyens de filtrage 10, ceux-ci comprennent par exemple un filtre d'éclairage 11, un filtre de source lumineuse d'excitation 12 et un filtre passe-haut 13 tels que ceux décrits ci-dessus en relation avec le premier mode de réalisation des moyens de filtrage 10.
- [0062] Selon ce deuxième exemple, les moyens de filtrage 10 comprennent une matrice de filtres de couleurs 15 (par exemple une mosaïque de filtre de Bayer) placée devant le détecteur 3.
- [0063] Ainsi, les moyens de filtrage 10 sont configurés pour recueillir des signaux dans des plages de longueur d'onde différentes en fonction du ou des canaux de couleurs utilisés

pour le traitement des images de fluorescence.

[0064] En effet, comme représenté sur la [Fig.5], la réponse spectrale du détecteur 3 muni de la matrice de filtres de couleurs 15 peut différer selon les couleurs. Donc en utilisant une matrice de filtres de couleurs 15 appropriée, telle que celle donnant la réponse spectrale illustrée par la [Fig.5], il est possible d'opérer un filtrage numérique en considérant certains canaux et/ou les combinant. Par exemple, en traitant avec des moyens de traitement du signal appropriés, les signaux obtenus à partir des canaux rouge et bleu, il est possible de détecter, mesurer et visualiser à la fois le signal d'autofluorescence et le signal de fluorescence. En traitant, les signaux obtenus à partir du canal bleu, il est possible de détecter, mesurer et visualiser essentiellement le signal de fluorescence. En soustrayant l'intensité du signal obtenu sur le canal bleu de celle du signal obtenu sur le canal rouge, il est possible de détecter, mesurer et visualiser essentiellement le signal d'autofluorescence. D'autres combinaisons sont possibles. En ajoutant à l'intensité du signal obtenu sur le canal rouge, deux fois l'intensité du signal obtenu sur le canal vert et en retranchant trois fois l'intensité du signal obtenu sur le canal bleu, il est possible de détecter, mesurer et visualiser essentiellement le signal d'autofluorescence.

[0065] D'autres matrices de filtres de couleurs 15 qu'une mosaïque de filtre de Bayer peuvent éventuellement être utilisées. Par exemple, pour favoriser la détection sur une ou plusieurs autres plages de longueurs d'onde, on pourra utiliser un filtre CYGM (cyan, jaune, vert, magenta), un filtre RGBE (rouge, vert, bleu, émeraude), un filtre CMJN (cyan, magenta, jaune et blanc), un filtre RVBW (rouge, vert, bleu, blanc), etc. De même, plutôt qu'une mosaïque de filtres, on peut utiliser trois capteurs distincts (par exemple, trois capteurs CCD distincts) ou encore des filtres superposés comme dans un capteur Foveon X3, etc. Cette liste d'exemple de filtres et de capteurs n'est pas exhaustive. Dans tous, les cas, ils peuvent être utilisés pour sélectionner un ou plusieurs canaux et/ou obtenir diverses combinaisons des signaux obtenus sur différents canaux.

[0066] Il est aussi possible de combiner l'utilisation d'un filtre amovible (passe-bas et/ou passe-haut) avec des matrices de filtres.

Revendications

[Revendication 1]

Procédé d'imagerie de fluorescence pour applications chirurgicales comprenant :

- une opération d'excitation d'au moins une première et une deuxième substances fluorescentes situées dans une zone d'intérêt (I), avec au moins un rayonnement d'excitation ayant un maximum d'intensité défini par une longueur d'onde d'excitation, cette longueur d'onde d'excitation étant comprise entre 600 nm et 800 nm, la première substance ayant un spectre d'émission de fluorescence avec un premier maximum d'intensité à une première longueur d'onde et la deuxième substance ayant un spectre d'émission de fluorescence avec un deuxième maximum d'intensité à une deuxième longueur d'onde, les première et deuxième longueurs d'onde étant distinctes,
 - une opération de filtrage d'au moins une partie du rayonnement de fluorescence émis en réponse au rayonnement d'excitation,
 - une opération de détection, à l'aide d'un capteur (5), d'au moins une partie du rayonnement de fluorescence filtré, cette opération de détection étant réalisée dans une plage de détection elle-même comprise dans une gamme de longueurs d'ondes comprise entre 410 nm et 1000 nm,
 - une opération consistant à générer, à partir du rayonnement détecté par le capteur (5), au moins un signal de sortie dont l'intensité est représentative de l'intensité du rayonnement de fluorescence détecté par le capteur (5),
 - une opération d'affichage d'images formées à partir du signal de sortie,
- caractérisé par le fait que l'opération de filtrage est réalisée selon au moins deux modes opératoires différents, de manière à générer à partir du signal de sortie au moins deux images chacune respectivement à l'aide de l'un de ces modes opératoires différents, la contribution respective à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau des première et deuxième longueurs d'onde étant différente avec chacun de ces deux modes opératoires.

[Revendication 2]

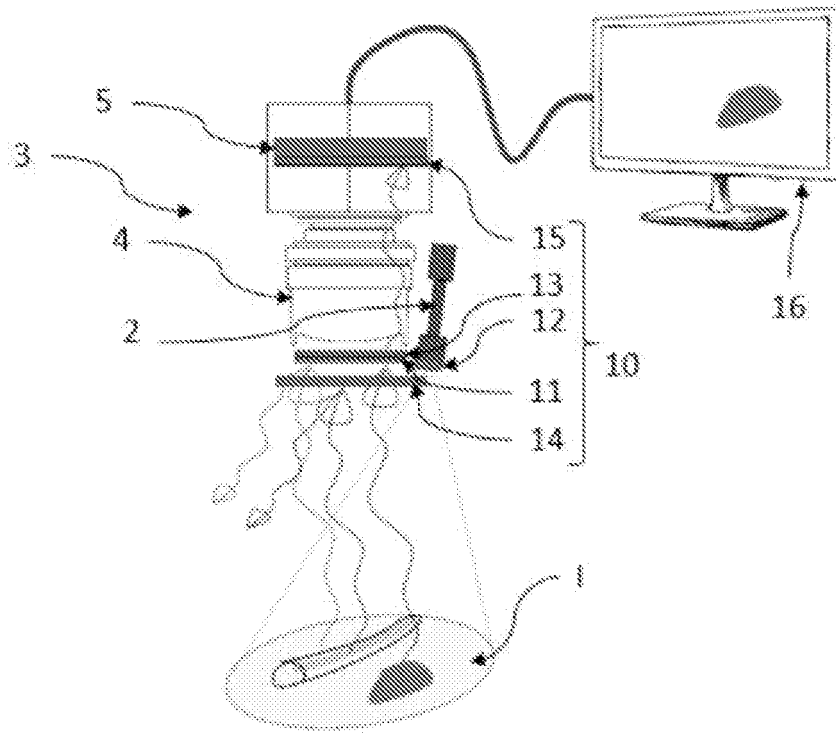
Procédé selon la revendication 1, dans lequel avec l'un des deux modes opératoires, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde est supérieure ou égale à celle obtenue au niveau de la première longueur d'onde, et avec l'autre mode

- opérateur, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la première longueur d'onde est supérieure ou égale à celle obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde.
- [Revendication 3] Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel, pour la longueur d'onde d'excitation utilisée pour éclairer la zone d'intérêt, le rendement de fluorescence de la première substance est supérieur au rendement de fluorescence de la deuxième substance
- [Revendication 4] Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le maximum du spectre de fluorescence de la première substance a une longueur d'onde supérieure à celle du maximum du spectre de fluorescence de la deuxième substance, avec la longueur d'onde d'excitation utilisée pour éclairer la zone d'intérêt.
- [Revendication 5] Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'opération d'excitation est réalisée avec une seule longueur d'onde d'excitation.
- [Revendication 6] Procédé selon la revendication 5, dans lequel la longueur d'onde d'excitation est choisie de manière à favoriser la fonction de réémission de la fluorescence par la deuxième substance par rapport à celle de la première substance.
- [Revendication 7] Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'opération consistant à générer au moins deux images à partir du signal de sortie comprend au moins un traitement optique ou numérique différent pour chacune de ces deux images.
- [Revendication 8] Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le traitement optique de l'une desdites au moins deux images comprend la mise en place d'un filtre amovible (14) entre la zone d'intérêt (I) et le capteur (5), tandis que le traitement optique de l'autre desdites au moins deux images comprend le retrait du filtre amovible (14) du chemin optique entre la zone d'intérêt (I) et le capteur (5).
- [Revendication 9] Procédé selon la revendication 7, dans lequel le traitement numérique comprend une opération consistant à utiliser les signaux respectivement obtenus sur des canaux de couleurs différents pour générer chacune desdites au moins deux images.
- [Revendication 10] Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel lesdites au moins deux substances fluorescentes sont respectivement le vert d'indocyanine et la substance responsable de l'autofluorescence des glandes parathyroïdes.
- [Revendication 11] Procédé selon la revendication 10, dans lequel le rayonnement

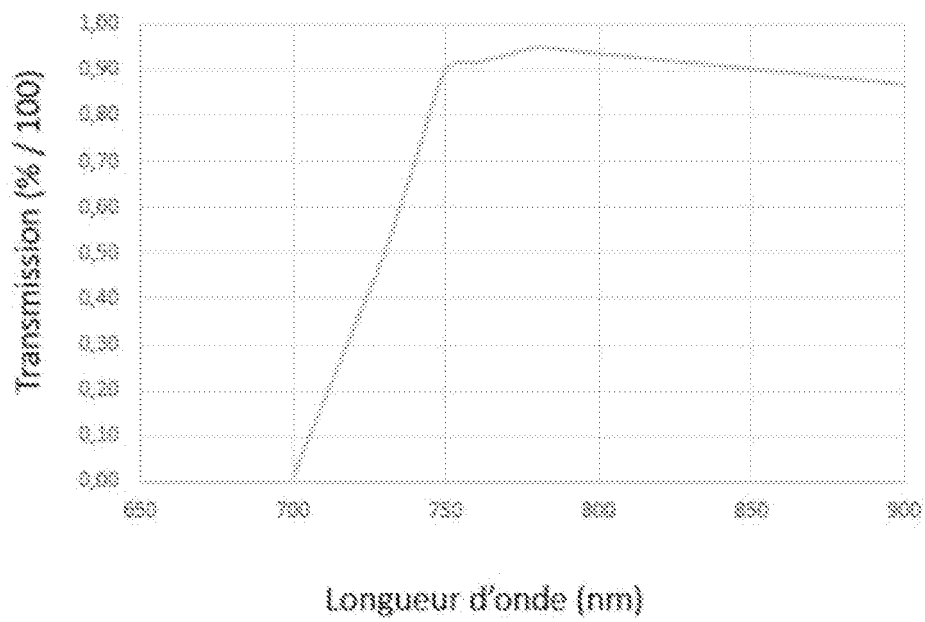
- d'excitation a un maximum d'intensité entre 600 et 720 nm.
- [Revendication 12] Procédé selon la revendication 11, dans lequel le rayonnement d'excitation a un maximum d'intensité à 680 nm.
- [Revendication 13] Dispositif (1) d'imagerie de fluorescence pour applications chirurgicales comprenant :
- une source lumineuse d'excitation (2) configurée pour émettre au moins un rayonnement d'excitation, sur une zone d'intérêt (I), avec un maximum d'intensité défini par une longueur d'onde d'excitation, cette longueur d'onde d'excitation étant comprise dans une gamme de longueurs d'onde d'émission comprise entre 600 nm et 800 nm, ,
 - un capteur (5) configuré pour détecter un rayonnement de fluorescence émis par au moins une portion de la zone d'intérêt (I), dans une plage de détection s'étendant sur une bande de longueurs d'ondes comprise entre la longueur d'onde d'excitation et 1000 nm, et générer au moins un signal de sortie dont l'intensité en fonction de la longueur d'onde du rayonnement de fluorescence est représentative de l'intensité du rayonnement de fluorescence détecté par le capteur (5),
 - des moyens de filtrage (10) configurés pour filtrer le rayonnement de fluorescence en amont du capteur (5),
 - des moyens d'affichage (16) pour afficher des images formées à partir du signal de sortie,
- caractérisé par le fait que les moyens de filtrages (10) sont en outre configurés pour pouvoir mettre en œuvre au moins deux modes opératoires différents, et pour générer à partir du signal de sortie au moins deux images, chacune respectivement à l'aide de l'un de ces modes opératoires de filtrage différents, la contribution respective à l'intensité du signal de sortie obtenue respectivement au niveau d'une première longueur d'onde et d'une deuxième longueur d'onde distinctes de la plage de détection, étant différente avec chacun de ces deux modes opératoires de filtrage.
- [Revendication 14] Dispositif (1) selon la revendication 13, dans lequel les moyens de filtrage sont configurés pour qu'avec l'un des deux modes opératoires, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde soit supérieure à celle obtenue au niveau de la première longueur d'onde, et avec l'autre mode opératoire, inversement, la contribution à l'intensité du signal de sortie obtenue au niveau de la première longueur d'onde soit supérieure à celle obtenue au niveau de la deuxième longueur d'onde.

- [Revendication 15] Dispositif (1) selon la revendication 14, dans lequel les moyens de filtrage (10) comprennent un filtre (14) amovible.
- [Revendication 16] Dispositif (1) selon la revendication 15, dans lequel le filtre (14) amovible est un filtre passe-bas ayant une longueur d'onde de coupure comprise entre 750 et 800 nm.
- [Revendication 17] Dispositif (1) selon la revendication 14, dans lequel le signal de sortie comprend le signal d'au moins deux canaux de couleur différents, ce dispositif comprenant des moyens de traitement du signal de sortie configurés pour réaliser des combinaisons linéaires des intensités obtenues sur les différents canaux de couleur.
- [Revendication 18] Programme d'ordinateur comprenant des instructions de code de programme pour l'exécution du procédé selon l'une des revendications 1 à 12, lorsque ledit programme est exécuté sur un ordinateur.

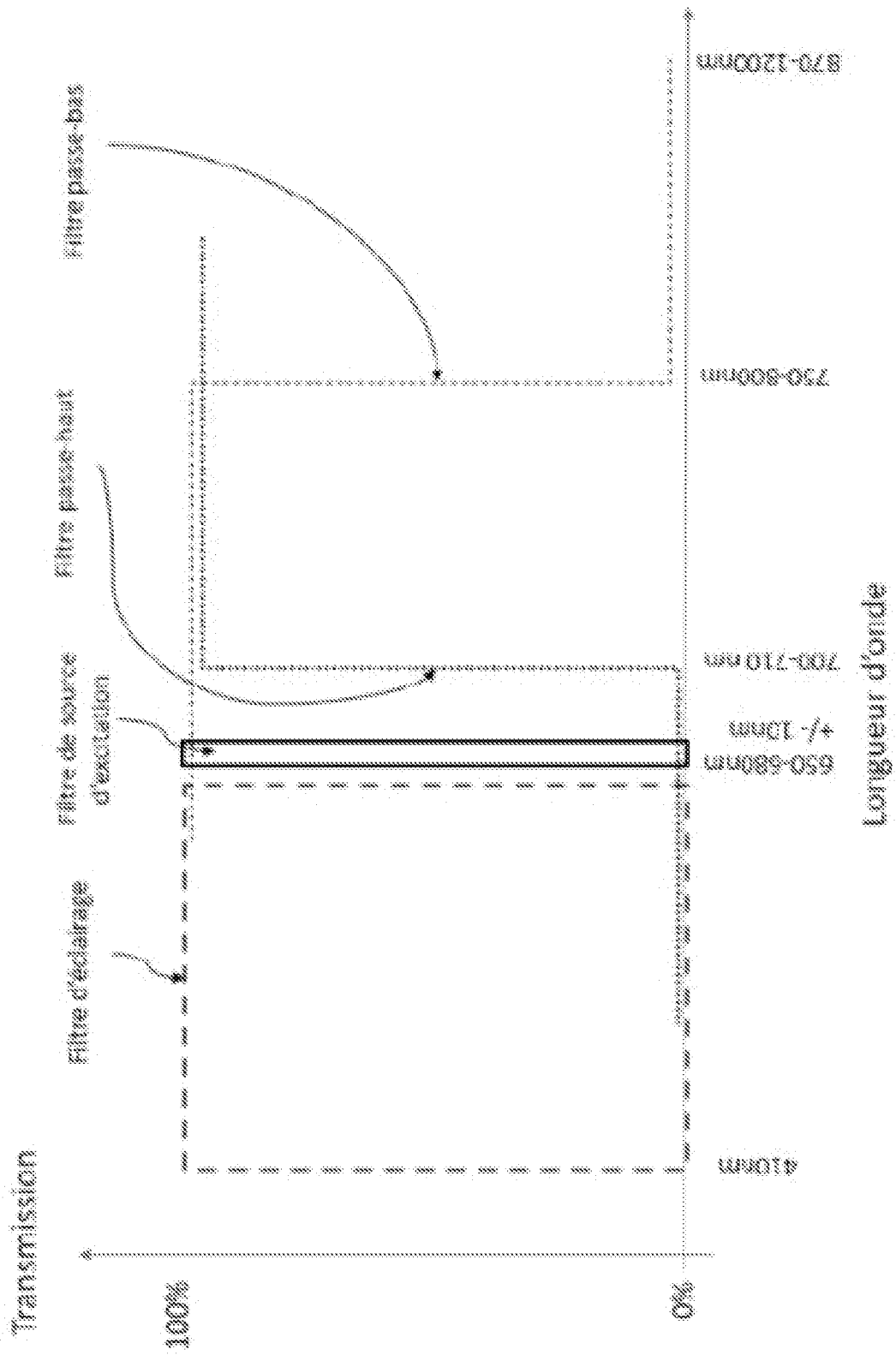
[Fig. 1]



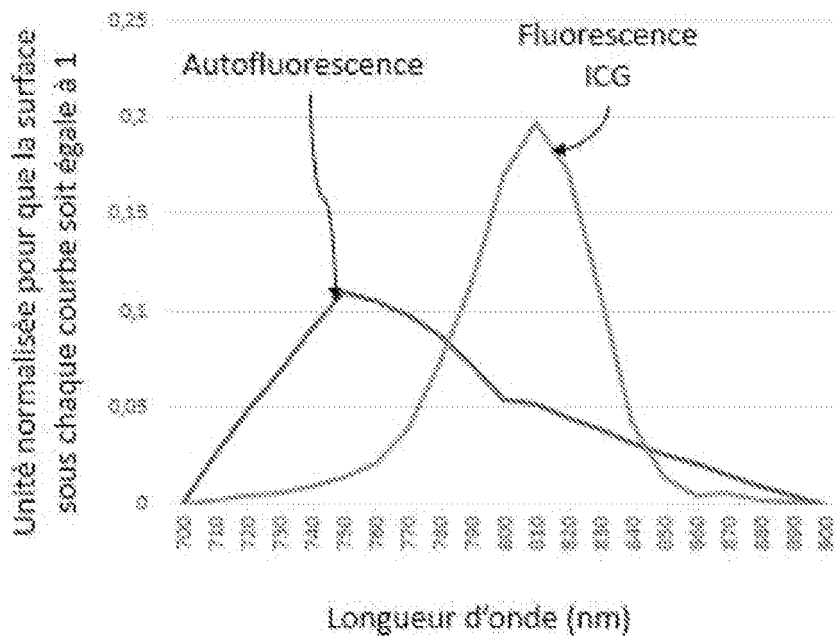
[Fig. 2]



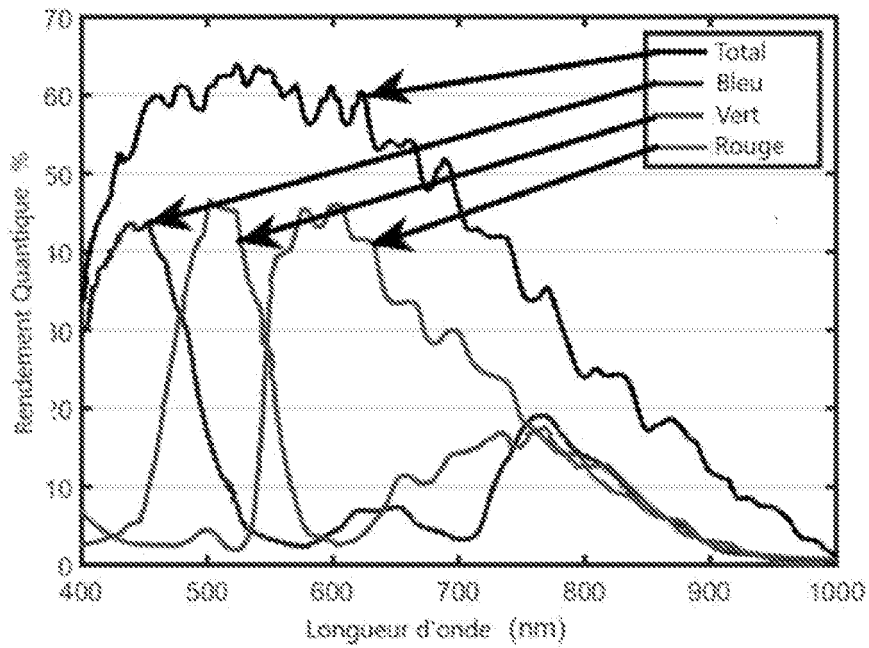
[Fig. 3]



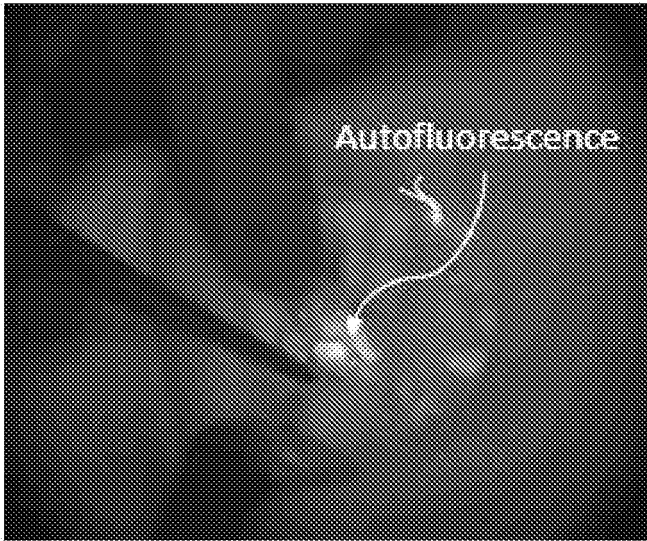
[Fig. 4]



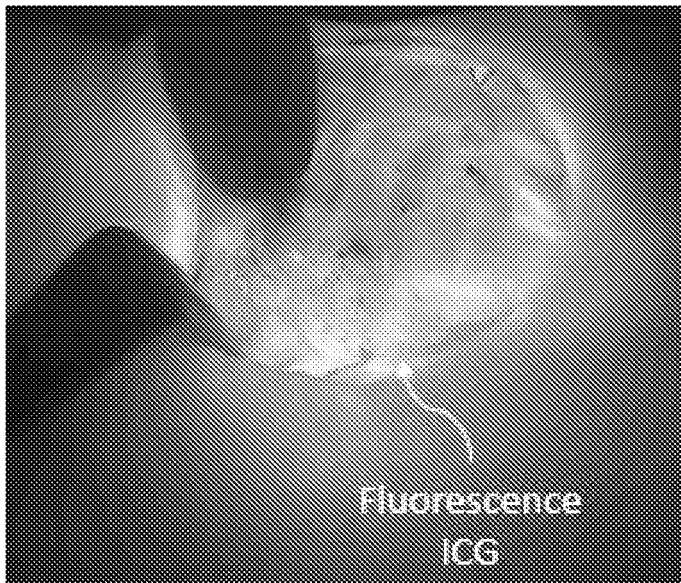
[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 907664
FR 2204792

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	EP 1 239 771 A1 (XILLIX TECHNOLOGIES CORP [CA]) 18 septembre 2002 (2002-09-18) * figure 4 * * alinéas [0011], [0014], [0017] - [0018], [0028], [0029], [0034], [0035] *	1-18	A61B5/00
A	CN 110 464 309 A (UNIV SHENZHEN) 19 novembre 2019 (2019-11-19) * alinéa [0100] *	8,15	
A	US 2014/276008 A1 (STEINBACH PAUL [US] ET AL) 18 septembre 2014 (2014-09-18) * alinéas [0121] - [0123] *	9,17	
A	WO 2021/173758 A2 (UNIV VANDERBILT [US]) 2 septembre 2021 (2021-09-02) * page 13, ligne 23 - page 14, ligne 1 *	10	
A	CN 110 558 938 A (JINAN XIANWEI INTELLIGENT TECH CO LTD) 13 décembre 2019 (2019-12-13) * alinéas [0121] - [0129] *	11,12	
A	TABEI ISAO ET AL: "Determination of the Optimum Excitation Wavelength for the Parathyroid Gland Using a Near-Infrared Camera", FRONTIERS IN SURGERY, vol. 7, 21 janvier 2021 (2021-01-21), XP093004026, DOI: 10.3389/fsurg.2020.619859 * figure 2 *	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 décembre 2022		Albrecht, Ronald	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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		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	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2204792 FA 907664**

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 **05-12-2022**
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
EP 1239771	A1	18-09-2002	AU 2266101 A	03-07-2001
			DE 60014702 T2	02-02-2006
			EP 1239771 A1	18-09-2002
			JP 4727886 B2	20-07-2011
			JP 2004504072 A	12-02-2004
			WO 0145557 A1	28-06-2001

CN 110464309	A	19-11-2019	AUCUN	

US 2014276008	A1	18-09-2014	US 2014276008 A1	18-09-2014
			US 2019175021 A1	13-06-2019

WO 2021173758	A2	02-09-2021	AUCUN	

CN 110558938	A	13-12-2019	CN 110558938 A	13-12-2019
			WO 2020199605 A1	08-10-2020
