

Sonde optique médicale; du laboratoire au bloc opératoire

Patrick Orsini ing., M.Sc. A

2021

OPT^{TECH}

ÉQUIPE OPTECH

Patrick Orsini ing., M.Sc.A.

Jacques Bismuth Ph.D.

Marie-Maude de Denus-Baillargeon Ph.D.

Alexandre Wetter ing.

Isabelle Dicaire Ph.D.

Philippe McKoy

Keven Savard

Maroun Massabki M.Sc.A.

OPTECH

ÉQUIPE POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

François Daoust ing., M.Sc.A.

Israel Veilleux ing., M.Sc.

Frédéric Leblond ing., Ph.D.



Contenu

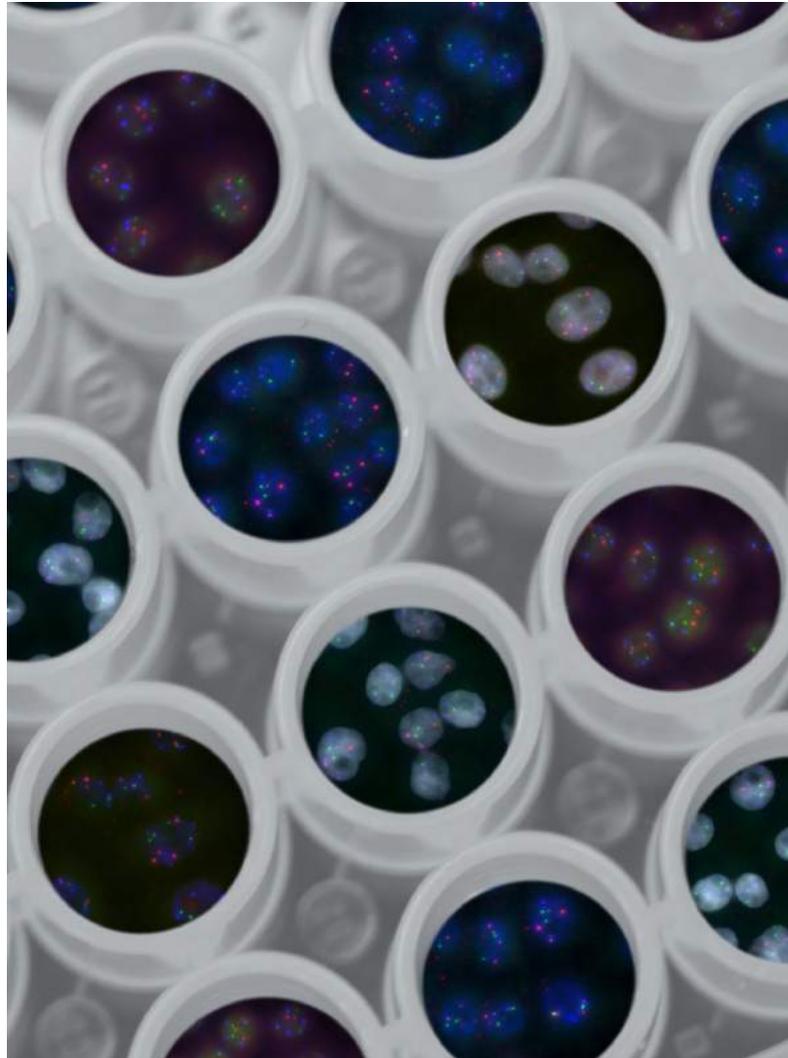
Objectifs	3
01.Conception	4
02.Prototypage	8
03.Résultats et performances	15
04.Perspectives et suites au projet	19
Publications	22
Remerciements	23

Objectifs

L'objectif de ce projet réside en la conception d'un outil de caractérisation *in-vivo* des marges de tissus cancéreux pour guider la chirurgie au cerveau. (Leblond, 2018). L'outil chirurgical combine plusieurs expertises telles que l'optique, l'optomécanique, la spectroscopie Raman, l'imagerie médicale et l'intelligence artificielle (IA) qui sont des axes et expertises combinées des différents partenaires internationaux ayant participé au projet.

Le centre de recherche belge Multitel, spécialisé en conception et fabrication de laser tout-fibre, travail au développement d'une source laser monomode à deux longueurs d'onde pour éliminer les effets de la fluorescence, facteur limitant dans la détection Raman. (Jean-Bernard Lecourt, 2019)

Une étude est prévue pour l'utilisation de jets photoniques, spécialité du Pr. Sylvain Lecler de l'Université de Strasbourg (Sylvain Lecler, 2019), quant à leur utilisation pour valider leur impact sur l'injection du signal laser d'excitation Raman.



01

Conception

Conception

Les premiers prototypes de cette technique d'imagerie ont été développés initialement dans les laboratoires de Polytechnique Montréal et du Centre de recherche du CHUM (CRCHUM) par l'équipe du Pr. Leblond (St-Arnaud K, 2018). L'instrument permettait une imagerie de 3,5 x 4 mm avec une projection laser uniforme sur la surface à analyser.

Ce système guide l'utilisateur avec un mode d'imagerie dans le visible afin de cibler la région à interroger. Ensuite, une image Raman est acquise permettant d'obtenir le profil moléculaire servant à discriminer le tissu cancéreux du tissu sain. Cette combinaison d'images permet au chirurgien d'identifier et localiser les structures cancéreuses ou pathogènes lors d'interventions chirurgicales.

Le mandat et la contribution d'Optech à ce projet consiste à concevoir un nouveau système d'imagerie dans le but d'augmenter notamment le champ de vue (FoV) jusqu'à 10 x 10 mm. Cette version du système doit aussi permettre d'amener le dispositif en étude clinique in-vivo sur un patient en mode intra-opératoire.

Le principal défi de cette augmentation de champs de vue réside dans la puissance laser disponible en lien avec le temps de scan de la technique Raman. Une autre particularité du système est le fait que l'injection laser s'effectue avec un balayage de ligne (linescan) permettant d'augmenter la densité de puissance sur les tissus biologiques, mais aussi différents modes d'analyse Raman.

Design

L'instrument est composé de trois sous-systèmes distincts avec pour chacun, des requis optiques différents. Les liens optiques entre les différents sous-systèmes sont assurés par des bundles de fibres optiques imageants.

La Figure 1 ci-dessous illustre les principaux constituants du système soient : (a) la sonde, (b) la branche d'injection et (c) la branche de collection. (L'image est tirée de *Daoust, F. et al. 2021.*)

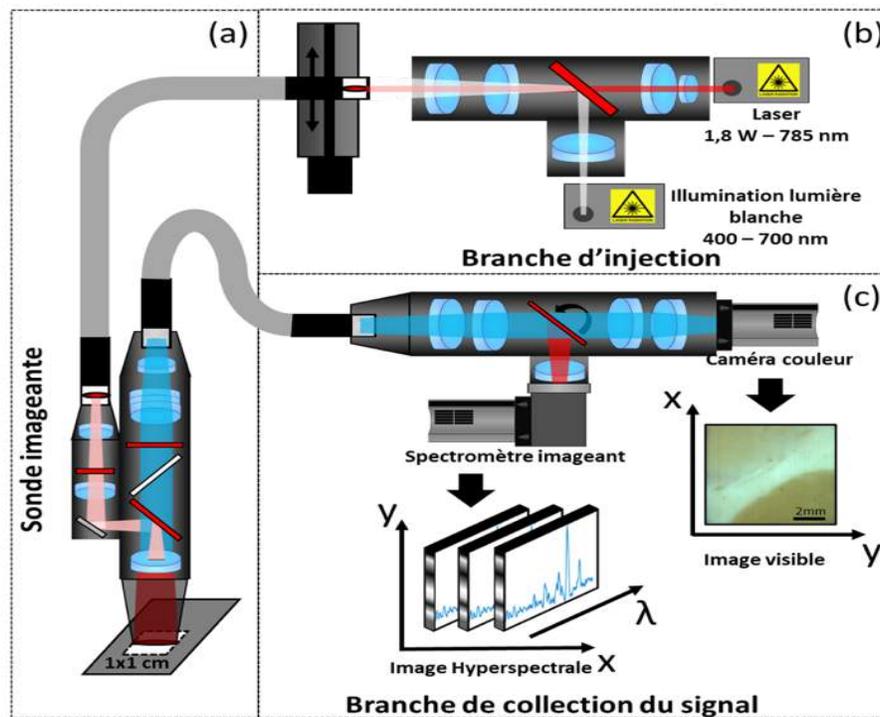


Figure 1 : schéma du système optique

(a) La sonde imageante

Seule composante du système en contact avec le patient, elle permet d'acheminer le signal optique d'illumination jusqu'aux tissus biologiques de la zone d'intérêt et de recueillir le signal réfléchi à l'aide de « bundle » de fibres imageant. Cette stratégie d'utilisation de bundles imageants permet notamment aux autres sous-systèmes (électronique, pièces mobiles, etc) d'être localisés hors de la zone stérile.

Elle doit pouvoir être utilisée par le chirurgien durant l'intervention et se tenir dans une main (handheld) lors de la prise de mesure

(b) Branche d'injection

Les éléments optiques de cette branche permettent de combiner et d'injecter les deux sources du système : l'infrarouge pour le volet Raman (laser 785 nm) et le visible (410 – 700 nm) pour l'imagerie conventionnelle.

Les différentes optiques utilisées ici permettent de convertir la sortie du laser 785 nm (fibre optique circulaire) en une ligne laser uniforme. Le balayage (linescan) de cette ligne sur le bundle imageant est assuré par un moteur de translation linéaire.

L'éclairage dans le visible doit être en revanche uniforme spatialement sur l'ensemble du bundle de fibre afin de permettre la collection d'une image uniformément éclairée tout en utilisant des optiques communes avec celles du laser 785 nm.

(c) Branche de collection du signal

La détection du signal Raman se fait sur un spectromètre (plage spectrale de 800 – 940 nm) utilisant un capteur CCD 2D refroidit à -70 °C où un axe supporte des données spectrales (en cm^{-1}) et l'autre axe du capteur correspondant à une dimension spatiale (ligne). Afin d'obtenir la seconde dimension spatiale de l'image Raman, un miroir dichroïque, montée sur un balayeur galvanométrique, balaie la surface physique à analyser. Le balayage du miroir dichroïque est synchronisé avec le balayage de la ligne laser de la branche d'injection (b) pour obtenir l'image hyperspectrale Raman.

De cette façon, chacun des pixels composant l'image Raman contient l'information spectrale permettant la classification des tissus biologiques.

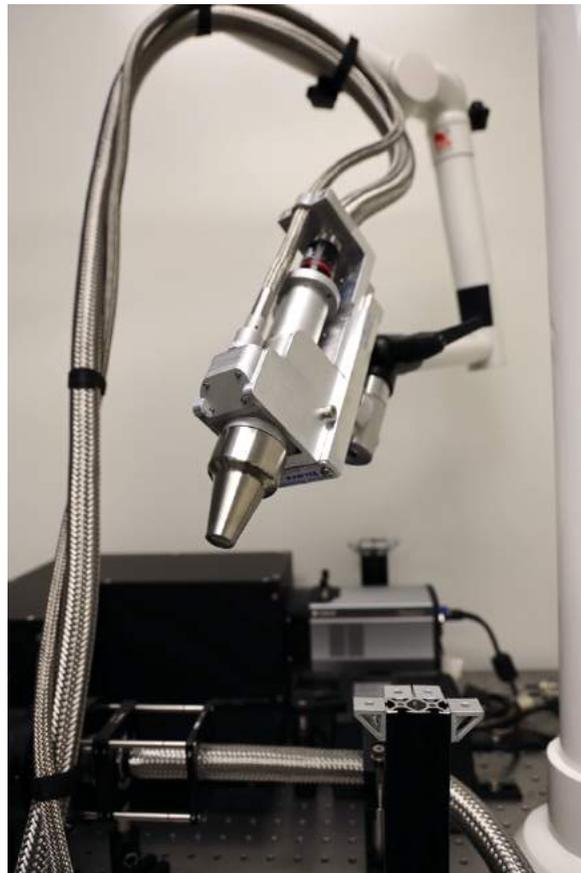
02

Prototypage

Prototypage

La conception et réalisation de l'optomécanique s'est effectuée à la suite de la conception et sélection des optiques. Le prototype ainsi réalisé a été soumis à différents tests de fonctionnalité validant les éléments de conception et requis initiaux.

Les outils CAD tels que OpticsStudio® de Zemax et SolidWorks® ont été utilisés pour les conceptions optiques et mécaniques respectivement.



La sonde

Lors de la conception optique et les simulations OpticsStudio®, nous avons fait la conception de lentilles asphériques « custom » afin de permettre la compensation notamment des effets importants de dispersion chromatique. Ces effets sont particulièrement importants en raison de la bande étendue de longueur d'onde utilisée pour l'imagerie visible (410-700 nm), mais aussi Raman avec l'excitation à 785 nm (laser) et la collection entre 800 et 940 nm.

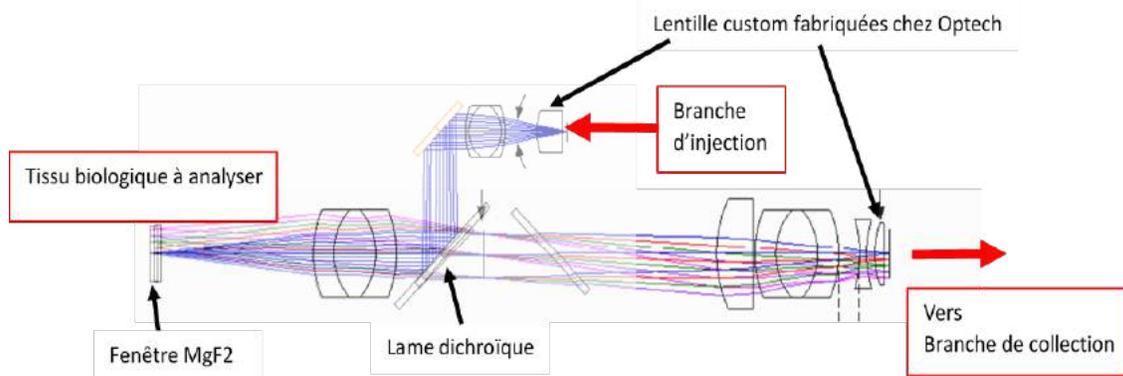


Figure 2 : conception et simulation optique de la sonde (OpticStudio ®) en optique séquentielle. Superposition lignes d'injection et de collection

Les lentilles customs ont été fabriqués chez Optech à l'aide de notre Tour à Tête Diamantée (diamond turning) qui nous permet une fabrication à l'interne de composants optiques dans différents matériaux.

L'optomécanique de la sonde a été conçu sur mesure pour l'application. Les méthodes d'assemblage et d'alignement de précision des éléments optiques internes ont été développés afin d'assurer les performances optiques prédites par les calculs.

Comme la sonde est utilisée dans la zone stérile du bloc opératoire, elle doit pouvoir être stérilisée par les moyens en vigueur: nettoyage chimique et/ou autoclave. Il est aussi prévu de pouvoir utiliser un drap stérile chirurgical (Figure 4) déroulant afin de limiter le besoin de stérilisation à la pièce en contact avec le patient, soit le nez de la sonde.

Les autres systèmes (injection sur Figure 6 et collection sur Figure 8) ont été conçu pour être intégrés sur un chariot dans la salle d'opération à une certaine distance de la zone stérile (voir Figure 9).

Sur l'image suivante nous avons représenté la conception optique du système d'injection dans le bundle de fibre pour le laser 785nm (tracé de rayon en vert) et la lumière visible (tracé de rayons en bleu). La conception a été réalisée à l'aide du module non-séquentiel du logiciel OpticsStudio® pour la sélection et positionnement précis des lentilles.

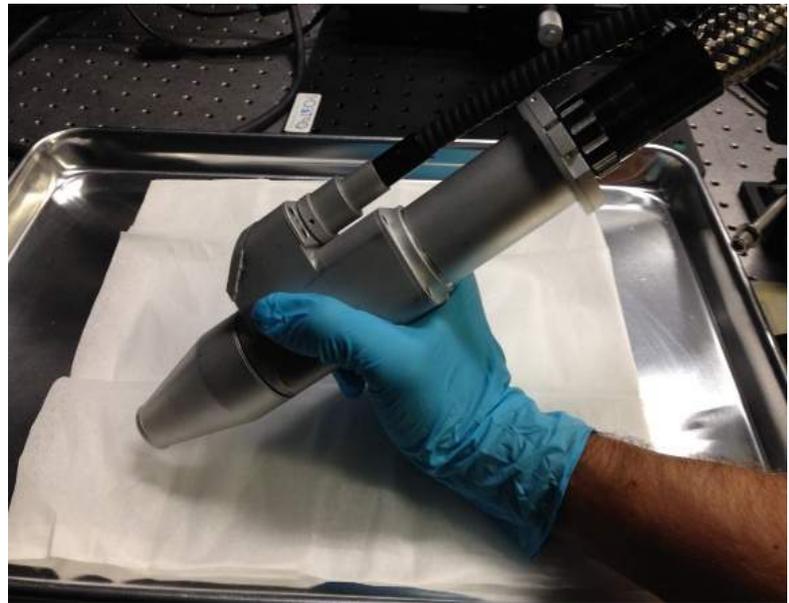


Figure 3 : Sonde Raman imageante assemblée



Figure 4 : Drap stérile enveloppant la sonde et les bundles imageants

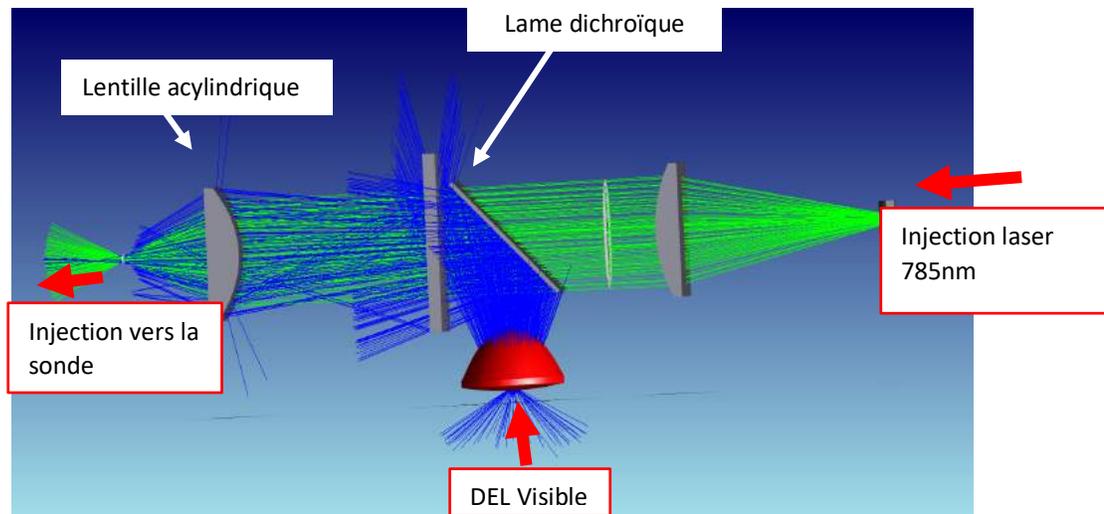


Figure 5 : Conception et simulation optique en optique non-séquentielle (OpticsStudio®)

Les lentilles cylindriques ont été sélectionnées et positionnées afin de convertir la sortie laser provenant d'une fibre optique multimode $400\mu\text{m} - 0,22\text{NA}$ pour projeter une ligne mince et uniforme sur le bundle d'injection.

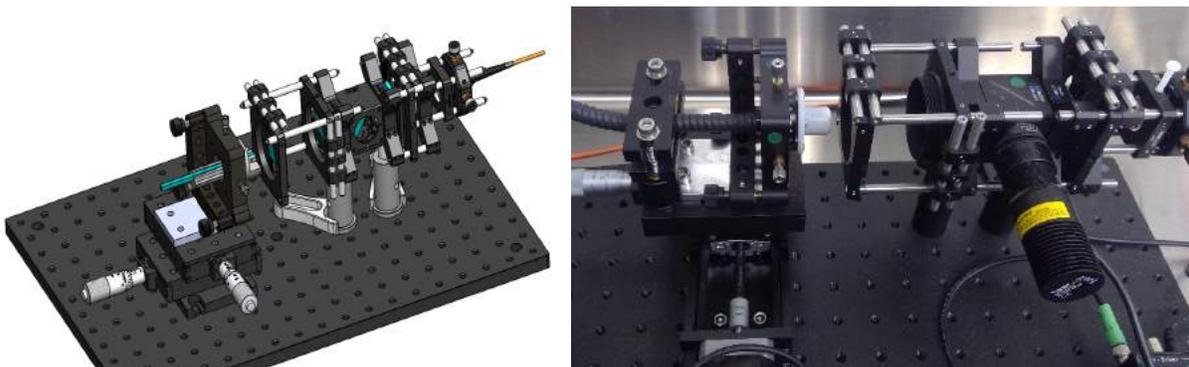


Figure 6 : conception optomécanique et réalisation du système d'injection

Les mêmes étapes de conception optique d'imagerie ont été faites du côté de la collection du signal Raman et imagerie visible. Une optimisation du système permet de notamment maximiser le signal Raman sur la fente du spectromètre tout en maintenant une qualité d'image.

La difficulté ici résidant principalement sur la compensation des aberrations chromatiques étant donné la très large bande de longueur d'onde utilisée : 410 à 940 nm.

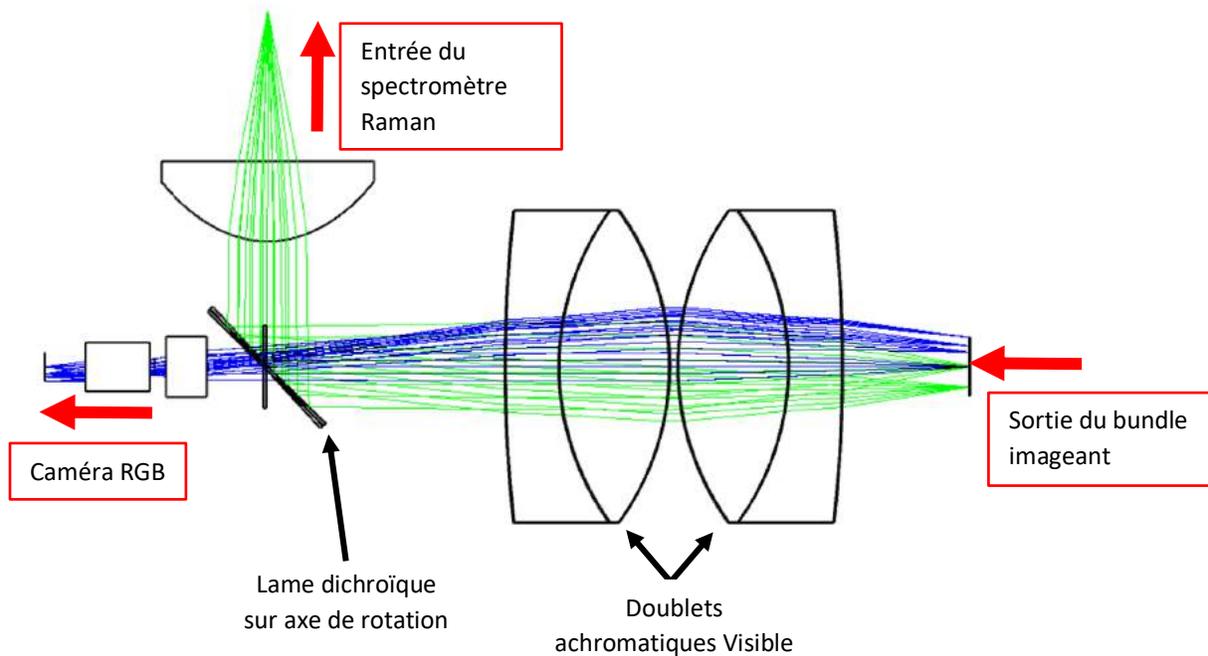


Figure 7 : Conception et simulation de l'optique de collection mode séquentiel (OpticsStudio®)

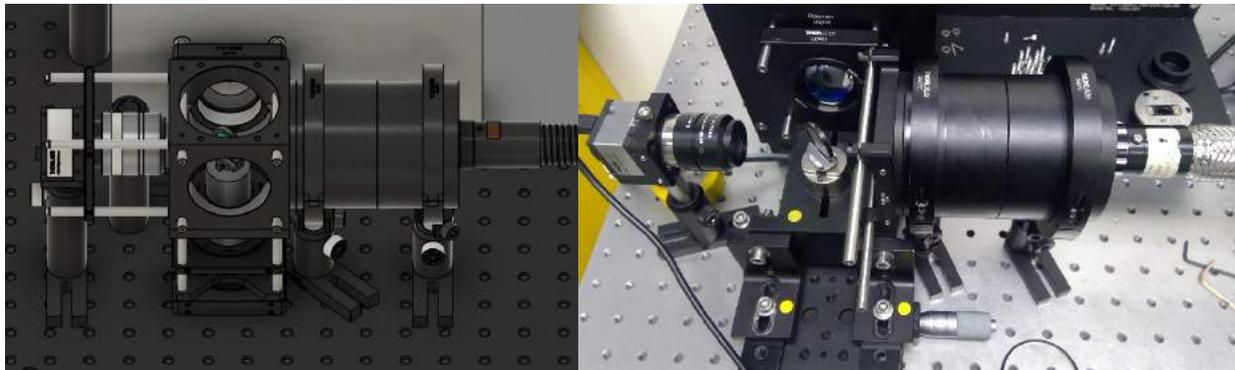


Figure 8 : Conception optomécanique et réalisation du système de collection

Bien que le système soit conçu pour être utilisé à la main, les temps d'exposition sont pour l'instant relativement longs (voir table 1 pour les spécifications de la sonde). Un bras articulé y a donc été ajouté pour faciliter les manipulations lors des interventions chirurgicales.

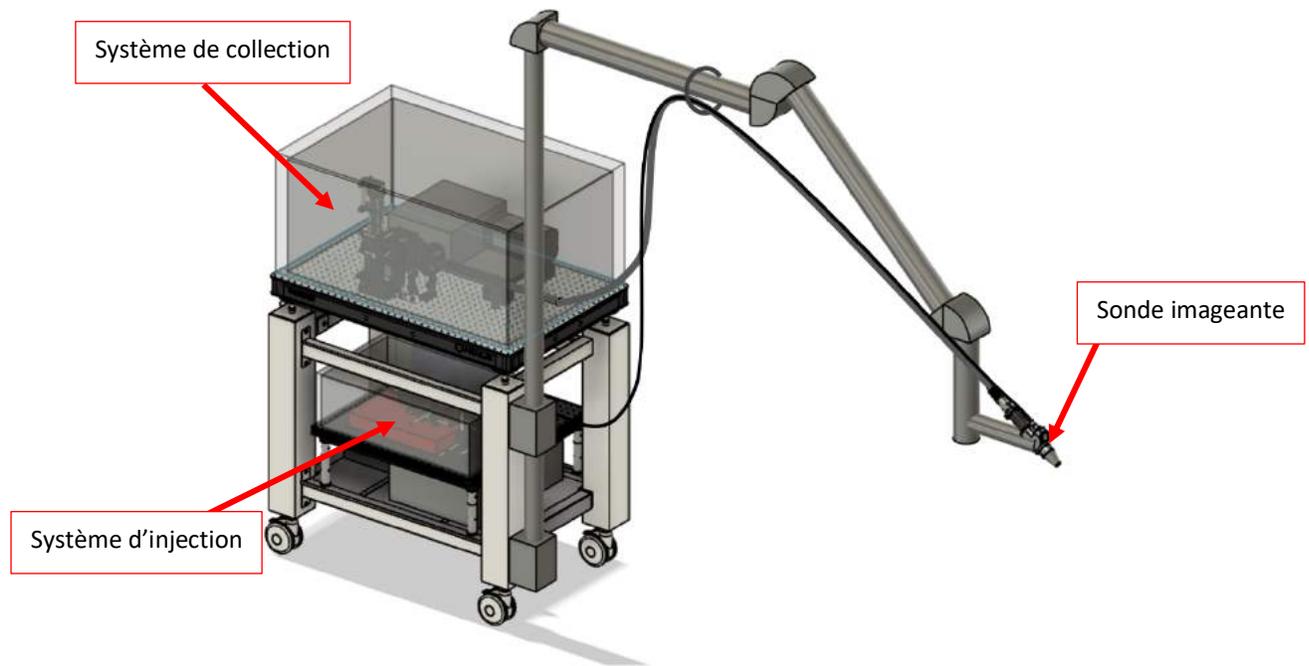


Figure 9 : Dessin 3D du système complet sur chariot avec sonde sur bras articulé

03

**Résultats et
performances**

Résultats et performances

Les essais de fonctionnalité ont permis de valider les performances prédites lors des étapes subséquentes. Plusieurs facteurs d'amélioration ont été identifiés afin de diminuer le temps d'acquisition des images hyper-spectrales et rendre l'appareil plus performant.

TABLEAU 1. Spécifications techniques du système d'imagerie

	Spécifications
Champs de Vue (FoV)	95 mm ²
Distance de Travail	40 mm
Nombre de lignes	40 lignes (9.5 mm x 400 µm chacunes)
Resolution spatiale Raman	Axe X: 250 µm, Axe Y: 250 µm
Resolution spectrale Raman	6 cm ⁻¹ (à 1085 cm ⁻¹)
Nombre de pixels de l'image Raman	Axe X: 40, Axe Y: 42
Plage spectrale Raman	400 – 1900 cm ⁻¹
Temps d'acquisition	Ajustable: nominal 5 sec/lignes (total: 200 sec)
Résolution spatiale en imagerie visible	50 µm

Essais sur échantillons biologiques

La finalité du système optique consiste en la classification des tissus organiques afin de séparer différents types de cellules et déterminer la marge séparant les cellules saines et les cellules cancéreuses in-vivo durant une chirurgie.

Des essais de classification de types de tissus ont été réalisés dans un premier temps sur des échantillons de tissus porcine *ex-vivo*. Ces derniers ont porté sur la distinction entre les tissus adipeux et les tissus musculaires afin de valider l'utilisation du système imageant.

Sur la Figure 10 suivante (a) représentant une pièce de porc composée de tissus adipeux et musculaires, nous voyons l'image visible (b) ainsi qu'une Image Raman (c) prises avec la sonde. Les essais sur des tissus biologiques ont été réalisés par l'équipe du Pr. Leblond aux installations du CRCHUM.

La section de l'image sélectionnée comporte une démarcation claire entre les deux types de tissus biologiques (adipeux et musculaire).

La classification des tissus implique un entraînement (apprentissage machine) sur les données spectrales des deux types de tissus. Un modèle est alors établi et basé sur la corrélation avec les principaux pics des spectres mesurés avec la sonde Raman.

Cette corrélation permet, avec les outils d'apprentissage machine, de tracer la frontière entre les deux types de cellules.

Sur la Figure 12 (b), nous voyons la superposition entre l'image visible et la carte de prédiction du modèle de classification des types de cellules avec en vert la frontière prédite entre les deux régions.

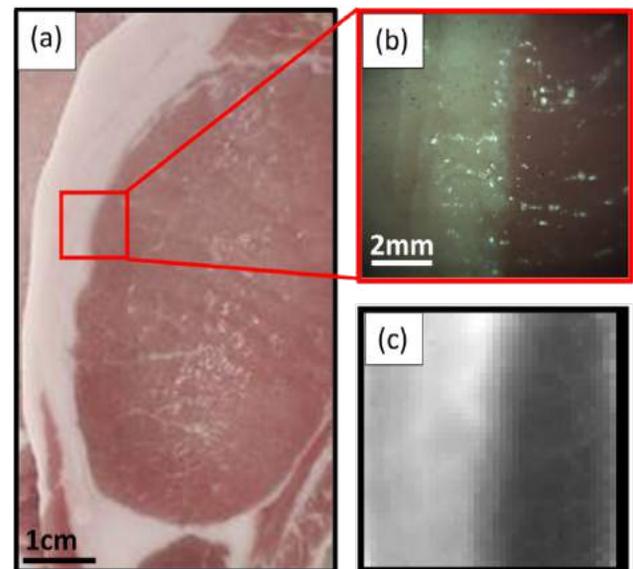


Figure 10 : Essais sur tissu biologique : (a) image complète d'une côtelette de porc (Full pork chop), (b) Imagerie visible sur une région (FoV) 1cm² avec la sonde, (c) Image de l'intensité Raman sur la même région (FoV).

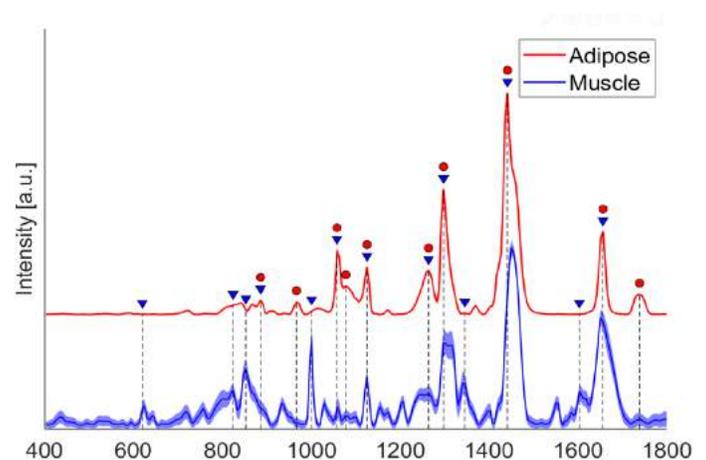


Figure 11 : Spectres acquis avec l'imageur des tissus adipeux et musculaires pour le porc avec les principaux pics Raman.

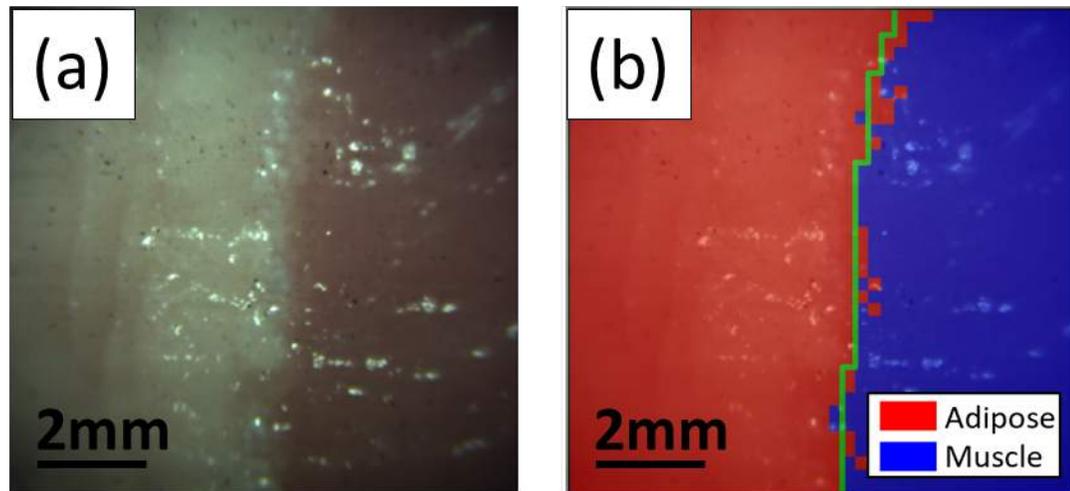


Figure 12 : (a) Image visible de la région exposée contenant une transition adipeuse et musculaire
(b) superposition des images visible et image de prédiction des deux types de cellules.

Dans le contexte chirurgical, cette aide visuelle permet au chirurgien de valider les marges nécessaires pour s'assurer l'ablation complète des tissus cancéreux et limiter les risques de récurrences.

04

**Perspectives et
suites au projet**

Perspectives et suites au projet

Suites aux essais faites sur des échantillons biologiques, plusieurs améliorations potentielles ont été identifiées pour améliorer notamment l'ergonomie pour la manipulation et l'installation rapide de la sonde. Quelques améliorations sont aussi en cours au niveau de l'optique en lien avec l'ajout d'un nouveau spectromètre Raman récemment acquis par l'équipe de Polytechnique Montréal.

Suites aux études cliniques prévues à l'été et automne 2021 pour des chirurgies au niveau du cancer du sein et du cerveau, d'autres améliorations seront apportées et nécessiteront des modifications plus importantes au niveau de la conception de lentille notamment pour éliminer des effets de fluorescence.

D'autres améliorations optomécaniques sont aussi prévues concernant la manipulation et l'ergonomie de la sonde.

Des essais de fiabilité seront nécessaires avec notamment des cyclages thermiques requis pour la stérilisation afin de valider la résistance de l'outil aux effets environnementaux (température, contraintes mécaniques).

Ces tests permettront de mieux cerner les modifications et améliorations afin d'augmenter le niveau de maturité technologique pour d'éventuelles certifications en instrumentation médicales.

Publications & Remerciements

Publications

1. **Daoust, F. &.-B.-M. (2021).** A handheld macroscopic Raman spectroscopy imaging instrument for machine learning based molecular tissue margins characterization. *Journal of Biomedical Optics (J BIOMED OPT)*.
2. **Daoust, F. O.-M. (2020).** Large field of view macroscopic Raman line-scanning imaging system for neuro-oncology applications. *SPIE Photonics West - BIOS*. San Francisco.
3. **J. Lecourt, D. K. (2019).** Frequency-Doubled Mode-Lock Fiber Laser Delivering High Energy Picosecond Pulses at 780 nm. *Laser Congress 2019 (ASSL, LAC, LS&C), OSA Technical Digest*.
4. **Daoust, F. &. (2019).** Raman Macroscopic Imaging to Guide Cancer Resection Surgery. *28e Journée annuelle scientifique de l'Institut du cancer de Montréal*. Montréal.
5. **Jean-Bernard Lecourt, F. D.-E. (2019).** Switchable dual wavelength picosecond fiber laser source operating around 780 nm for advanced Raman spectroscopy . *Proc. SPIE 10908, Frontiers in Ultrafast Optics: Biomedical, Scientific, and Industrial Applications XIX*.
6. **Leblond, F. D. (2018).** Mutli-Modal Wide-Field Optical Spectroscopy Imaging Platform for Biological Tissue Data-Mining,. *International conference on Bio-Sensing and Imaging*. Florence.
7. **St-Arnaud K, A. K. (2018).** Development and characterization of a handheld hyperspectral Raman imaging probe system for molecular characterization of tissue on mesoscopic scales. *Med Phys*.

Remerciements

Optech tient à remercier les partenaires financiers et internationaux au projet pour leur contribution technique et financière au projet.

Le ministère de l'Économie de la Science et de l'Innovation (MESI) avec la subvention PSR-SIIRI -991



L'équipe du Pr. Frédéric Leblond et son équipe du Laboratoire de Radiologie Optique (LRO), de Polytechnique Montréal ainsi que le centre de recherche du CHUM.



Les chercheurs Jean-Bernard Lecourt et Yves Hernandez du centre de recherche Multitel, ainsi que l'organisme subventionnaire européen Cornet.



Sylvain Lecler, Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie (ICube) de l'Université de Strasbourg pour les essais avec les jets photoniques



Partenaires industriels





Frédéric Leblond, François Daoust, Patrick Orsini, Isabelle Dicaire

Sonde optique médicale; du laboratoire au bloc
opératoire

(2021)

De **Patrick Orsini ing., M.Sc.A.**

Optech

1111 rue Lapierre
Montréal (LaSalle), QC
H8N 2J4

514.364.3325

services@cctt-optech.ca

cctt-optech.ca

