

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE STITS
Laboratoire Charles Fabry, Institut d'Optique

DISCIPLINE PHYSIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 20/12/2012

par

Masreshaw-Demelash BAYLEYEGN

<p>Tomographie par cohérence optique pour la chirurgie laser du glaucome</p>
--

Résumé

Directeur de thèse : **Arnaud DUBOIS**

Professeur (Université Paris-Sud)

Composition du jury :

Rapporteurs :

Benoît-Claude FORGET

Professeur (Université Paris-Descartes)

Jean-Marc FRIGERIO

Professeur (Université Pierre et Marie Curie)

Examineurs :

Gaël LATOUR

MC (Université Paris-Sud)

Sandrine LEVEQUE-FORT

CR (HDR) (Université Paris-Sud)

Karsten PLAMANN

Professeur (LOA, ENSTA ParisTe)

Introduction

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'un projet financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), intitulé "NOUGAT". NOUGAT est un acronyme qui signifie "Nouvel Outil Pour La chirurgie du Glaucome Assistée par laser femtoseconde et Tomographie optique par cohérence». Le projet, mené en collaboration, a impliqué les partenaires suivants : le Laboratoire d'Optique Appliquée de l'ENSTA ParisTech (École Polytechnique, CNRS), le Laboratoire Charles Fabry (Institut d'Optique Graduate School), la Société "Amplitude Systèmes" et le Laboratoire Biotechnologie et Œil de l'hôpital Hôtel-Dieu / Université Paris Descartes.

Il s'agissait de développer un système de tomographie par cohérence optique à haute résolution spatiale pour l'imagerie du canal de Schlemm de l'œil humain qui se trouve à une profondeur d'environ 0,8 mm dans le limbe de la cornée, milieu fortement diffusant. L'imagerie du canal de Schlemm est capitale afin d'envisager la chirurgie par laser du glaucome, qui consiste à inciser cette partie de l'œil avec un faisceau laser infra-rouge afin d'améliorer l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Le glaucome

Le glaucome, maladie oculaire caractérisée par des dommages du nerf optique, est l'une des principales causes de cécité dans le monde. Au niveau mondial, environ 110 millions de personnes sont touchées (~ 1 million en France) par le glaucome et pas moins de 6 millions de personnes sont totalement aveugles des deux yeux à cause de cette maladie. Les dommages au nerf optique sont principalement causés par une élévation de la pression intraoculaire (PIO) due à une accumulation excessive d'humeur aqueuse. Une augmentation de la PIO se produit lorsque le taux de production de l'humeur aqueuse est supérieur à sa vitesse d'élimination. Cela peut se produire de plusieurs façons. La forme la plus courante de glaucome, le glaucome à angle ouvert, se produit lorsque le trabeculum qui contribue à l'élimination de plus de 85% de l'humeur aqueuse, subit une sclérose. Le rôle de filtre régulateur de la vitesse d'évacuation de l'humeur aqueuse, joué par le trabeculum, se trouve alors altéré. Le canal de Schlemm collecte le liquide excrété qui emprunte ensuite les veines aqueuses et épisclérales pour rejoindre le réseau veineux. Le canal de Schlemm joue un rôle prépondérant dans la régulation et la stabilité de la PIO.

Traitements conventionnels du glaucome

La méthode la plus courante de traitement du glaucome consiste à abaisser la PIO, soit en diminuant son taux de production, soit en augmentant son taux d'élimination. Des gouttes sont, dans la plupart des cas, le premier choix de traitement. Même si le succès d'un traitement médical dépend fortement de la surveillance rigoureuse de la prescription, la prise de gouttes plusieurs fois par jour, et dans certains cas pour la vie entière, est difficile pour les patients. Par conséquent, une mauvaise observance des médicaments et des visites de suivi est un problème majeur lié à cette médication. En outre, les gouttes pour les yeux peuvent avoir des effets secondaires néfastes et peuvent ne pas être tolérées par le patient. Dans ce cas, le patient doit subir une intervention chirurgicale. Pour les traitements du glaucome à angle ouvert, la trabéculotomie est la technique chirurgicale de choix. Toutefois, la trabéculotomie comporte des risques potentiels de complications telles que : infection, fuite, irritation, hypotonie oculaire ($PIO \leq 5$ mm de Hg), décollement de la choroïde, ou encore développement d'une cataracte. En général, en raison de ces complications post-chirurgicales, les méthodes classiques de traitement du glaucome de manière chirurgicale présentent un faible taux de réussite (environ 60%).

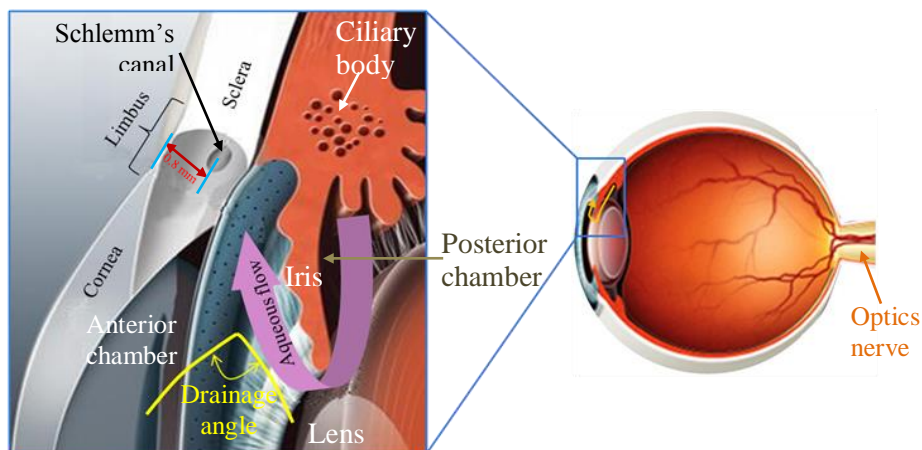


Figure 1 Représentation schématique du système de circulation de l'humeur aqueuse dans l'œil humain [1].

Traitements par laser

La disponibilité de lasers efficaces pour la chirurgie des tissus biologiques a ouvert une troisième méthode alternative au traitement du glaucome. Le traitement par laser le plus largement utilisé pour le glaucome à angle ouvert est la trabéculoplastie laser, où un faisceau laser visible est envoyé à travers la cornée pour brûler les zones spécifiques au niveau du trabeculum, permettant ainsi l'écoulement normal de l'humeur aqueuse. Comme la trabéculoplastie est une méthode qui détruit une partie des tissus, elle ne peut pas être répétée fréquemment. L'autre inconvénient de cette procédure est lié au fait que la résistance essentielle à l'écoulement aqueux se situe dans la partie la plus externe du trabeculum au niveau du canal de Schlemm, alors que la trabéculoplastie cible la base du trabeculum qui n'offre pas beaucoup de résistance. L'œdème de la cornée est un autre problème qui peut limiter l'utilisation de lasers visibles pour la trabéculoplastie au travers de la cornée. Par conséquent, la trabéculoplastie au laser est inefficace pour contrôler la PIO à long terme.

Nouvelle approche (étudiée au cours de cette thèse)

Une meilleure approche pour le traitement par laser du glaucome à angle ouvert exigerait la pratique de la chirurgie au niveau du canal de Schlemm, directement à travers la sclère. Cela permettrait de réaliser une découpe au laser dans la région où la chirurgie est nécessaire. Cependant, comme la sclérotique diffuse fortement la lumière visible et le proche infrarouge, il n'est pas possible de pénétrer assez profondément pour atteindre le canal de Schlemm qui se trouve à $\sim 0,8$ mm de profondeur dans la jonction du limbe cornéoscléral en utilisant des sources laser conventionnelles. Une solution pour réduire la dispersion consiste à augmenter la longueur d'onde du laser. Pour cette raison, une source laser femtoseconde optimisée à la longueur d'onde de 1650 nm a été développée au LOA-ENSTA dans le cadre du projet NOUGAT. Des incisions par laser effectuées dans la sclérotique et la cornée humaine œdémateuse ont montré que le laser à 1650 nm permet en effet d'améliorer significativement la profondeur de l'incision.

Par ailleurs, un système d'imagerie à haute résolution non invasif est nécessaire afin de contrôler la chirurgie par laser qui doit être effectuée dans la zone du canal de Schlemm. L'OCT, capable d'effectuer une imagerie en coupe des tissus biologiques en temps réel avec

une résolution spatiale de quelques micromètres de profondeur jusqu'à une profondeur de quelques millimètres, est la technique d'imagerie que nous avons retenue.

La technique de Tomographie par Cohérence Optique (OCT)

En termes de résolutions et de profondeur accessible, l'OCT se situe entre l'imagerie ultrasonore ($\sim 150 \mu\text{m}$ de résolution et pénétration de l'ordre du centimètre) et la microscopie confocale ($\sim 1 \mu\text{m}$ de résolution et quelques centaines de micromètres de pénétration). L'OCT peut être utilisé pour l'imagerie in situ et in vivo, car aucune préparation de l'échantillon n'est requise. Basée sur l'interférométrie en lumière faiblement cohérente, cette technique exploite la propriété de cohérence temporelle de la lumière pour effectuer une imagerie tomographique à haute résolution. La résolution axiale est déterminée par la longueur de cohérence de la source lumineuse : plus le spectre de la source de lumière est large, meilleure est la résolution axiale pour l'imagerie. La résolution transversale de l'OCT, comme dans tous les microscopes à balayage, est déterminée par la taille du faisceau focalisé sur l'échantillon.

Parmi les différentes modalités d'OCT existantes, nous avons développé et utilisé l'OCT dans le domaine de Fourier ("Fourier-domain" OCT, FD-OCT). La raison de notre choix est que la FD-OCT est plus rapide et plus sensible que dans l'OCT dans le domaine temporel ("Time-domain" OCT, TD-OCT). FD-OCT elle-même peut être réalisée soit en utilisant une source laser à balayage ("Swept-source" OCT, SS-OCT) ou en utilisant un spectromètre ("spectral-domain" OCT, SD-OCT). Pour notre projet, nous avons étudié les deux approches, SS-OCT et SD-OCT.

Au début du projet, nous avons utilisé un système SS-OCT disponible commercialement (OCS1300SS, Thorlabs) travaillant à la longueur d'onde centrale de $1,3 \mu\text{m}$. En raison de sa relativement faible résolution axiale ($12 \mu\text{m}$ dans l'air), ce système SS-OCT ne pouvait pas résoudre correctement le canal de Schlemm. La longueur d'onde centrale de $1,3 \mu\text{m}$ a été choisie afin de réduire l'atténuation de lumière due à la diffusion dans les tissus biologiques. Toutefois, en raison de la dépendance en $\lambda^2/\Delta\lambda$ de la résolution axiale, l'imagerie OCT à la longueur d'onde centrale de $1,3 \mu\text{m}$ nécessite une source de lumière de spectre extrêmement large. Trouver une source laser accordable à large spectre est un défi technologique pour le développement d'un système SS-OCT à haute résolution à la longueur

d'onde centrale de $1,3 \mu\text{m}$. En revanche l'approche SD-OCT à $1,3 \mu\text{m}$ semblait être plus facile à réaliser puisque cette technologie ne nécessite pas une source laser accordable. Toutefois, l'élaboration d'un système SD-OCT à haute résolution nécessite la conception d'un spectromètre à large bande.

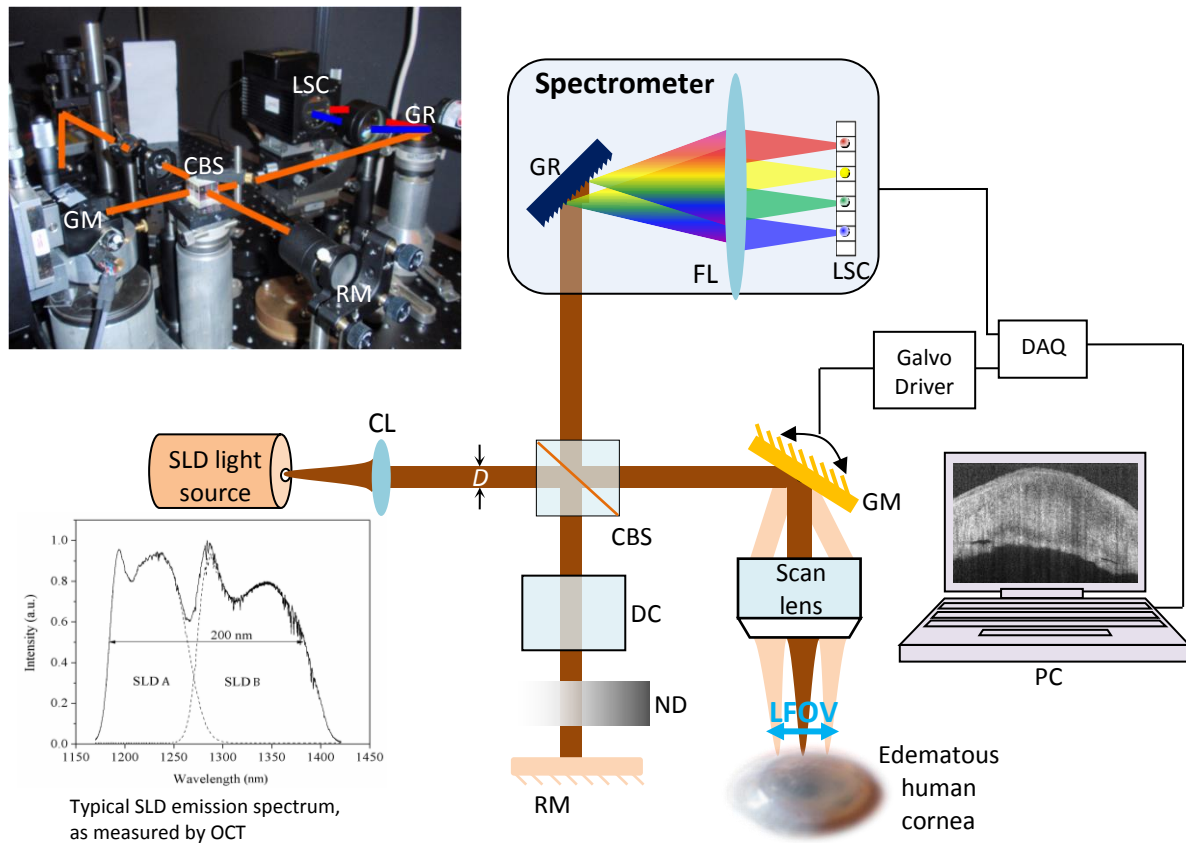


Figure 2 Dispositif expérimental du système SD-OCT à haute résolution. CL: collimating lens, D : beam diameter, CBS: Cube beamsplitter, DC: dispersion compensator, ND: neutral density filter, RM: reference mirror, GM: galvanometric-mounted mirror, LFOV: lateral field of view, GR: grating, FL: focusing lens, LSC: line-scan camera, DAQ: data acquisition board, PC: personal computer.

Développement d'un système SD-OCT à haute résolution

Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé un système SD-OCT à très haute résolution spatiale à la longueur d'onde centrale de $1,3 \mu\text{m}$ [54]. En combinant deux diodes supermulinescentes de spectres décalés, une résolution axiale de $\sim 4 \mu\text{m}$ (dans l'air) a été atteinte, ce qui est la meilleure résolution jamais atteinte avec la technique SD-OCT à cette longueur d'onde. Ce système d'image a une résolution transversale de $6,5 \mu\text{m}$. La sensibilité

et la vitesse maximale de la ligne sont de 95 dB et 46 kHz respectivement. En comparant notre SD-OCT avec système SS-OCT commercial à la même longueur d'onde, nous avons amélioré la résolution axiale d'un facteur 3 et la résolution transversale de près d'un facteur 4.

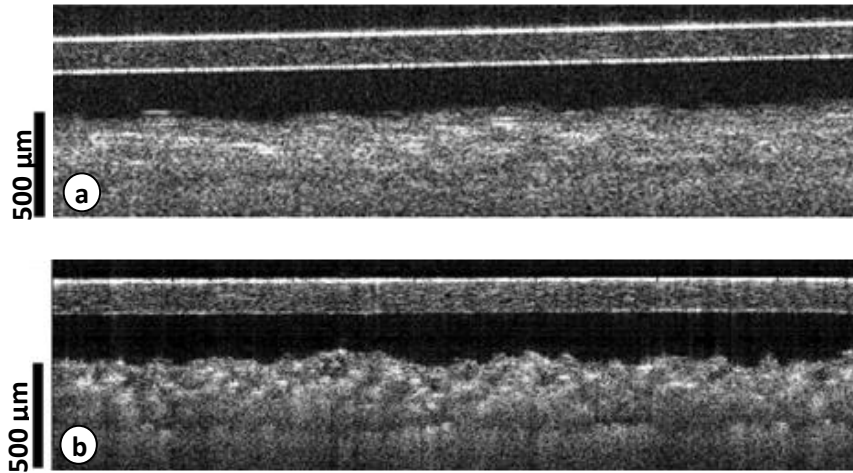


Figure 3 Comparaison d'images obtenues avec deux systèmes OCT fonctionnant à la même longueur d'onde ($1.3 \mu\text{m}$) [2]. L'objet image est une carte de visualisation de faisceaux infrarouges. L'image (a) est obtenue avec le système SS-OCT du commerce. L'image (b) est obtenue avec le système SD-OCT à haute résolution développé au cours de la thèse.

Un procédé numérique de calibration spectrale a été utilisé pour améliorer la sensibilité de détection et de la dégradation de la résolution axiale avec la profondeur d'imagerie. Une sensibilité de détection de 95 dB à la surface de l'échantillon et 82 dB à une profondeur de $\sim 1,8 \text{ mm}$ a été mesurée. Nous avons démontré la possibilité de produire des images à haute résolution de la cornée humaine. Le canal de Schlemm a été correctement imagé pour la première fois [2].

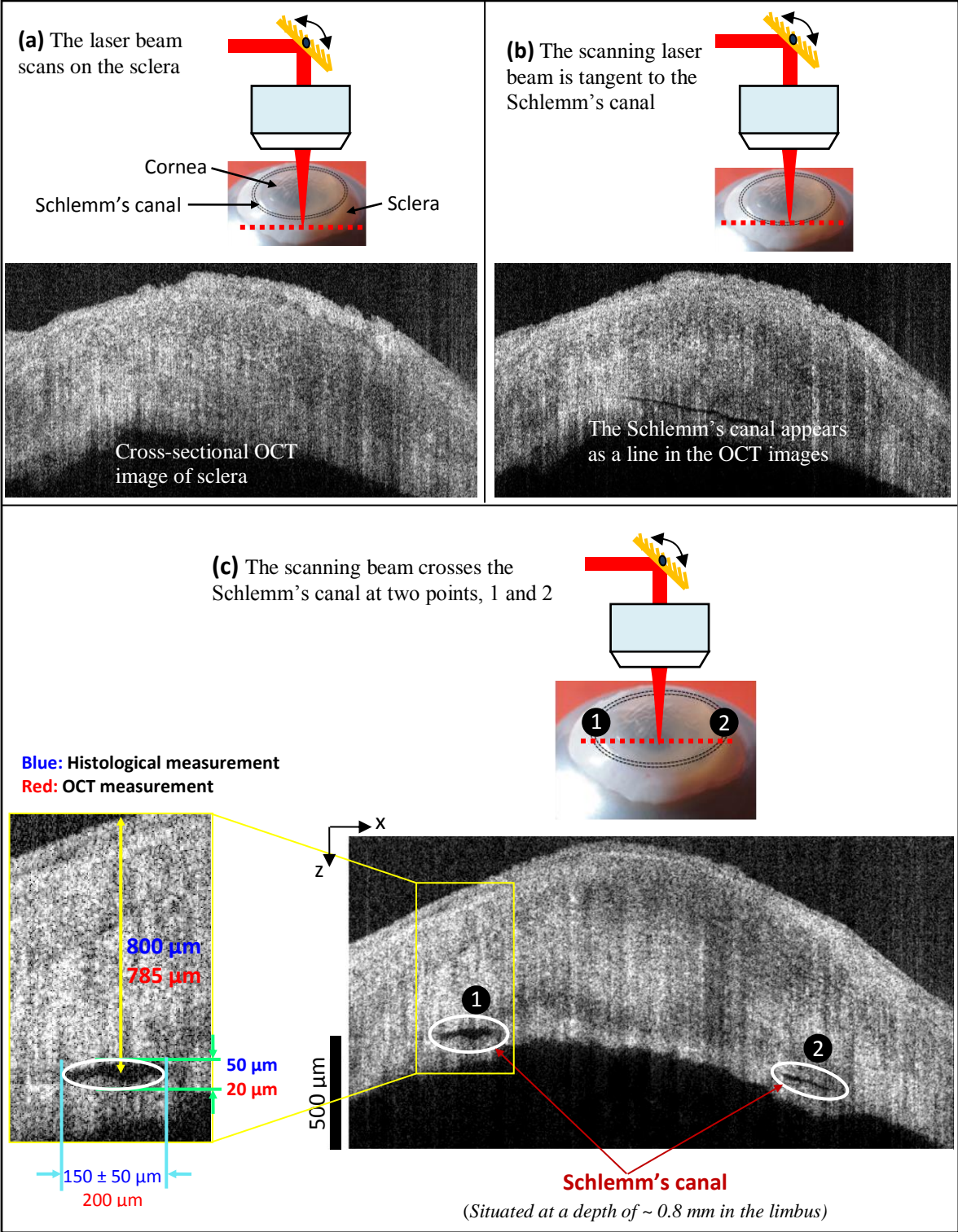


Figure 4 Image tomographique d'une cornée prélevée, révélant le canal de Schlemm.

Comme notre système n'était toutefois pas assez rapide pour l'imagerie à cadence vidéo, le système SS-OCT du commerce a été utilisé pour démontrer la capacité de l'OCT pour surveiller l'incision par laser en temps réel. Pour ce faire, le système OCT et le système d'incision par laser ont été couplés à l'aide d'un séparateur de faisceau très mince. En utilisant ce laser incision, nous avons réalisé cinq trous distincts situés à cinq profondeurs différentes dans une cornée humaine, *in vitro*, et dans le même temps, nous avons réussi à observer l'évolution de l'incision par laser en temps réel. Cette démonstration expérimentale ouvre donc la voie à l'utilisation de systèmes d'imagerie OCT pour le contrôle de la chirurgie du glaucome par laser.

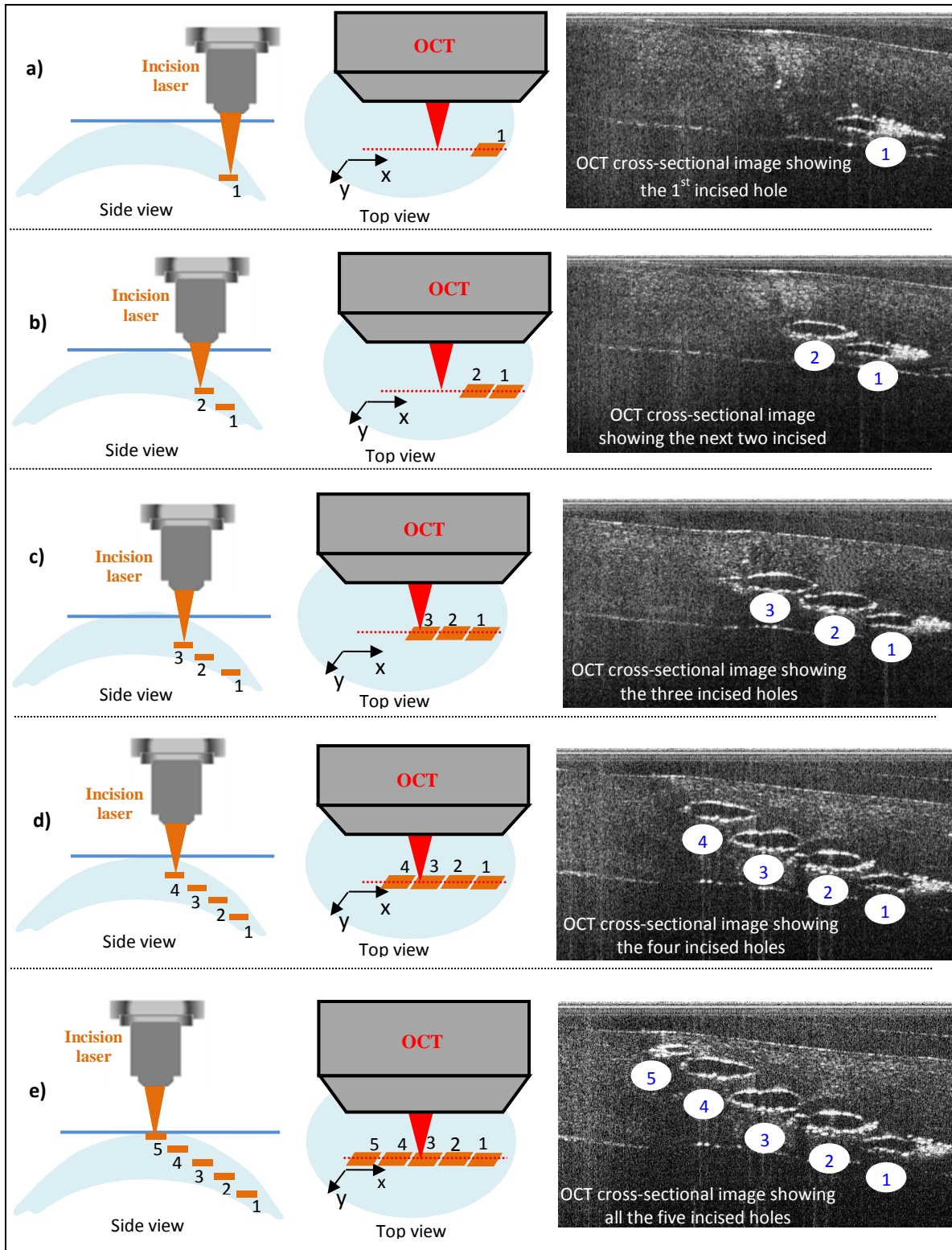


Figure 5 Incisions réalisées par laser dans une cornée humaine prélevée. L'OCT permet de contrôler le résultat de l'opération.

Améliorations possibles

Le système SD-OCT développé au cours de cette thèse utilisait un ordinateur personnel standard (processeur à 2 GHz, 2 Go de RAM). L'imagerie à cadence vidéo n'est pas été atteinte à cause des temps de calculs. Toutefois les performances du système pourraient être considérablement améliorées en utilisant un ordinateur plus puissant. L'optimisation de l'algorithme de traitement du signal permettrait également d'améliorer la vitesse. Une nouvelle caméra deux fois plus rapide que celle dont nous disposons est désormais disponible dans le commerce. Avec ces améliorations, l'imagerie à cadence vidéo devrait être possible.

Nous avons présenté le couplage d'un système SS-OCT du commerce avec un laser chirurgical. Nous avons utilisé un séparateur de faisceau pelliculaire afin de coupler les deux systèmes. Cette configuration nécessite un espace suffisant entre l'objectif et l'échantillon pour accueillir ce séparateur de faisceau. En conséquence, seules des objectifs de faible ON ayant une longue distance de travail peuvent être utilisés. Cela a été possible avec le SS-OCT car il utilise un objectif de faible ON (LSM32, Thorlabs) avec une distance de travail de 25 mm. Pour la même raison, un objectif de faible ON a été utilisé pour focaliser le laser d'incision. De plus, dans cette configuration, la moitié du signal OCT revenant de l'échantillon est perdu au niveau de la lame séparatrice.

Pour le SD-OCT développé au laboratoire, un objectif (LSM02, Thorlabs) de plus haute ON a été utilisé pour améliorer la résolution transversale. En conséquence, la distance de travail n'était que de 7,5 mm. Dans ce petit espace, mettre un séparateur de faisceau n'était pas possible. Donc, en perspective, nous proposons de coupler le laser incision avec le système SD-OCT à la sortie de l'interféromètre SD-OCT l'aide d'un miroir dichroïque (DMSP1500, Thorlabs) qui transmet la courte longueur d'onde du faisceau OCT et réfléchit le faisceau laser d'incision de plus grande longueur d'onde.

Un schéma du prototype, avec le laser chirurgical couplé au système SD-OCT à haute résolution est présenté sur la figure 6.

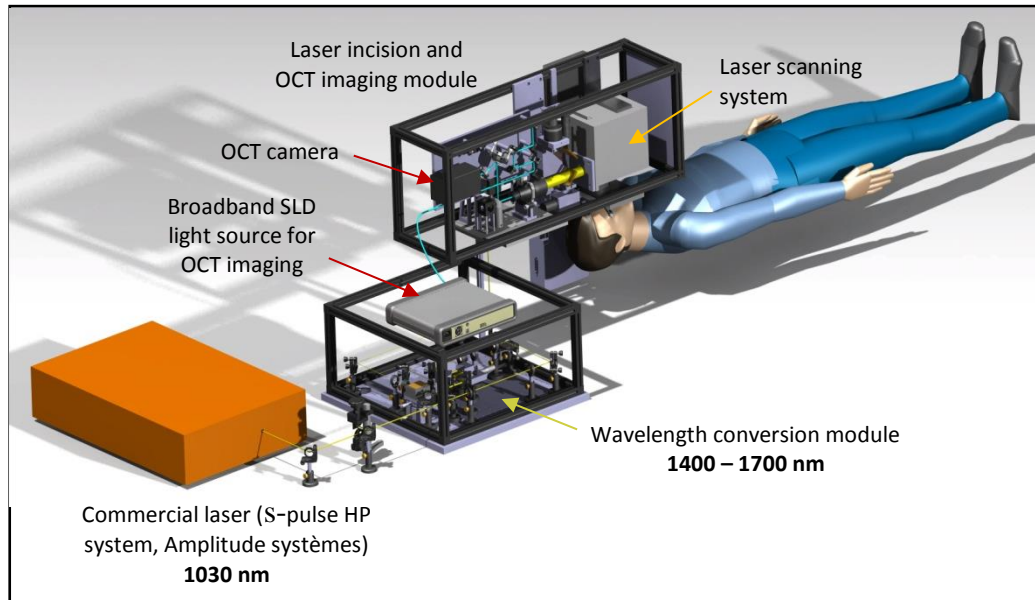


Figure 6 Représentation schématique du prototype couplant le laser chirurgical et le système d'imagerie par OCT.

Cette approche modulaire de couplage des deux systèmes permet de réduire la taille globale de l'outil de chirurgie et de le rendre commode pour l'environnement clinique. Avec quelques améliorations sur le système de balayage laser, en plus de la vitesse d'imagerie OCT, un tel système pourrait devenir un outil d'une grande aide en ophtalmologie pour le traitement par laser du glaucome.

Conclusion

La capacité de la tomographie par cohérence optique (OCT) à délivrer des images tomographiques de tissus biologiques *in vivo*, de manière non invasive et en temps réel, a suscité un intérêt croissant pour de nombreuses applications biomédicales, principalement en ophtalmologie pour l'imagerie de la rétine et du segment antérieur de l'œil. Toutefois, pour l'imagerie à haute résolution de tissus biologiques fortement diffusants, comme la sclérotique et la cornée œdémateuse, la technique nécessitait des améliorations technologiques.

Dans cette thèse, un système d'OCT « Fourier-domain » (FD-OCT) à très haute résolution spatiale ($< 4 \mu\text{m}$), à la longueur d'onde de $1,3 \mu\text{m}$, a été développé. Avec ce système original, nous avons réussi, pour la première fois, à visualiser correctement le canal de Schlemm de l'œil humain qui se trouve à une profondeur d'environ $0,8 \text{ mm}$ dans le limbe de la cornée,

milieu fortement diffusant. L'imagerie du canal de Schlemm est capitale afin d'envisager la chirurgie par laser du glaucome, qui consiste à inciser cette partie de l'œil afin d'améliorer l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Par ailleurs, en collaboration avec le Laboratoire d'Optique Appliquée de l'ENSTA ParisTech, nous avons démontré la possibilité de contrôler en temps réel par OCT des découpes par laser femtoseconde pratiquées dans la cornée humaine *in vitro*. Ces travaux ont montré que l'opération du glaucome par laser femtoseconde, contrôlée par OCT, devrait être possible.

Références bibliographiques

1. "Eyecare Associates of Prescotcote," <http://www.prescotteyedocter.com/eye-library>, 2012.
2. M. D. Bayleyegn, H. Makhlouf, C. Crotti *et al.*, "Ultrahigh resolution spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm using a broadband superluminescent diode light source," *Opt. Comm.*, vol. 285, no. 24, pp. 5564-5569, 2012.