

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

**T. LIHOREAU*^{1,2}, A. GUICHARD^{1,2}, F. FANIAN^{1,2},
A. JEUDY^{1,2}, J-M. SAINTHILLIER⁵, B. WACOGNE^{2,4},
L. PAZART², P. HUMBERT^{1,2}**
Besançon

¹ Centre d'Etudes et de Recherche sur le Tégument (CERT), Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire Besançon ; INSERM UMR1098, FED4234 IBCT, Université de Franche-Comté, Besançon, France

² Centre D'Investigation Clinique (CIC INSERM 1431), CHRU Besançon, France

³ Skinexigence SAS, Besançon, France

⁴ Institut Femto-ST, UMR CNRS 6174, Université de Franche-Comté, Besançon, France

Email : tlihoreau@chu-besancon.fr

** Ce sujet a fait l'objet d'une communication lors du 35^{ème} Congrès National de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique, Paris, 13 septembre 2014

1 CONTEXTE

A - HISTORIQUE

La découverte des rayons X par le physicien Wilhelm C. Roentgen a eu lieu en 1895, avec la première image sous-cutanée, radiographie de la main réalisée... sur sa femme ! La radiologie médicale était née.

Dès lors, l'imagerie médicale s'est développée et permet désormais d'obtenir des images à la fois plus profondes et plus précises. Organes internes, tissus, cellules, deviennent visibles, sans avoir à pratiquer la moindre incision.

La biométrie de la peau est apparue en 1976 avec la création de l'« International Society for Bioengineering of the Skin » (devenue « International Society for Biophysics and Imaging of the Skin », www.i-s-b-s.org). Cette nouvelle discipline, permettant de quantifier de nombreux paramètres cutanés, s'est développée grâce à l'impulsion de cliniciens, de chercheurs et d'industriels désireux de quantifier des paramètres cutanés.

En particulier, de nouvelles méthodes d'évaluation non-invasives du tissu cutané sont apparues en dermatologie et cosmétologie ces dernières années, à la faveur de développements technologiques innovants dans les domaines de l'imagerie de la peau, ou parfois issues de recherches initialement appliquées à d'autres champs de la médecine : radiologie donc, mais aussi ophtalmologie, cancérologie...

B - LA « BIOPSIE OPTIQUE », UNE NOUVELLE VISION

La « biopsie optique » ou « biopsie virtuelle » est ainsi une thématique récente autour de laquelle travaillent de nombreux chercheurs.

Les nouvelles technologies d'imagerie (microscopie confocale, OCT : Optical Coherence Tomography, RAMAN, ...) font en effet l'objet de plus en plus d'articles référencés et de communications dans les congrès tant technologiques que médicaux. Au 18 mars 2015, on trouve par exemple sur le moteur de recherche Pubmed 19466 articles à partir des mots clés « optical biopsy », 952 pour « optical biopsy AND skin », 266 pour « optical biopsy AND dermatology », 89 pour « optical biopsy AND cosmetic », ou encore 24 pour « optical biopsy AND aesthetic ».

De nombreux congrès accueillent des orateurs sur le sujet, et consacrent de plus en plus de sessions à ces nouvelles thématiques [1,2].

Citons également l'apparition récente au sein de la société française de dermatologie d'un groupe d'« Imagerie Cutanée Non Invasive » (www.sfdermato.org/site/imagerie-cutanee-non-invasive.html).

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

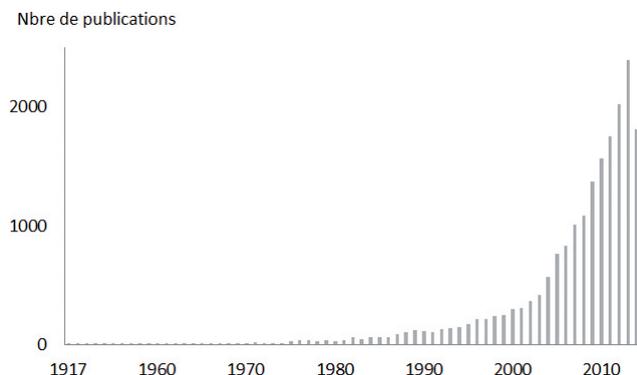


Figure 1 : Évolution du nombre de publications sur la biopsie optique (mots clés utilisés: « optical biopsy », source: Pubmed)

C - DES TECHNOLOGIES DIFFÉRENTES

Ces nouvelles techniques utilisent les propriétés des tissus en réponse à des signaux non invasifs acoustiques ou vibratoires (échographie, élastographie), lumineux (lasers de différentes longueurs d'ondes en microscopie confocale, tomographie à cohérence optique, spectroscopie Raman, microscopie multiphotonique, imagerie multispectrale...), magnétiques (IRM), ou encore thermiques.

Une sonde plus ou moins encombrante est placée le plus souvent au contact ou du moins à très proche distance de la peau. En fonction des technologies et des instruments une interface (gel, huile, eau) peut être nécessaire pour réaliser l'adaptation d'impédance entre les milieux et améliorer la qualité des images. Dans certains cas, il est également possible d'appliquer la sonde sur un pansement (par exemple de type Tegaderm™), afin de pouvoir évaluer des tissus lésés.

Enfin, des portes-sondes et bras articulés existent pour les sondes lourdes, ou pour offrir des images nettes lorsque la précision de l'appareil impose une quasi-immobilité.

D - LES APPLICATIONS

La biopsie optique a trouvé en premier lieu des applications et travaux de développement en recherche, des images et illustrations très probantes étant obtenues par exemple sur les battements cardiaques d'une drosophile génétiquement modifiée et présentant une défaillance cardiaque [3], ou encore l'introduction d'un ver parasite sur la peau d'un sujet [4].

Les travaux de recherche et les progrès techniques ont permis aussi d'amener progressivement les instrumentations chez l'homme: la microscopie confocale, ou encore la tomographie par cohérence optique (OCT) permettent désormais de cartographier la peau mais aussi le réseau vasculaire, de visualiser en direct le flux sanguin, d'observer les tiges pilaires et follicules, les glandes sudoripares...

Après avoir situé ces nouveaux outils par rapport aux méthodes existantes, nous passerons en revue les principaux instruments innovants, qui pour certains trouvent déjà des applications en médecine et dermatologie esthétique.

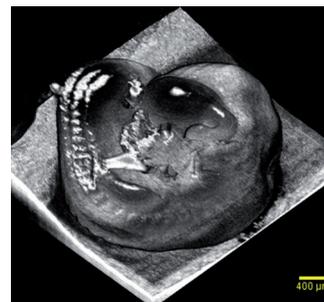


Figure 2 : Reconstruction 3D d'un embryon de souris sauvage, imagé à l'aide d'un OCT EX1301 [5]

2 OÙ SE SITUENT CES NOUVELLES MÉTHODES DANS LES MÉTHODES D'ÉVALUATION EXISTANTES ?

A - LES OUTILS DE VISUALISATION CLASSIQUEMENT DISPONIBLES

Le dermatologue dispose dans son cabinet d'outils d'aide à l'évaluation clinique et au suivi des traitements. La photographie [6] reste le premier outil du dermatologue ; utilisée avec rigueur (contrôle de la lumière, position, azimuth, ...), elle permet bien sûr d'illustrer, mais aussi d'obtenir des images reproductibles, comparables et scientifiquement utilisables (quantification). Des filtres de lumière ou numériques peuvent être ajoutés pour souligner certaines composantes de la peau

(brillance, relief, porphyrine, dyschromie, imperfections...) : on ne voit pas sous la peau, mais la surface est exploitée différemment.

La dermoscopie, le « stéthoscope du dermatologue », est utilisée principalement pour observer les lésions cutanées ; un zoom (grossissement optique) et une source de lumière sont associés pour cibler la zone d'intérêt, et des outils logiciels permettent une aide au repositionnement. En outre des systèmes de polarisation permettent de s'affranchir de la brillance de la peau. Différents signes pathognomoniques ou motifs caractéristiques ont ainsi été définis pour un grand nombre de pathologies [7].

En médecine esthétique, le dermatoscope permet le suivi de taches bénignes (lentigo, lésions vasculaires, taches rubis,...), l'orientation de leurs traitements, le suivi de cicatrices et l'ajustement des soins esthétiques pour les estomper, l'évaluation de la taille des pores, ou encore l'évaluation des poils et cheveux (trichoscopie).

B - LA BIOMÉTROLOGIE NON-INVASIVE

De nombreuses méthodes d'évaluation non-invasives des différents paramètres cutanés existent et permettent de compléter les évaluations cliniques, photographiques et dermoscopiques. Des indices d'hydratation, de taux de sébum, des quantifications de couleur, de perte insensible en eau, d'élasticité ou encore d'éclat de la peau sont désormais accessibles avec des instruments simples [6]. Ils permettent le contrôle et le suivi dans le temps des traitements, et ces mesures sont utilisées en routine par les médecins et les centres de recherche en dermatologie, cosmétologie et médecine esthétique.

C - L'IMAGERIE DE LA PEAU

Pour toute lésion suspecte, des algorithmes décisionnels ont donc été développés, et peuvent orienter le diagnostic différentiel, mais aussi repérer des précurseurs de cancers cutanés. Toutefois, bien souvent en dernier lieu et en cas de doute la méthode diagnostique recommandée reste la biopsie ou l'exérèse totale et l'analyse histologique [8].

Les projets de recherche actuels portant sur les outils de « biopsie optique », ambitieux et souvent fruités de collaborations multicentriques et pluridisciplinaires, ont une finalité principalement clinique et thérapeutique (cancers). Ils ont pour objectif ultime de se substituer à la biopsie pour la décision diagnostique, pronostique et le suivi thérapeutique. Il existe d'ores et déjà des « atlas » présentant les aspects des différentes pathologies observées en imagerie [9, 10], les études étant en cours pour conforter des corrélations et repères stricts avec les résultats histologiques.

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

L'imagerie cutanée existante (histopathologie), nécessitant intrusion et douleur, était donc jusqu'alors le plus souvent limitée aux patients ; cette nouvelle ère de l'imagerie non invasive ouvre à l'évaluation de la peau de tous les volontaires sains, et trouve ainsi un terrain d'expression privilégié en médecine esthétique et en dermatologie et cosmétologie.

Ces techniques permettent d'évaluer au sein même de la peau des phénomènes également dynamiques - flux sanguin, élasticité... non accessibles jusqu'alors avec l'histologie ; des éléments précis deviennent visibles jusqu'à l'échelle cellulaire, de manière non-invasive et dans le milieu naturel et vivant.

3 QUELQUES EXEMPLES D'OUTILS DE « BIOPSIE OPTIQUE » ET LEURS APPLICATIONS POSSIBLES EN DERMATOLOGIE ET MÉDECINE ESTHÉTIQUE

Différentes profondeurs d'exploration existent, chacune des technologies permettant de détailler les couches à une échelle tissulaire ou cellulaire, voire subcellulaire : un compromis résolution/profondeur doit être adapté en fonction des objectifs (figures 3 et 4). Il est en général difficile de maintenir une bonne résolution optique à mesure que l'on pénètre dans les profondeurs de la peau.

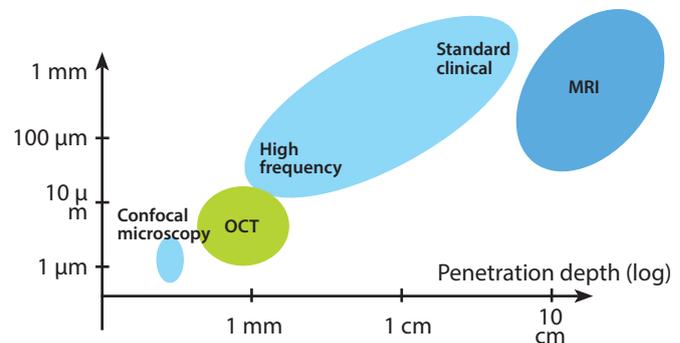


Figure 3 : Compromis profondeur / résolution entre différentes techniques [11]

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

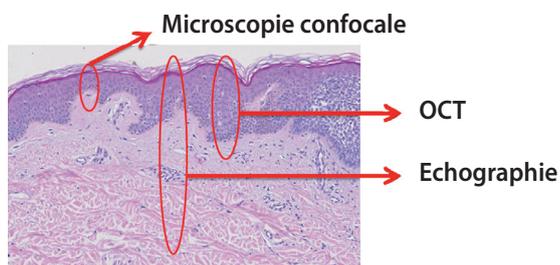


Figure 4 : Comparaison des profondeurs d'exploration en microscopie confocale (0.25mm), OCT (1.5mm) et échographie (4-8mm) (image du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

A - L'ÉCHOGRAPHIE CUTANÉE

L'échographie est certainement la technique d'imagerie dermatologique la plus connue.

Pour l'étude de la peau, elle utilise des sondes spécifiques, appliquées sur le tégument enduit de gel ou d'eau. Des ondes ultrasonores avec des fréquences de l'ordre de 20 à 100Mhz sont produites: plus la fréquence est élevée, plus la résolution est fine, mais moins la profondeur d'exploration est importante (figure 5). Les tissus denses, tels que le collagène, vont apparaître en hyper signal (on parle d'hyper-échogénicité), tandis que les liquides, l'air ou les tissus à faible densité vont apparaître plus sombres.

Par rapport aux échographes des radiologues, les fréquences choisies permettent d'étudier la peau et plus particulièrement la couche dermique, la profondeur d'exploration se situant à environ 5 mm sous la surface

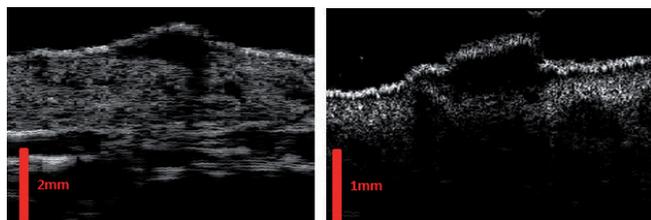


Figure 5 : Naevus observé à l'aide de l'échographe TPM équipé d'une sonde 20MHz (à gauche), et 50MHz (à droite) L'image de droite est plus détaillée, mais l'on voit moins profondément. (images du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

de la peau. Des inclusions dans le derme ou l'hypoderme, des naevi en relief peuvent ainsi être repérés (figure 6).



Figure 6 : Hématomes observés dans l'hypoderme, à l'aide d'un échographe Atyc Dermcup (échelle à gauche en mm, image du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

En médecine esthétique et anti-âge, l'échographie permet d'accéder à l'évaluation de l'épaisseur de la couche dermique, de la densité en collagène (paramètres qui diminuent avec l'âge), ou encore à l'apparition de la « SENEBA » (sub-epidermal non-echogenic band), fine bande du derme superficiel en hyposignal sur les zones photo-exposées, résultat du remodelage et de la perte de densité du tissu âgé sur cette zone.

B - LA VIDÉOCAPILLAROSCOPIE ET LE LASER-DOPPLER

La vidéocapillaroscopie permet d'obtenir des images couleur de la microcirculation cutanée, à l'aide d'un objectif microscope reliée à un capteur CCD. Une goutte d'huile permet de transpariser les premières couches cellulaires de l'épiderme, et d'observer « du dessus » les anses capillaires de la jonction dermo-épidermique (1^{er} plexus).

En fonction du champ de vision et de la profondeur recherchée, on peut jouer sur les grossissements des objectifs (figure 7), le grossissement x200, le plus fréquent, offrant un champ de vue de l'ordre de 1,7mm².

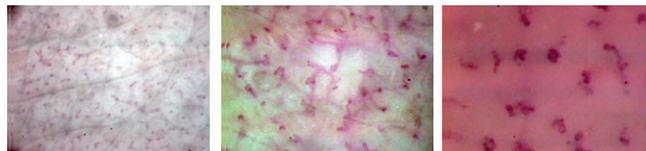


Figure 7 : Vidéocapillaroscopie obtenue sur la même zone avec des objectifs x50, x100, x200 (de gauche à droite), à l'aide d'un instrument Perimed. (images du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

La morphologie des capillaires peut permettre de caractériser certaines pathologies (ex: forme « buissonneuse » sur les plaques de psoriasis, aspect de capillaires dilatés et denses sur la couperose, forme des capillaires altérée pour l'alopecie, ...). Leur nombre est également important, et des quantifications de densité capillaire par unité de surface, distance intercapillaire ou encore zone de nutrition de chaque capillaire, sont des paramètres couramment utilisés pour le suivi de traitement anti-âge ou la comparaison de populations [12, 13]. En cosmétologie, il est également possible d'observer les effets de produits vasodilatateurs/vasoconstricteurs, ou encore de réaliser des tests d'irritation.

L'analyse quantitative *in vivo* du flux sanguin microcirculatoire cutané peut se faire à un étage plus profond à l'aide de laser doppler cutané. Cet instrument explore une section de tissu cutané grâce à un faisceau laser monochromatique acheminé au moyen d'une fibre optique. La réflexion du rayon qui rencontre des hématies voit sa longueur modifiée en une multitude de fréquences analysées par des photo-détecteurs, qui convertissent le résultat en unités de perfusion traduisant le flux sanguin (*figure 8*).

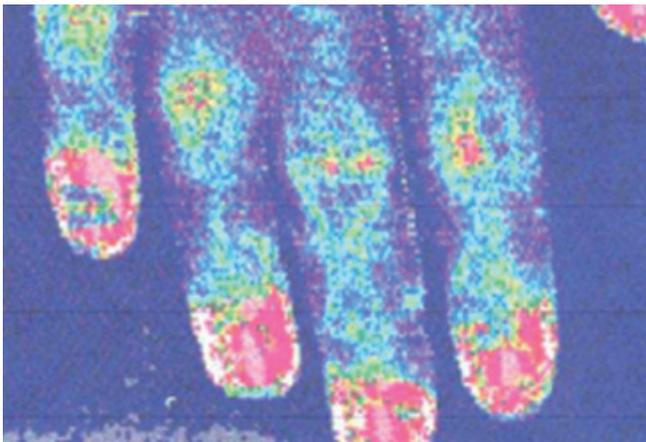


Figure 8 : image obtenue avec un laser doppler imageur Moor Instruments
(image du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

Une véritable cartographie de perfusion cutanée est obtenue, et permet ainsi l'étude de pathologies affectant la vasomotricité (syndromes de Raynaud, sclérodermies, ...), de quantifier la participation vasculaire dans les dermatoses, ou encore de suivre l'évolution d'irritation cutanée.

C - LA MICROÉLASTOGRAPHIE

Son principe réside dans la mesure de la vitesse d'une onde de cisaillement (induite par des ultrasons), paramètre qui traduit l'élasticité des tissus dans laquelle l'onde se propage.

La propagation de l'onde de cisaillement est imagée, et l'élasticité est cartographiée.

Beaucoup de tissus peuvent être des cibles d'applications potentielles, certains étant déjà éprouvés sur les cancers du sein (*figure 9*), du foie, la caractérisation de tissus vasculaires, ophtalmologiques, ...

Les études pour des applications sur la peau doivent être encore approfondies, mais on imagine les futures évaluations qui seraient possibles en pathologie, mais également en médecine esthétique anti-âge, à visée redensifiante notamment.

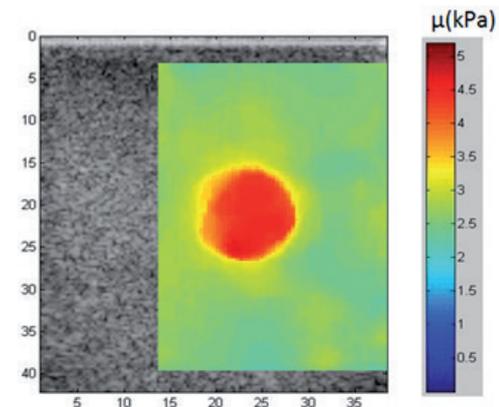


Figure 9 : Cartographie d'élasticité obtenue sur un tissu cancéreux au niveau du sein [14]

D - LOCT: OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

La tomographie par cohérence optique pourrait être définie comme un « échographe lumineux utilisant des longueurs d'ondes optiques » : une onde lumineuse de longueur d'onde voisine de 1300nm est réfléchiée par les tissus des différentes couches cutanées. Un système interférométrique permet de discriminer ces ondes réfléchies. En OCT plus les tissus seront pauvres en eau plus l'image apparaîtra claire. La technologie a trouvé

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

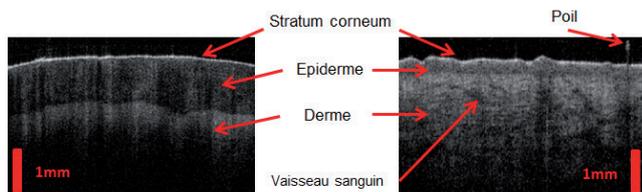


Figure 10 : Images des différentes couches cutanées au niveau de la pulpe du doigt (épiderme épais, à gauche), et de l'avant-bras (à droite), sur laquelle on peut également observer un phanère en coupe
OCT Vivosight, Michelson Diagnostics (images du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

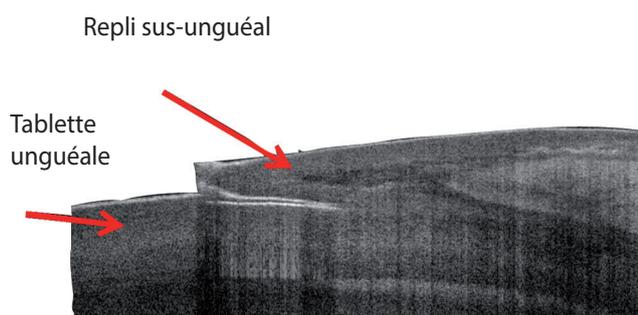


Figure 11 : Observation de la limite ongle/peau
OCT Vivosight, Michelson Diagnostics (image du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

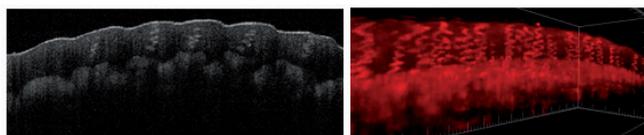


Figure 12 : Glandes sudoripares sur la main, image originale et reconstruction 3D [20]
OCT Vivosight, Michelson Diagnostics (images du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

ses premières applications médicales en ophtalmologie, puis s'est tournée depuis environ dix ans vers la dermatologie.

La profondeur obtenue est moindre que celle de l'échographie (environ 1,5mm), mais la résolution est plus fine, on peut ainsi distinguer clairement l'épiderme et explorer l'architecture superficielle.

Comme l'échographie, la vue est sagittale, mais les constructeurs proposent désormais la correspondance sur une vue transversale. Selon les modèles d'OCT, la sonde est appliquée au contact de la peau avec une interface liquide, ou maintenue à distance.

Des descriptions de signes caractéristiques, véritables marqueurs de pathologies, ont été réalisées [9, 15, 16], de même que des cartographies des morphologies des différentes couches cutanées en fonction du site (figure 10), laissant apercevoir les possibilités d'étude des hyperkératoses. Les processus de cicatrisation ou de suivi d'évolution de brûlures peuvent être observés.

En dermatologie et médecine esthétique, l'OCT permet d'évaluer l'efficacité d'une crème hydratante sur les couches superficielles [17], de suivre les effets de traitement lasers [18], d'évaluer les ongles [19] (figure 11), d'observer cheveux, poils ou barbes, ou encore les effets d'anti-transpirants sur les glandes sudoripares. L'évaluation quantitative des rides est relative à l'utilisation de la sonde, son éventuel appui sur la peau pouvant engendrer une déformation du relief. Enfin, l'OCT étant capable d'acquérir un « cube » d'image, les traitements d'images peuvent permettre de reconstituer des images en 3 dimensions des structures cutanées (figure 12).

E - LA MICROSCOPIE CONFOCALE

La microscopie confocale nécessite une sonde, appliquée sur la peau via un bras ou une pièce à main avec une interface huile et gel, encore une fois, sans aucune douleur ou nocivité pour le patient.

L'examen peut être rendu délicat sur certaines zones (en fonction de la taille de la sonde), ou pour des cas où les mouvements sont irréductibles (thorax ou dos et respiration, [21]).

Comparativement à l'OCT, les cellules sont cette fois identifiables individuellement (figure 13) ; la profondeur d'exploration maximum est de l'ordre de 250 µm, et les coupes sont transversales. Des descriptions très spécifiques des différentes couches épidermiques et dermiques superficielles ont ainsi pu être rapidement établies, et corrélées à l'histologie [22].

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

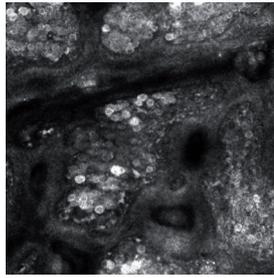


Figure 13 : Cellules de la couche basale identifiées individuellement et remplies de mélanine Vivascope 1500, Mavig (images du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

Le laser à 850nm de l'instrument permet de différencier les tissus en fonction de leur indice de réfraction : les structures contenant de la mélanine, de la kératine, apparaissent très claires, tandis que l'air ou les liquides sont plus sombres. Ainsi les études ont démontré l'influence du phototype sur les images obtenues [23, 24]. Naturellement, les travaux ont ensuite porté sur l'utilisation de la microscopie confocale comme outil d'identification des critères d'inflammation, des troubles pigmentaires [25, 26, 27], ou encore de diagnostic de présence parasitaire [28, 29].

L'interprétation des images nécessite un apprentissage, mais la microscopie confocale permet avec de l'expérience d'identifier et de diagnostiquer différemment les lésions superficielles, de sélectionner un site de biopsie, ou de réaliser un suivi thérapeutique.

En médecine esthétique, le suivi de mélasmas, de vitiligos, de pigmentations post-inflammatoires ou encore d'acné [30] et de processus liés aux actes de tatouage [31], est rendu possible par cette technique [2]. L'accès aux modifications dans l'épiderme et le derme superficiel permet l'observation et le suivi direct des effets de traitements par lasers, thérapies par lumière pulsée, ou produits anti-âges en général [32]. Le vieillissement de la peau a été particulièrement étudié, et des échelles de cotations ont été proposées et basées sur des paramètres liés aux différentes couches cutanées observables : l'orientation des sillons, la régularité des arrangements cellulaires, la présence et la répartition de la pigmentation, des papilles de la jonction dermo-épidermique, l'aspect du collagène dermique...[33, 34]. L'effet de produits hydratants peut être également évalué grâce à la microscopie confocale [35].

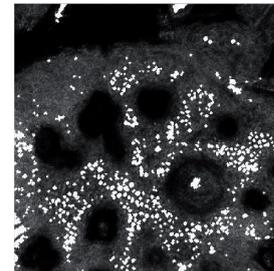


Figure 14 : image obtenue au niveau de la jonction dermo-épidermique, où l'on peut observer les cellules contenant de la mélanine, en hyper-réflexance Vivascope 1500, Mavig (images du Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

Enfin, des outils logiciels d'aide à l'interprétation sont développés, et peuvent permettre d'apporter à l'utilisateur une quantification objective : taux de mélanine (figure 14), orientation des sillons, nombre et hauteur des papilles dermiques, peuvent être quantifiés et apporter à l'utilisateur un support objectif pour ses analyses [36, 37].

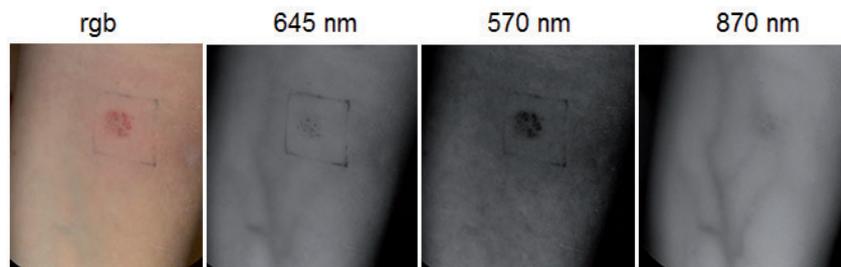


Figure 15 : images multi spectrales de l'avant-bras obtenues avec différentes longueurs d'onde, faisant ressortir préférentiellement la vascularisation ou la pigmentation VideometerLab, Videometer (images Skinezigence - Service de Dermatologie, CHRU Besançon)

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

F - L'IMAGERIE MULTISPECTRALE

L'imagerie multispectrale est une technologie sans contact mettant en œuvre une caméra enregistrant plusieurs longueurs d'onde; chacune des images correspondant à une bande du spectre étudié (405-970 nm) est ensuite assemblée dans un cube hyperspectral qui permet d'observer des détails invisibles à l'œil nu (*figure 15*).

Cette technologie offre des possibilités d'étude sur le vitiligo, le mélasma, mais aussi la rosacée et le psoriasis [38], et plus largement les érythèmes, troubles inflammatoires et pigmentaires.

G - L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

L'IRM est basée sur le retour des protons à leur position d'équilibre après qu'ils aient été soumis à une impulsion de champ radiofréquence.

Bien connue des médecins pour des aspects diagnostics, l'IRM permet la visualisation contrastée des tissus mous, avec une très bonne résolution spatiale. Pour la peau, on pourrait ainsi visualiser des informations morphologiques, avoir des informations de forme, taille, profondeur, localisation des structures ou lésions.

Les travaux réalisés ont principalement porté sur les mélanomes, la réponse thérapeutique des tumeurs [39, 40, 41], et les corrélations obtenues avec l'histologie [42]. Une étude a également proposé l'IRM comme un éventuel outil de mesure de la pénétration dermique d'un topique cutané, puisque les crèmes hydratantes présenteraient un hypersignal, traduisant un allongement du « T2 », caractéristique de la composition physico-chimique du milieu [43].

H - LES AUTRES TECHNIQUES NON-INVASIVES

Il existe également d'autres techniques, plus ou moins abouties et permettant d'obtenir des images des tissus de manière non-invasive. Leur utilisation spécifique en routine reste toutefois très compliquée (coût, mise en œuvre, utilisation d'agents de contraste...), et limitée à la recherche pour le moment.

La spectroscopie Raman étudie la composition des milieux via l'analyse des modifications engendrées

sur la fréquence de la lumière qui les traverse (analyse de la vibration des molécules). Elle permet d'évaluer certaines lésions cutanées, mais aussi d'accéder à des paramètres caractérisant le vieillissement, ou encore l'épaisseur et le contenu en eau du stratum corneum [44, 45, 46].

Pour l'instant, un peu plus compliquée à mettre en œuvre que la microscopie confocale cutanée *in vivo*, la microscopie multiphotonique utilise l'excitation des photons à des longueurs d'onde proche infrarouge (800nm), et la réception de la réponse fluorescente. Elle permet ainsi d'explorer les tissus à une résolution sub-cellulaire et une profondeur de l'ordre de 200µm. Des évaluations entre des peaux jeunes et âgées (épaisseur, composition en collagène, élastine) ont déjà été étudiées [47, 48].

Les travaux actuels font également état d'imagerie utilisant les comportements thermiques des tissus [49], l'imagerie infrarouge [50], l'auto-fluorescence [51] et les voies moléculaires métaboliques [52], principalement pour la détection précoce de cancers, mais on peut imaginer que ces développements pourront trouver des applications en médecine esthétique et anti-âge.

4 CONCLUSION

Échographie, microscopie confocale, tomographie à cohérence optique, ou encore micro-élastographie, viennent donc s'ajouter à l'arsenal d'instruments d'évaluation déjà disponibles pour la recherche dermatologique, cosmétique et le dermatologue ou médecin/chirurgien esthétiques: photographie, dermoscopie, laser-doppler, vidéocapillaroscopie, et plus largement biométrie cutanée (évaluation des propriétés physiques, chimiques, mécaniques de la peau, ...).

Les instruments disponibles apportent chacun des informations pertinentes en fonction de leurs performances, bien souvent définies à partir de leur rapport entre profondeur d'exploration et résolution.

Ils doivent donc être envisagés de manière complémentaire, en fonction des investigations envisagées et des phénomènes que l'on souhaite observer (*tableau 1*).

La « biopsie optique » multimodale permet ainsi progressivement une véritable exploration non-invasive au sein des différentes couches de la peau, en direct, dans les différents plans, en deux puis trois dimensions ; elle apporte également des informations sur des phénomènes dynamiques - flux sanguin, élasticité..., non accessibles jusqu'alors avec l'histologie.

Ces innovations facilitent ainsi de plus en plus l'illus-

tration mais aussi l'objectivation, la quantification et la compréhension des effets des traitements esthétiques.

Les travaux actuels s'orientent bien sûr vers une amélioration des performances instrumentales, mais également vers une aide à l'interprétation de ces nouvelles images, et ainsi, associé à une diminution des coûts des appareils, vers une démocratisation de leur utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1 - HUMBERT P, LIHOREAU T. Place of biometry in non-invasive detection and monitoring of skin cancers. Communication orale, 2nd Annual National and International Meeting of the Society of Molecular Imaging of Thailand (SMITH 2013), Chiang Mai (Thaïlande).
 2 - FANIAN F, HUMBERT P. Application de la microscopie confocale en cosmétologie. Communication orale, Journées Dermatologiques de Paris 2014.
 3 - HOLMES J. In vivo real-time optical coherence tomography imaging of drosophila for cardiovascular research. Nature methods, vol. 6, no. 10, 2009.
 4 - "Embarrassing bodies: hookworms"; video visible sur: <http://www.channel4embarrassingillnesses.com/video/in-detail/dr-james-logan-s-hookworm-experiment/>.
 5 - Wild-type mouse embryo, imaged using a EX1501 MultiBeam OCT Microscope. Courtesy Harvard University, 2010.
 6 - LIHOREAU T, JEUDY A, FANIAN F, GUICHARD A., SAINTHILLIER JM, MAC-MARY S, HUMBERT P. Quelles instrumentations et quelles méthodes photographiques pour évaluer l'efficacité des traitements de médecine esthétique ? J. Méd. Esth. et Chir. Derm, vol. xxx, 160, 2013.

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

7 - KITTLER H, ROSENDAHL C, CAMERON A, TSCHANDL P. Dermatoscopy - an algorithmic method based on pattern analysis. Facultas, 2011.
 8 - HONG H ET AL. Anatomical and molecular imaging of skin cancer. Clinical, cosmetic and investigational dermatology 2008;11-17.
 9 - Atlas OCT: <http://www.vivosightatlas.com/>
 10 - Atlas de microscopie confocale : <http://www.skinconfocalmicroscopy.org/index.php>.
 11 - SCHMITZ L, REINHOLD U, BIERHOFF E, DIRSCHKA T. Optical coherence tomography: its role in daily dermatological practice. J. Dtsch Dermatol Ges. 2013 jun; 11(6):499-507.
 12 - HUMBERT P, SAINTHILLIER JM, MAC-MARY S, PETITJEAN A, CREIDI P, AUBIN F. Capillaroscopy and videocapillaroscopy assessment of skin microcirculation: dermatologic and cosmetic approaches. J. Cosmet Dermatol. 2005 Sep; 4(3):155-62.
 13 - PETITJEAN A, MAC-MARY S, SAINTHILLIER J-M, MURET P, CLOSS B, HUMBERT P. Effects of cigarette smoking on the skin of women. Journal of Dermatological Science. 2006 Jun; 42(3):259-61.
 14 - GUILING LI D-WL. Performance of Shear Wave Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Solid Breast Masses. PloS one. 2013; 8(10):e76322.
 15 - SATTLE E, KÄSTLE R, WELZEL J. Optical coherence tomography in dermatology. J Biomed Opt. 2013 Jun; 18(6):061224.

Méthode	Profondeur d'exploration	Niveau de détail	Utilisation en médecine esthétique
Echographie	5 mm	Architecture globale	Épaisseur et densité du derme, SENE B
Vidéocapillaroscopie	1er plexus du réseau capillaire (environ 200µm)	Distinction des capillaires papillaires	Densité capillaire : suivi de traitement anti-âge, comparaison de populations, cartographie selon les zones du corps observées, effets vasodilatateurs/vasoconstricteurs, tests d'irritation
Laser-doppler	2nd plexus (environ 400µm)	Cartographie générale de la microcirculation réticulaire	Idem
Microélastographie	5 mm	Architecture globale	Évaluation de l'élasticité cutanée
OCT	1,5 mm	Tissulaire, à l'intermédiaire entre confocal et échographe	Efficacité d'une crème hydratante, évaluation des rides, effets de traitement lasers, évaluation des ongles, cheveux, poils ou barbe, effets d'anti-transpirants.
Microscopie confocale	250 µm	Cellulaire	Suivi de mélasma, vitiligo, pigmentation post-inflammatoire, acné, rejets de tatouages. Effets de traitements par lasers, thérapies par lumière pulsée, produits anti-âges en général, produits hydratants
Imagerie multispectrale	Selon les zones, possibilités d'observer la vascularisation	Tissulaire	Suivi de vitiligo, mélasma, rosacée, psoriasis, érythèmes, troubles inflammatoires et pigmentaires.
IRM	Dépend de la sonde utilisée, peut atteindre le derme	Dépend de la sonde utilisée, peut être quasiment identique à l'histologie	Évaluation d'hydratants, suivi morphologique des produits anti-âges.
Raman	Stratum corneum	Composition moléculaire	Viellissement, épaisseur et contenu en eau du stratum corneum.
Microscopie multiphotonique	200µm	Sub-cellulaire	Épaisseur des couches superficielles, composition en collagène, élastine.

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des principales techniques citées

Biopsie optique : applications en médecine esthétique

- 16 - BOONE M, NORRENBERG S, JEMEC GBE, DEL MARMOL V. Imaging of basal cell carcinoma by high-definition optical coherence tomography: histomorphological correlation. A pilot study. *Br J Dermatol.* 2012 Oct; 167(4):856-64.
- 17 - BYRNE AJ. Bioengineering and subjective approaches to the clinical evaluation of dry skin. *Int J Cosmet Sci.* 2010 Jun 21.
- 18 - YAMASHITA T, NEGISHI K, HARIYA T, KUNIZAWA N, IKUTA K, YANAI M, et al. Intense Pulsed Light Therapy for Superficial Pigmented Lesions Evaluated by Reflectance-Mode Confocal Microscopy and Optical Coherence Tomography. *J Invest Dermatol.* 2006 Jun 1; 126(10):2281-6.
- 19 - MOGENSEN M, THOMSEN JB, SKOVGAARD LT, JEMEC GB. Nail thickness measurements using optical coherence tomography and 20-MHz ultrasonography. *Br J Dermatol.* 2007 Nov; 157(5):894-900.
- 20 - Vidéo "OCT sweat ducts 3D": <https://youtu.be/qE7HjQX0w4>
- 21 - Vidéo "Confocal microscopy when breathing": <http://youtu.be/x9xJPzKC6qE>
- 22 - RAJADHYAKSHA M, GONZÁLEZ S, ZAVISLAN JM, ANDERSON RR, WEBB RH. In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin II: Advances in Instrumentation and Comparison With Histopathology. *J Invest Dermatol* 1999
- 23 - HICKS SP, SWINDELLS KJ, MIDDELKAMP-HUP MA, SIFAKIS MA, GONZÁLEZ E, GONZÁLEZ S. Confocal histopathology of irritant contact dermatitis in vivo and the impact of skin color (black vs white). *J Am Acad Dermatol.* 2003
- 24 - GAMBICHLER T, SAUERMAN K, ALTINTAS MA, PAECH V, KREUTER A, ALTMAYER P, ET AL. Effects of repeated sunbed exposures on the human skin. In vivo measurements with confocal microscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004 Feb; 20(1):27-32.
- 25 - LONGO C, ZALAUDEK I, ARGENZIANO G, PELLACANI G. New directions in dermatopathology: in vivo confocal microscopy in clinical practice. *Dermatol Clin.* 2012 Oct; 30(4):799-814, viii.
- 26 - MOSCARELLA E, RABINOVITZ H, ZALAUDEK I, PIANA S, STANGANELLI I, OLIVIERO MC, ET AL. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Feb;29(2):307-14.
- 27 - HOFMANN-WELLENHOF R, PELLACANI G, MALVEHY J, SOYER HP. Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases. *Springer Science & Business Media;* 2012. 484 p.
- 28 - PERROT J-L, CINOTTI E, LABELLE B, TRAU C, RABÉRI H, FLORI P, et al. Rapid diagnosis of scabies by manual confocal reflectance microscopy. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Jun; 139(6-7):502-5.
- 29 - YUAN C, WANG XM, GUICHARD A, LIHOREAU T, MAC-MARY S, KHYAT L, et al. Comparison of reflectance confocal microscopy and standardized skin surface biopsy for three different lesions in a pityriasis folliculorum patient. *Br J Dermatol.* 2014 Oct 31.
- 30 - MANFREDINI M, MAZZAGLIA G, CIARDO S, FARNETANI F, MANDEL VD, LONGO C, et al. Acne: in vivo morphologic study of lesions and surrounding skin by means of reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Sep 26;
- 31 - GUICHARD A, AGOZZINO M, HUMBERT P, FANIAN F, ELKHYAT A, ARDIGÒ M. Skin rejecting tattoo ink followed, in vivo, by reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar; 28(3):391-5.
- 32 - GONZÁLEZ S, GILABERTE-CALZADA Y. In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. *Int J Cosmet Sci.* 2008 Feb; 30(1):1-17.
- 33 - LONGO C, CASARI A, DE PACE B, SIMONAZZI S, MAZZAGLIA G, PELLACANI G. Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. *Skin Res Technol.* 2015 Feb; 19(1):e167-175.
- 34 - WURM EMT, LONGO C, CURCHIN C, SOYER HP, PROW TW, PELLACANI G. In vivo assessment of chronological ageing and photoageing in forearm skin using reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol.* 2012 Aug; 167(2):270-9.
- 35 - MANFREDINI M, MARCO M, MAZZAGLIA G, GIOVANNA M, CIARDO S, SILVANA C, ET AL. Does skin hydration influence keratinocyte biology? In vivo evaluation of microscopic skin changes induced by moisturizers by means of reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol.* 2015 Aug; 19(3):299-307.
- 36 - LIHOREAU T, MARCON B, ROUSSELET A, SAINTHILLIER JM, HUMBERT P. Confocal laser scanning microscopy: improving the process of image analysis. 29ème Congrès annuel de recherche dermatologique (CARD), Besançon (France), 2011. *J Invest Dermatol* 2011, 131:2145.
- 37 - KURUGOL S, KOSE K, PARK B, DY JG, BROOKS DH, RAJADHYAKSHA M. Automated delineation of dermal-epidermal junction in reflectance confocal microscopy image stacks of human skin. *J Invest Dermatol.* 2015 Mar; 135(3):710-7.
- 38 - GOMEZ DD, CLEMMENSEN LH, ERSBØLL BK, CARSTENSEN JM. Precise acquisition and unsupervised segmentation of multi-spectral images. *Computer Vision and Image Understanding [Internet].* 2007; 106(2-3):183-93.
- 39 - MOULIN-ROMSEE G, BENAMOR M, NEUENSCHWANDER S. Desmoplastic neurotropic melanoma in a patient with trigeminal neuralgia: FDG PET/CT and MRI. *Clin Nucl Med.* 2008 May; 33(5):353-5.
- 40 - PFANNENBERG C, ASCHOFF P, SCHANZ S, ESCHMANN SM, PLATHOW C, EIGENTLER TK, et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2007 Feb; 43(3):557-64.
- 41 - CHOI EA, GERSHENWALD JE. Imaging studies in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Apr; 16(2):403-30.
- 42 - AUBRY S, LECLERC O, TREMBLAY L, RIZCALLAH E, CROTEAU F, ORFALI C, et al. 7-tesla MR imaging of non-melanoma skin cancer samples: correlation with histopathology. *Skin Res Technol.* 2012 Nov; 18(4):413-20.
- 43 - AUBRY S, CASILE C, HUMBERT P, JEHL J, VIDAL C, KASTLER B. Feasibility study of 3-T MR imaging of the skin. *Eur Radiol.* 2009 Jul; 19(7):1595-603.
- 44 - LY E, DURLACH A, ANTONICELLI F, BERNARD P, MANFAIT M, PIOT O. Probing tumor and peritumoral tissues in superficial and nodular basal cell carcinoma using polarized Raman microspectroscopy. *Exp Dermatol.* 2010 Jan;19(1):68-73.
- 45 - TFAYLI A, GUILLARD E, MANFAIT M, BAILLET-GUFFROY A. Raman spectroscopy: feasibility of in vivo survey of stratum corneum lipids, effect of natural aging. *Eur J Dermatol.* 2012 Jan-Feb; 22(1):36-41.
- 46 - KONG K, ROWLANDS CJ, VARMA S, PERKINS W, LEACH IH, KOLOYDENKO AA, et al. Diagnosis of tumors during tissue-conserving surgery with integrated autofluorescence and Raman scattering microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Sep 17; 110(38):15189-94.
- 47 - KOEHLER MJ, VOGEL T, ELSNER P, KÖNIG K, BÜCKLE R, KAATZ M. In vivo measurement of the human epidermal thickness in different localizations by multiphoton laser tomography. *Skin Res Technol.* 2010 Aug; 16(3):259-64.
- 48 - KOEHLER MJ, SPEICHER M, LANGE-ASSCHENFELDT S, STOCKFLETH E, METZ S, ELSNER P, et al. Clinical application of multiphoton tomography in combination with confocal laser scanning microscopy for in vivo evaluation of skin diseases. *Exp Dermatol.* 2011 Jul; 20(7):589-94.
- 49 - HERMAN C, CETINGUL MP. Quantitative visualization and detection of skin cancer using dynamic thermal imaging. *J Vis Exp.* 2011; (51).
- 50 - BUZUG TM, SCHUMANN S, PFAFFMANN L, REINHOLD U, RUHLMANN J. Functional infrared imaging for skin-cancer screening. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:2766-9.
- 51 - ROBLER D, KURACHI C, STEPANEK V, WILLIAMS MD, ELNAGGAR AK, LEE JJ, et al. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009 May;2(5):423-31.
- 52 - HONG H, SUN J, CAI W. Anatomical and molecular imaging of skin cancer. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2008;1:1-17.