



HAL
open science

IMAGERIE LIBS : AUX PORTES DE LA CLINIQUE

Vincent Motto-Ros, Marine Leprince, Ludovic Duponchel, Lucie Sancey,
Vincent Bonneterre, Christophe Dujardin, Frederic Pelascini, Benoit Busser

► **To cite this version:**

Vincent Motto-Ros, Marine Leprince, Ludovic Duponchel, Lucie Sancey, Vincent Bonneterre, et al.. IMAGERIE LIBS : AUX PORTES DE LA CLINIQUE. Photoniques, 2020, 103, pp.34-37. 10.1051/photon/202010334 . inserm-02941470

HAL Id: inserm-02941470

<https://inserm.hal.science/inserm-02941470>

Submitted on 17 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMAGERIE LIBS : AUX PORTES DE LA CLINIQUE

Vincent MOTTO-ROS^{1,†}, Marine LEPRINCE^{1,2}, Ludovic DUPONCHEL³, Lucie SANCEY²,
Vincent BONNETERRE⁴, Christophe DUJARDIN¹, Frédéric PELASCINI⁵, Benoit BUSSER^{2,4}

¹ Institut Lumière Matière, UMR 5306, Univ. Lyon 1, CNRS, 69622 Villeurbanne, France

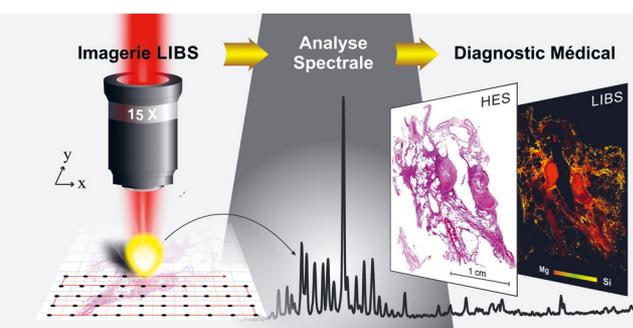
² Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209, CNRS, UMR 5309, 38700 Grenoble, France

³ † Univ. Lille, CNRS, UMR 8516 – LASIR – Laboratoire de Spectrochimie Infrarouge et Raman, 59000 Lille, France

⁴ Grenoble Alpes University Hospital, 38700, Grenoble, France

⁵ Cetim Grand Est, 67402 Illkirch-Graffenstaden, France

*vincent.motto-ros@univ-lyon1.fr



L'étude de la dérégulation des métaux au sein des tissus biologiques intéresse de plus en plus le monde médical car une répartition anormale des métaux est une information importante qui peut contribuer au diagnostic clinique, et orienter le choix du traitement pour de nombreuses pathologies. En tant que méthode d'analyse élémentaire « tout optique », l'imagerie LIBS (laser-induced breakdown spectroscopy) est un candidat idéal pour étudier la composition élémentaire des tissus humains.

<https://doi.org/10.1051/phys/2020102334>

Article publié en accès libre sous les conditions définies par la licence Creative Commons Attribution License CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), qui autorise sans restrictions l'utilisation, la diffusion, et la reproduction sur quelque support que ce soit, sous réserve de citation correcte de la publication originale.

Depuis quelques années, l'application de la LIBS à l'imagerie élémentaire connaît un essor grandissant. L'amélioration récente de ses performances rend cette technologie de plus en plus attractive pour un grand nombre de champs applicatifs, couvrant les domaines de l'analyse des matériaux géologiques, de l'industrie au biomédical [1]. Ce type d'analyse résolue spatialement n'est pourtant pas nouveau. Les travaux ayant montré les premières cartographies élémentaires ont été publiés dans les années 1990. En France, l'imagerie LIBS a été portée au début des années 2000 par le groupe de Patrick Mauchien du CEA,

en démontrant notamment la possibilité d'atteindre une résolution à l'échelle du micromètre pour l'analyse de matériaux nucléaires. Au début des années 2010, la mise sur le marché de nouveaux détecteurs intensifiés, plus rapides et plus sensibles, a fortement contribué aux avancées récentes de cette approche, lui ouvrant le champ très convoité des applications biomédicales [2].

Cette technologie d'imagerie permet d'atteindre des résolutions micrométriques avec des sensibilités de l'ordre du ppm (partie par million). Elle offre par ailleurs des caractéristiques uniques. Contrairement aux méthodes plus conventionnelles telles que la spectrométrie de

fluorescence X en synchrotron (micro-XRF), la microsonde de Castaing ou l'ablation laser couplée à la spectrométrie de masse (LA-ICP-MS), une approche « toute optique » est directement compatible avec la microscopie optique et donc avec les méthodes d'observation traditionnelles des tissus biologiques. Elle fonctionne par ailleurs en conditions ambiantes, n'a aucune difficulté à détecter des éléments légers et présente une mise en œuvre beaucoup plus simple que toutes les autres approches d'analyses élémentaires. Dans cet article, nous proposons un état des lieux de nos travaux dédiés aux développements instrumentaux de l'imagerie LIBS et à l'analyse d'échantillons médicaux.

PRINCIPE ET INSTRUMENTATION

Le système d'imagerie LIBS que nous avons développé repose sur un montage de type microscope (cf. Fig. 1). Cet appareil comprend une ligne d'injection laser, différentes caméras de contrôle (surface de l'échantillon, plasma) et éclairages (lumière blanche, pointeur laser), une voie d'imagerie champ large permettant une visualisation optique haute définition, ainsi que plusieurs lignes de collections optiques connectées à des spectromètres par l'intermédiaire de fibres optiques [3]. Le laser utilisé est un laser Nd:YAG nanoseconde fonctionnant dans la longueur d'onde fondamentale (1064 nm) avec une fréquence de 100 Hz (Centurion, Lumibird). L'énergie utilisée par impulsion est typiquement de l'ordre de 1 mJ. Le système est équipé de plusieurs spectromètres Czerny-Turner couplés à des caméras ICCD (Istar, technologie Andor) ainsi que des spectromètres compacts (HR2000+, Ocean Insight), qui peuvent être utilisés simultanément. Le faisceau laser est focalisé à l'aide d'un objectif réflectif de grossissement $\times 15$. Pour toutes les expériences d'imagerie, le plasma induit par laser est généré en continu tout en balayant la surface de l'échantillon. Le balayage est effectué ligne par ligne en utilisant une platine motorisée. La cadence d'acquisition est ainsi équivalente

à la fréquence du laser (*i.e.* 100 Hz) et une image de 1 mégapixel peut être obtenue en moins de 3 heures [4]. Les analyses sont réalisées à température et pression ambiantes dans l'air ou dans une atmosphère d'argon. Enfin, l'ensemble de l'instrument est contrôlé par un logiciel développé par notre laboratoire, permettant de réaliser des séquences de balayage automatique avec un asservissement de la focalisation du faisceau.

RÉSOLUTION ET SENSIBILITÉ

En imagerie LIBS, les performances accessibles (*i.e.* résolution spatiale et limites de détection) sont fortement liées aux processus d'ablation laser. Pour assurer la meilleure répétabilité possible, il est important d'éviter tout recouvrement entre tirs lasers consécutifs. La limite de résolution est *i.e.* ainsi régie par les dommages induits par le laser (*i.e.* taille du cratère), tandis que les limites de détection (LDD) dépendent à la fois de la masse de matière vaporisée (*i.e.* volume du cratère) et de la capacité d'excitation de l'impulsion laser. Il y a donc un compromis à faire entre ces deux paramètres. Afin de donner la priorité à la sensibilité, nous travaillons préférentiellement avec des tailles de cratère de l'ordre de ●●●

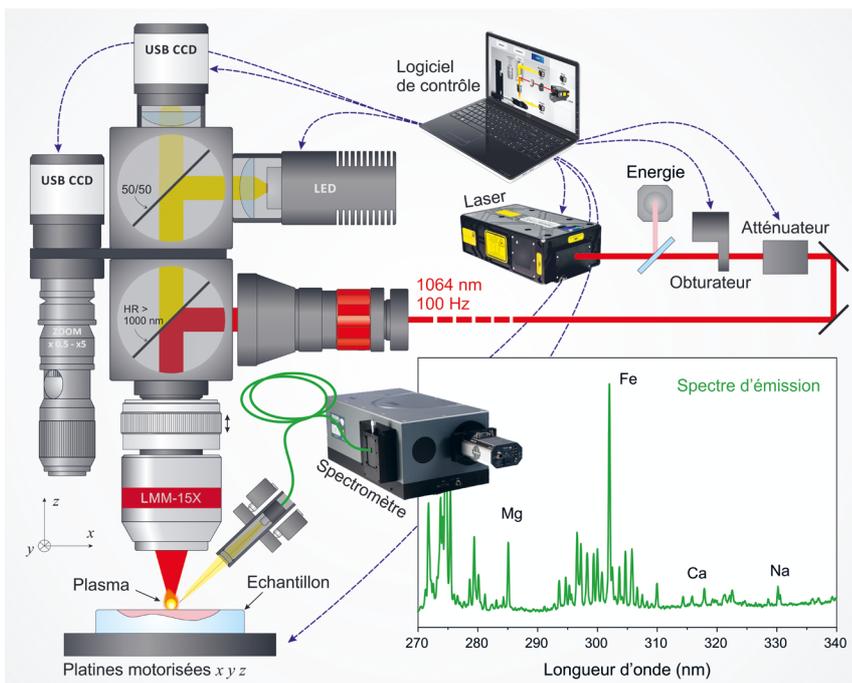


Figure 1. Vue schématique du montage d'imagerie LIBS.

zirconium. La quantité d'information collectée sur ces types d'échantillons est cependant très importante et nous travaillons au développement d'outils statistiques multivariés voire même des méthodes d'apprentissage profond (deep learning) en intelligence artificielle pour optimiser nos capacités d'analyse élémentaire tissulaire. À terme, ces méthodes statistiques devraient permettre de faciliter le traitement des données spectrales ainsi que l'interprétation des images obtenues, ce qui permettra de lever l'un des derniers verrous avant la possible implémentation d'instruments LIBS au sein des hôpitaux, comme outil d'aide au diagnostic clinique.

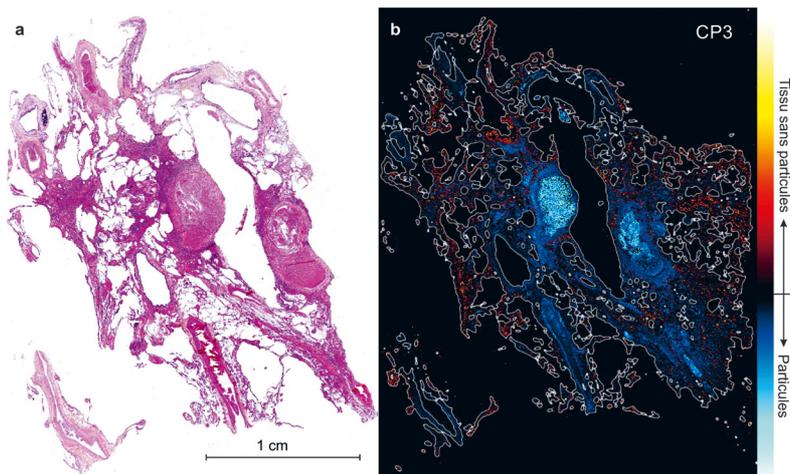
CONCLUSION

L'imagerie LIBS est aujourd'hui un outil d'analyse robuste. Nous croyons fortement que cette approche pourrait devenir un outil puissant de diagnostic fournissant aux cliniciens de nouvelles sources d'informations pour mieux comprendre l'origine et le développement des pathologies

liées à l'exposition à des métaux (maladies respiratoires, dermatologiques, cancers etc.). Cependant, pour se conformer aux contraintes de la recherche clinique, les atouts de l'imagerie LIBS ne seront vraiment démontrés qu'après l'analyse de centaines d'échantillons. Aussi, nous avons lancé une première étude clinique dans le domaine des maladies pulmonaires [7]. Les échantillons ont été collectés dans différents hôpitaux et sont en cours d'analyse. Nous travaillons en parallèle à la mise en place de méthodes statistiques pour pouvoir interpréter les grandes quantités d'informations collectées. ●

Figure 4.

Exemple d'analyse d'un échantillon de poumon humain, obtenu à partir d'un patient ayant subi une transplantation pulmonaire pour emphysème. (a) Image histologique du poumon. (b) Images de la distribution des particules obtenues grâce à une analyse en composantes principales.



RÉFÉRENCES

- [1] L. Jolivet *et al.*, *Spectrochim. Act. B* **151**, 41 (2019)
- [2] B. Busser *et al.*, *Coord. Chem. Rev.* **358**, 70 (2018)
- [3] L. Sancey *et al.*, *Sci. Rep.* **4**, 6065 (2014)
- [4] J. Caceres *et al.*, *Sci. Rep.* **7**, 5080 (2017)
- [5] L. Sancey *et al.*, *ACS Nano* **9**, 2477 (2015)
- [6] B. Busser *et al.*, *Mod. Pathol.* **152**, 1 (2017)
- [7] MEDICO-LIBS clinical trial is registered in the clinicaltrials.gov website (NCT03901196)