



HAL
open science

Diagnostic optique in vivo de la transparence cornéenne par tomographie par cohérence optique (OCT)

Maëlle Vilbert

► **To cite this version:**

Maëlle Vilbert. Diagnostic optique in vivo de la transparence cornéenne par tomographie par cohérence optique (OCT). Optique [physics.optics]. Institut Polytechnique de Paris, 2022. Français. NNT : 2022IPPAX098 . tel-04187492

HAL Id: tel-04187492

<https://theses.hal.science/tel-04187492v1>

Submitted on 24 Aug 2023

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.

Diagnostic optique *in vivo* de la transparence cornéenne par tomographie par cohérence optique (OCT)

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris
préparée à l'École polytechnique (LOB)

École doctorale n°626 : École doctorale de l'Institut
Polytechnique de Paris (ED IP Paris)
Spécialité de doctorat : Optique, Laser et Plasma

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 10 octobre 2022, par

Maëlle VILBERT

Composition du Jury :

M. Gilles TESSIER Professeur, Sorbonne Université – Institut de la Vision	Président
Mme. Alexandra FRAGOLA Professeure, Université Paris-Saclay – ISMO	Rapporteuse
M. Serge MEIMON Maître de recherche HDR, ONERA	Rapporteur
Mme. Kate GRIEVE Directrice de recherche Inserm, Institut de la Vision	Examinatrice
M. Karsten PLAMANN Professeur, ENSTA Paris – LOA, LOB	Directeur de thèse
Mme. Kristina IRSCH Chargée de recherche CNRS, Institut de la Vision	Co-encadrante de thèse



Remerciements

Mes premiers remerciements vont aux membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer mes travaux avec la bienveillance qui fut la leur. Je remercie vivement Alexandra Fragola et Serge Meimon pour leurs rapports enthousiastes sur mon manuscrit ainsi que Kate Grieve et Gilles Tessier pour leur temps consacré à l'examen de mon travail. Je suis reconnaissante de leurs regards croisés qui m'ont permis d'explorer les différents volets de ma thèse avec de nouvelles approches et perspectives. Merci par ailleurs à Gilles d'avoir été présent dans mon comité de suivi.

Pendant ma thèse, j'ai eu la chance de naviguer entre le Laboratoire d'Optique et Biosciences (LOB) et le Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts. Je remercie d'une part François Hache, directeur du LOB, pour son accueil au laboratoire ainsi que pour sa direction souple et attentive, qui est sans doute pour beaucoup dans l'atmosphère chaleureuse qui règne au LOB. Je remercie d'autre part le Professeur Vincent Borderie de m'avoir intégrée à son service hospitalier et de m'y avoir mise en relation avec de nombreux·ses praticien·nes des Quinze-Vingts : découvrir les problématiques cliniques de l'intérieur a profondément nourri mes travaux.

C'est également avec un pied dans chacune de ces institutions que j'adresse tous mes remerciements à Karsten Plamann, mon directeur de thèse, et à Kristina Irsch, ma co-encadrante. Leur disponibilité, leur exigence et leur soutien furent autant de piliers importants pendant cette période au contexte particulier de pandémie de Covid19; j'ai particulièrement apprécié la confiance et l'autonomie qui m'ont été accordées, notamment pour l'aménagement de mon travail dans l'espace et dans le temps. Je remercie en particulier Karsten pour la généreuse transmission de sa passion pour l'enseignement ainsi que pour les éclectiques *blind-tests* musicaux sur la route entre le LOB et l'Institut Villebon-Georges Charpak. Je remercie par ailleurs Kristina pour, entre autres, son exigence infatigable et motrice dans l'écriture et l'exercice parfois ingrat de (re-)soumission des articles scientifiques.

Merci à toutes celles et ceux avec qui j'ai eu l'occasion de collaborer régulièrement autour de la thématique « cornée » : Romain Bocheux, pour la qualité du manuscrit dont j'ai hérité ; Pascal Pernot et Rémi Carminati, pour leur sympathie et leur pédagogie dans la transmission de leurs modèles statistiques et optiques ; Vincent Borderie et Cristina Georgeon, pour leur disponibilité à discuter de tous les aspects cliniques des pathologies cornéennes, des greffes et des méthodes de diagnostic associées ; Hugo Lama, pour le stimulant travail en commun sur sa thèse de médecine ; Benjamin Memmi, pour le partage des cas cliniques étonnants post-chirurgie réfractive ; enfin, toute l'équipe de la Banque Française des Yeux – notamment Marc Muraine, Sophie Gleize et Isabelle Sourati – pour

les nombreux échanges sur leurs problématiques spécifiques ainsi que pour la mise à disposition de cornées à usage scientifique. Un grand merci aux stagiaires qui ont contribué de près ou de loin à l'analyse des images cornéennes, à qui je souhaite tout le meilleur pour la suite : Corentin Soubeiran, pour son brillant projet de Master ; Paul Parant, Pierre Lebegue, Shirley Fenosa Zonantenaina, Lisa Fisson et Marion Chadal, pour leur passage au LOB qui nous a permis d'explorer certains volets du projet ; Faustine Dumont, pour son appui indispensable dans l'utilisation des dispositifs ophtalmiques et l'export des images cliniques lors de ses deux années de stage d'orthoptie aux Quinze-Vingts.

Mes remerciements chaleureux vont également aux collègues du LOB dont l'aide fut précieuse pour mener à bien mon projet doctoral : d'une part Anatole Chessel avec son expertise en bio-informatique et d'autre part l'équipe SHG et sa connaissance pointue de la cornée. Merci donc à Marie-Claire Schanne-Klein, Gaël Latour et Clothilde Raoux pour les échanges nombreux et instructifs sur le tissu cornéen, pour la logistique rodée en salle de préparation de cornées et pour les galettes bretonnes au caramel au beurre salé (la rédaction n'en fut que plus savoureuse). Merci en particulier à Clothilde pour ses protocoles limpides de manipulation des greffons et pour sa transmission bienveillante des gestes associés. Merci aussi à Chloé Giraudet du LMS pour sa formation expresse à l'utilisation d'un injecteur la veille d'un départ en mission. Merci enfin à Gaël pour le généreux partage de son expertise autour de l'OCT et pour son invitation à adapter mes codes aux objets patrimoniaux vernis : j'ai adoré ce pas de côté, partagé avec Giulia Galante et Laetitia Desvois, à l'interface fédératrice entre imagerie scientifique et matérialité de l'art. J'espère que cette collaboration connaîtra une suite, sur un chantier de restauration et/ou en enseignement entre arts et sciences.

D'autres interactions furent plus ponctuelles mais non moins riches. Je remercie ainsi Jonas Ogien et Arnaud Dubois de DAMAE Medical pour leur point de vue expert sur l'OCT et pour le partage de fantômes diffusants. Je remercie également Laure Siozade, Julien Fade et Valentin Espinas de l'Institut Fresnel pour leur accueil à CERIMED de Marseille lors d'une intense semaine de manips exploratoires autour de la diffusométrie cornéenne. Enfin, merci à Anaïs Vautier et Fanny Chaventré du CHU Rouen pour leur intérêt porté à notre méthode ainsi qu'à Imène Salah de la Fondation Rothschild pour les discussions éclairantes sur le cristallin.

Au-delà du sujet de recherche lui-même, je remercie toutes celles et ceux qui ont permis à mes travaux d'exister et d'avancer. Au LOB, un grand merci à Christelle Français et Laure Lachapelle pour leur soutien administratif efficace et humain. Merci également à Jean-Marc Sintès pour son aide technique au pied levé. Merci à Jean-Christophe Lambry et Ernan Roitman pour leur soutien informatique ainsi que pour les tomates-cerises de Potag'X. Merci à Willy Supatto et au pôle « Microscopies avancées » pour les *labmeetings* propices à la cohésion de groupe et à la circulation des idées. Merci enfin au psychologue de l'école Édouard Phélizon pour son aide tout en finesse. Aux doctorant·es qui liront ces lignes : n'hésitez jamais à demander un soutien psy, c'est OK d'en avoir besoin et ça fait du bien !

Plus globalement, j'adresse mes sincères remerciements aux collègues rencontrés au LOB ou aux Quinze-Vingts, qui rendent le monde de la recherche si divers et ouvert.

Côté LOB, je remercie chacun et chacune pour les moments partagés au détour d'un couloir, à la pause déjeuner, en randonnée, en musique, au bord de la mer aux Journées du LOB ou à MiFoBio ou en week-end en Bretagne, ainsi qu'à tant d'autres occasions. Je garderai un souvenir ému des échanges enthousiastes autour de la gastronomie : gustativement, c'était une super thèse ! Une pensée particulière va à mes co-doctorant·es arrivé·es en 2019 – Anastasia, Bo, Hugo et Seongbin – avec qui nous avons vécu l'arrivée du Covid au bout de quelques mois. Pensées également pour l'équipe solidaire des doctorant·es et post-docs du labo, passé·es et actuel·les, dont je suis fière d'avoir fait partie : Clothilde, Margaux, Giulia, Bahar, Clément, Maxime, Auriane, Stella, Amélie, Anaïs, Blandine, Dale, Rima, Lien, Fanny, Arthur, Vincent... Merci tout particulièrement à Júlia et Sophie pour les innombrables sujets de conversation, d'*Into the Unknown* au *Book of Answers* en passant par l'organisation d'une Fête de la Science féministe. Je repars avec tous ces souvenirs précieux en tête.

Côté Quinze-Vingts, merci aux collègues qui ont partagé le quotidien et les déjeuners chez Subito Café, Aurélien et Emmanuelle. Merci également au PARIS *Eye Imaging group* pour la fabuleuse émulation scientifique qui en émane ; merci en particulier à Kate Grieve pour l'opportunité de me prêter à l'exercice de la *review* d'article scientifique. Merci enfin à Slava pour les échanges autour de l'OCT et la bonne surprise concernant le dispositif *low cost* de Lumedica.

J'en profite pour remercier les équipes pédagogiques qui m'ont accueillie comme enseignante vacataire au sein de l'Université Paris-Saclay, à l'Institut d'Optique Graduate School et à l'Institut Villebon Georges-Charpak. J'ai trouvé ça bien plus agréable de ce côté-ci du rideau ! Merci donc à Fabienne Bernard, Lionel Jacobowicz, Cédric Lejeune et Thierry Avignon côté IOGS ainsi qu'à Martine Thomas et Karsten côté IVGC. Merci également aux équipes du Centre d'Expérimentation Pédagogique et de *La Physique Autrement* : je suis reconnaissante envers Fabienne Bernard (encore), Julien Bobroff, Frédéric Bouquet et Jeanne Parmentier de leur invitation à l'inspirant séminaire de pédagogie *Reimagine physics teaching*, qui m'a permis de constater que design, physique et enseignement dans la forêt peuvent faire très bon ménage. Merci à Adèle Nyitrai pour les échanges entre design et couleur qui s'en sont ensuivis ainsi qu'à Denis Terwagne et Natacha Krins pour leurs réflexions essentielles autour du corps et du cœur dans l'enseignement (et dans la vie en général). Merci enfin à Valentine Duru pour son amitié : il y a encore des apéros à organiser et des *escape games* de physique à créer.

Enfin, je souhaite remercier celles et ceux qui ont beaucoup compté dans mon parcours de physicienne curieuse d'interdisciplinarité. Un très grand merci à Mathieu Hébert de m'avoir accompagnée depuis ma scolarité supopticienne jusqu'à mon comité de suivi de thèse, de m'avoir soutenue lors des concours et encouragée à cultiver un regard ouvert et singulier. Merci également au Centre de Recherche sur la Conservation et son pôle « Couleur et effets visuels » de m'avoir accueillie comme apprentie pendant 3 années qui ont changé ma vie. Merci à Fabien Pottier, avec qui j'ai tellement aimé partager ce bout de chemin et *Juste une mise au point* ; Lucie Arberet, pour cette traversée doctorale vécue à distance ; Anne Michelin, pour les nombreux échanges passés et actuels sur la couleur ; Aurélie Tournié, Laurianne Robinet, Oulfa Belhadj, Céline Daher et les autres collègues que j'ai eu la chance de côtoyer au CRCC. Je remercie également les chercheuses biologistes épatantes que j'ai rencontrées grâce aux papillons transparents, qui m'ont ouvert la

porte de l'écologie visuelle et évolutive : Marianne Elias, Doris Gomez et Charline Pinna, auprès de qui j'ai tant appris. Merci aussi à Eric Guilbert pour ses conseils d'expert en grimpe d'arbres, hier et aujourd'hui, à Camille Le Roy pour ses explications de stats et le partage de ses stratégies de terrain (du Big Shot aux *juanes*) ainsi qu'à Stephan Borensztajn pour son œil d'esthète au MEB. Enfin, un immense merci à Françoise Viénot pour la transmission passionnée d'une vie de recherche sur l'apparence visuelle ainsi qu'à Christine Andraud : les mots me manquent pour exprimer ma très vive gratitude mais, pour faire simple, je te remercie sincèrement de m'avoir donné ma chance lors de ce stage d'un mois en juin 2016... Que d'aventures ont suivi !

Je remercie par ailleurs les personnes qui ont contribué à nourrir une autre facette de ma personnalité, parfois dure à réconcilier avec la première. Mille mercis à Michèle Pierre de m'avoir offert une carte blanche lors du merveilleux festival La Semaine Classique du Lavoisier, en décembre 2021 : allier sur scène physique ondulatoire et papillons tout en jouant du violoncelle fut un sacré défi, que je n'aurais jamais osé relever sans son invitation. Merci également à David Louwerse pour sa transmission passionnée de la pratique instrumentale pendant toutes ces années, à François Salque pour sa confiance et les concerts avec *l'Orchestre de violoncelles*, à Julien Hanck pour ses nombreuses invitations à jouer ensemble et, plus généralement, à toutes les copaines qui font vivre ce monde superbe du spectacle vivant. Merci aux associations géniales qui ont rythmé ma vie musicale ces dernières années – *feue* Pixelophonia, l'Orchestre Elektra, le Philharmonicœur et la chorale féministe Nos Lèvres Révoltées – grâce auxquelles j'ai renoué avec le plaisir grisant du jeu en orchestre et des frissons en c(h)œur.

Je clos ces remerciements avec une gratitude immense envers celles et ceux qui ont été à mes côtés durant cette longue traversée qu'est une thèse. Merci infiniment à Robin de m'avoir soutenue au quotidien, inspirée et écoutée, sortie de ma grotte pour aller au cinéma et partir en vacances... Merci à lui d'avoir fédéré tant de témoignages d'amitié au moment de ma soutenance, qui m'ont profondément touchée. Pensées particulières pour Cécile, Wilfried, Hélène, Clément, Nicolas et Michelle (la meilleure voisine au monde) avec qui j'ai partagé des moments-clés de ce doctorat. Pour terminer, merci à Tiphaine et Oscar pour notre adelphité partagée, à mes parents et beaux-parents pour leurs encouragements de toujours et pour le pot de thèse magnifique. Merci enfin à celles et ceux ayant pu faire le déplacement (que dis-je, l'expédition !) jusqu'au plateau de Saclay pour ma soutenance : c'était formidable de franchir ce cap symbolique en si bonne compagnie.

Merci à toutes celles et ceux que j'aurais oublié·es ici mais sans qui le chemin n'aurait pas été aussi riche et inattendu.

Table des matières

Remerciements	v
Introduction	1
I Transparence de la cornée humaine	5
1	Optique oculaire 6
1.1	Anatomie de l'œil 6
1.2	Domaines de la vision 8
2	Anatomie et fonctionnement de la cornée 8
2.1	Épaisseur et courbures 8
2.2	Histologie 11
2.3	Environnement 13
3	De la transparence à l'opacité cornéenne 14
3.1	Origine de la transparence cornéenne 14
3.2	Diffusion dans la cornée humaine 16
3.3	Impact sur la vision 16
4	Présentation de deux pathologies cornéennes 17
4.1	La dystrophie de Fuchs et la greffe endothéliale 18
4.2	Le <i>haze</i> post-chirurgie réfractive 19
5	Mesurer la transparence de la cornée 20
5.1	Imagerie cornéenne dans la pratique ophtalmologique 20
5.2	Méthode développée par l'équipe 21
II Analyse d'images OCT issues des dispositifs cliniques	29
1	La tomographie par cohérence optique (OCT) 30
1.1	30 ans d'OCT 30
1.2	Résolutions et profondeur de champ 32
1.3	Implémentations de l'OCT 35
1.4	Mesure d'atténuation : état de l'art 38
2	OCT spectrale en routine clinique 39
2.1	Spécificités de l'OCT spectrale 39
2.2	Dispositif standard au CHNO des Quinze-Vingts 44
3	Signal SD-OCT dans la cornée humaine 47
3.1	Réfectivité des interfaces cornéennes 47
3.2	Impact de la courbure cornéenne 47
3.3	Artefacts d'acquisition 49
4	Prétraitement automatisé des images cliniques 51
4.1	Ajustement de l'exposition 51
4.2	Identification de l'artefact de saturation centrale 51

4.3	Aplatissement numérique	52
4.4	Définition de la zone d'intérêt	53
4.5	Compensation de l'artefact du stroma postérieur par ACP	54
4.6	Normalisation latérale	58
4.7	Profil d'intensité moyenne en profondeur	58
4.8	Automatisation et convivialité	59
5	Extraction de paramètres quantitatifs	60
6	Conclusion et discussion	63
III Mesures de transparence cornéenne <i>in vivo</i>		67
1	Mesures sur cornées normales : groupe contrôle	68
1.1	Matériel et méthode	68
1.2	Répétabilité	69
1.3	Résultats numériques	71
1.4	Conclusion et discussion	76
2	Mesures sur cornées pathologiques : dystrophie de Fuchs	82
2.1	Évaluation clinique de la dystrophie de Fuchs	82
2.2	Suivi post-greffe : matériel et méthode	83
2.3	Résultats numériques	84
2.4	Conclusion et discussion	87
IV Classification d'images de cornées saines et pathologiques		91
1	Évaluation clinique du <i>haze</i> cornéen	92
2	Matériel et méthodes	93
2.1	Paramètres morphologiques de fibrose sous-épithéliale	93
2.2	Bases de données	95
2.3	Apprentissage à partir de la dystrophie de Fuchs	96
3	Répétabilité	97
4	Résultats	98
5	Conclusion et discussion	99
V Système OCT compact à bas coût : extensions d'applications		105
1	Choix du dispositif	106
2	Évaluation <i>in situ</i> de l'intégrité optique de greffons cornéens	107
2.1	Besoins en banque des yeux	107
2.2	Imagerie de greffons en conditions d'aseptie	108
2.3	Cicatrisation de lenticules greffées	109
3	Mesures d'épaisseur sur cornées fraîches œdémateuses	110
3.1	Contexte expérimental	111
3.2	Suivi d'œdème et grattage épithélial	112
4	Cartographie d'épaisseur d'objets patrimoniaux vernis	113
4.1	Correction d'artefacts et détection d'interfaces	114
4.2	Cartographie d'épaisseur	115
4.3	Comparaison des systèmes OCT	116
5	Conclusion et discussion	116
Conclusion générale		121
A Références des en-têtes de chapitre		125

B	Cadre théorique de l'OCT	127
1	Configuration instrumentale et notations	127
2	Rappel d'interférométrie à deux ondes	128
3	Formalisme pour l'OCT spectrale	129
3.1	Résolution axiale	130
3.2	Sensibilité	131
3.3	Impact de la dispersion	131
3.4	Impact de l'échantillonnage non linéaire	133
3.5	Hypothèse de diffusion simple	134
C	Spécifications techniques des dispositifs utilisés	137
D	Résultats : figures supplémentaires	139
	Bibliographie	147

Introduction

La transparence de la cornée humaine peut être compromise par diverses pathologies occasionnées par des infections, des réactions immunitaires, des traumatismes, des interventions chirurgicales ou encore par le vieillissement oculaire, qui conduisent à une augmentation de la diffusion lumineuse cornéenne. Dans certains cas, le remplacement partiel ou total de la cornée par un greffon prélevé sur un donneur ou une donneuse récemment décédée est le seul traitement possible. Il existe cependant une grave pénurie de greffons cornéens dans certaines régions du monde : à l'heure actuelle, en moyenne 1 cornée est donnée pour 70 nécessaires pour des greffes [Gain et al., 2016]. Au total, ce sont plus de 10 millions de personnes qui sont atteintes d'un handicap visuel lié à la perte de transparence cornéenne, dont 1,5 millions par an deviennent aveugles par manque d'accès à la transplantation cornéenne [Jeng and Ahmad, 2021]. Étant donné que la majorité (près de 80%) de ces cas de cécité par perte de transparence cornéenne est évitable, la prévention et/ou les interventions thérapeutiques basées sur un diagnostic précoce et un suivi quantitatif constituent des enjeux de santé publique majeurs [World Health Organization, 2010].

Les moyens actuels d'évaluation de la transparence cornéenne en clinique ou en banque des yeux sont très limités. La méthode de référence consiste en une appréciation qualitative des opacités observées au biomicroscope à lampe à fente, notée subjectivement sur une échelle arbitraire graduée de 0 (cornée claire) à 4 ou 5 (cornée opaque) [Fantès et al., 1990, Braunstein et al., 1996]. Par sa nature qualitative et opérateur·trice-dépendante, cette méthode est difficile à standardiser et manque de reproductibilité. Plusieurs alternatives ont été proposées pour évaluer voire quantifier objectivement la transparence de la cornée *in vivo* [O'Donnell and Wolffsohn, 2004] – par biomicroscopie à lampe à fente [Lohmann et al., 1992, O'Donnell and Wolffsohn, 2004], caméra Scheimpflug [van de Pol et al., 2001], microscopie confocale [Pisella et al., 2001], tomographie par cohérence optique (OCT) [Wang et al., 2004] – mais aucune n'a été unanimement adoptée dans la pratique clinique. Les mesures extraites de ces différentes modalités d'imagerie consistent en une évaluation de la quantité de lumière rétrodiffusée par la cornée ; elles sont non interchangeables entre dispositifs et insuffisamment précises pour renseigner les ophtalmologues sur le stade des pathologies pour lesquelles les patient·es sont suivi·es. Il existe donc un besoin critique d'un outil facile d'utilisation, fiable, standardisé, basé sur des dispositifs ophtalmiques existants et permettant d'extraire des paramètres physiques afin d'évaluer la transparence cornéenne dans la pratique clinique.

Un cadre théorique pour l'évaluation de la transparence cornéenne a été établi grâce aux expertises complémentaires de Karsten Plamann (professeur à l'ENSTA Paris, chercheur au Laboratoire d'Optique Appliquée (LOA)¹ de l'ENSTA Paris et au Laboratoire

1. Tutelles : ENSTA Paris, École polytechnique, CNRS, Institut Polytechnique de Paris.

d'Optique et Biosciences (LOB)² de l'École polytechnique) et de Kristina Irsch (chargée de recherche CNRS à l'Institut de la Vision³), en collaboration avec des partenaires académiques. Ayant fait l'objet de la thèse de doctorat de Romain Bocheux [Bocheux et al., 2019a], ce cadre théorique se base sur un nombre réduit de paramètres physiques et statistiques caractérisant la diffusion lumineuse dans la cornée. Une méthode d'extraction de ces paramètres, théoriquement applicable à toute modalité d'imagerie résolue en profondeur, a été développée et validée *ex vivo* à partir d'images de tomographie par cohérence optique (OCT) plein champ de greffons cornéens. Permettant d'imager en profondeur des milieux translucides ou transparents par interférométrie dite faiblement cohérente, l'OCT est par ailleurs largement disponible en ophtalmologie clinique *in vivo*.

OBJECTIF

L'objectif de la présente thèse est le transfert à la pratique clinique de la méthode d'évaluation de la transparence cornéenne précédemment développée par l'équipe via l'analyse d'images cornéennes acquises *in vivo* par des dispositifs ophtalmiques standards de tomographie par cohérence optique (OCT). Il s'agit de mettre en place un outil d'aide au diagnostic robuste et convivial à destination des ophtalmologues, basé sur quelques paramètres objectifs, mesurables et liés aux propriétés physiques du tissu cornéen.

Le volet médical de ce projet interdisciplinaire s'inscrit dans une étroite collaboration avec le professeur Vincent Borderie, chef d'un service spécialisé dans la cornée au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts (Paris). L'accès à des cornées humaines à usage scientifique nous est donné par la Banque Française des Yeux (Paris). Enfin, les aspects de traitement de données et de bioinformatique de cette thèse bénéficient de l'expertise de Pascal Pernot (directeur de recherche CNRS à l'Institut de Chimie-Physique⁴) et d'Anatole Chessel (maître de conférence à l'École polytechnique, chercheur au Laboratoire d'Optique et Biosciences (LOB)⁵).

Ce manuscrit comporte cinq chapitres organisés comme suit :

Chapitre 1 Le premier chapitre présente la cornée humaine, sa structure, ses conditions de fonctionnement physiologiques et l'origine de sa transparence. Il introduit deux pathologies qui seront abordées dans les chapitres suivants. Enfin, il présente les méthodes actuelles d'évaluation de la transparence cornéenne ainsi que les travaux antérieurs réalisés en ce sens par l'équipe.

Chapitre 2 Le second chapitre se focalise sur la tomographie par cohérence optique (OCT). Il retrace son histoire récente, ses implémentations technologiques et les spécificités de l'OCT en domaine spectral (SD-OCT) utilisé dans les dispositifs ophtalmiques standards dédiés à l'imagerie de la cornée *in vivo*. Il présente en détail un algorithme de prétraitement d'images OCT cornéennes, dédié à la standardisation des images cliniques et à la correction d'artefacts d'acquisition, puis rappelle la méthode d'extraction de quantificateurs de la transparence cornéenne à partir du signal OCT moyen en profondeur.

2. Tutelles : École polytechnique, CNRS, Inserm, Institut Polytechnique de Paris.

3. Tutelles : CNRS, Sorbonne Université, Inserm.

4. Tutelles : CNRS, Université Paris-Saclay.

5. Tutelles : École polytechnique, CNRS, Inserm, Institut Polytechnique de Paris.

Chapitre 3 Le troisième chapitre expose l'application de la méthode décrite au chapitre précédent à un groupe de cornées saines et à un groupe de cornées atteintes de dystrophie de Fuchs. Il détaille les conditions dans lesquelles les paramètres quantitatifs de transparence cornéenne peuvent être extraits des images issues des différents modes d'acquisition du système standard utilisé en routine clinique à l'hôpital des Quinze-Vingts.

Chapitre 4 Le quatrième chapitre décrit une méthode d'évaluation du *haze* cornéen⁶ par classification automatique d'images cliniques. Des quantificateurs dédiés à la caractérisation morphologique de fibroses sous-épithéliales sont définis et servent de variables d'entrée pour l'entraînement d'un modèle d'intelligence artificielle permettant d'évaluer la probabilité d'une image d'être classée « saine ».

Chapitre 5 Le cinquième chapitre présente un dispositif OCT portable à bas coût acquis par l'équipe pour le diagnostic optique des greffons cornéens en banque des yeux. Il illustre le potentiel de ce système pour l'imagerie des greffons à travers leur flacon de conservation scellé et pour le suivi temporel *in situ* de l'épaisseur de cornées fraîches œdémateuses. Enfin, il décrit l'adaptation des algorithmes de détection d'interfaces développés dans cette thèse à la cartographie d'épaisseur de cuirs dorés vernis.

6. Le *haze* est une réaction inflammatoire faisant parfois suite aux opérations de chirurgie réfractive.

Chapitre I

Transparence de la cornée humaine



Sommaire

1	Optique oculaire	6
1.1	Anatomie de l'œil	6
1.2	Domaines de la vision	8
2	Anatomie et fonctionnement de la cornée	8
2.1	Épaisseur et courbures	8
2.2	Histologie	11
2.3	Environnement	13
3	De la transparence à l'opacité cornéenne	14
3.1	Origine de la transparence cornéenne	14
3.2	Diffusion dans la cornée humaine	16
3.3	Impact sur la vision	16
4	Présentation de deux pathologies cornéennes	17
4.1	La dystrophie de Fuchs et la greffe endothéliale	18
4.2	Le <i>haze</i> post-chirurgie réfractive	19
5	Mesurer la transparence de la cornée	20
5.1	Imagerie cornéenne dans la pratique ophtalmologique	20
5.2	Méthode développée par l'équipe	21

Ce chapitre introductif rappelle les principales notions d'optique oculaire et dresse le panorama des connaissances actuelles sur la cornée humaine, ses structures à différentes échelles, son fonctionnement physiologique et l'origine de sa transparence chez les sujets normaux. S'ensuit une description de deux pathologies compromettant la transparence cornéenne – la dystrophie de Fuchs et le haze post-chirurgie réfractive – qui donne des clés pour la compréhension de leur étude dans les Chapitres 3 et 4 de la thèse. Les travaux précédents de l'équipe sont ensuite présentés afin de définir le cadre du diagnostic de la transparence cornéenne par l'analyse d'images cliniques in vivo.

1 Optique oculaire

L'œil est l'organe de la vision humaine. Plusieurs éléments optiques successifs lui confèrent sa puissance réfractive, c'est-à-dire sa capacité à focaliser la lumière incidente sur la rétine. L'image formée sur la rétine est convertie en influx nerveux par l'action de cellules photoréceptrices, qui est ensuite modulé puis acheminé jusqu'au cortex cérébral par le nerf optique, où le traitement de la sensation visuelle par le cerveau entraîne la construction d'une représentation du monde extérieur.

1.1 Anatomie de l'œil

L'anatomie de l'œil est présentée en Figure I.1 à partir d'une image composite de tomographie par cohérence optique. Le segment antérieur de l'œil, siège de la réfraction oculaire, est composé de deux lentilles convergentes transparentes et d'un diaphragme :

- ◇ **la cornée** est la première lentille de l'œil. Véritable « hublot de protection » anatomique et physiologique d'un demi-millimètre d'épaisseur, elle est responsable de deux tiers de la puissance réfractive de l'œil ;
- ◇ **le cristallin** est la seconde lentille de l'œil, responsable du tiers de puissance réfractive restant. L'action du muscle ciliaire peut ajuster la courbure cristallinienne, ce qui permet la focalisation sur la rétine d'un objet situé à distance finie de l'œil : ce phénomène est appelé accommodation ;
- ◇ entre les deux, **la pupille** est un diaphragme dont le diamètre varie en fonction de la luminance du milieu environnant.

Le pouvoir séparateur d'un œil emmétrope, c'est-à-dire sans défaut réfractif, est d'environ une minute d'arc. Comme dans tout système optique, la résolution est impactée par la taille de la pupille. Pour une ouverture pupillaire inférieure à 2 – 3 mm, la résolution de l'œil est limitée par la diffraction ; inversement, lorsque la pupille est dilatée ce sont les aberrations qui limitent la résolution [Gatinel, 2015]. Le diamètre pupillaire décroît linéairement avec l'âge : en conditions mésopiques (vision crépusculaire, ici 9 cd/m²), le diamètre pupillaire est en moyenne (\pm écart-type) $7,2 \pm 1$ mm à 20 ans et $5,0 \pm 1$ mm à 70 ans contre $3,8 \pm 1$ mm et $3,0 \pm 1$ mm respectivement en conditions mésopiques (vision de jour, ici 4400 cd/m²) [Winn and Whitaker, 1994].

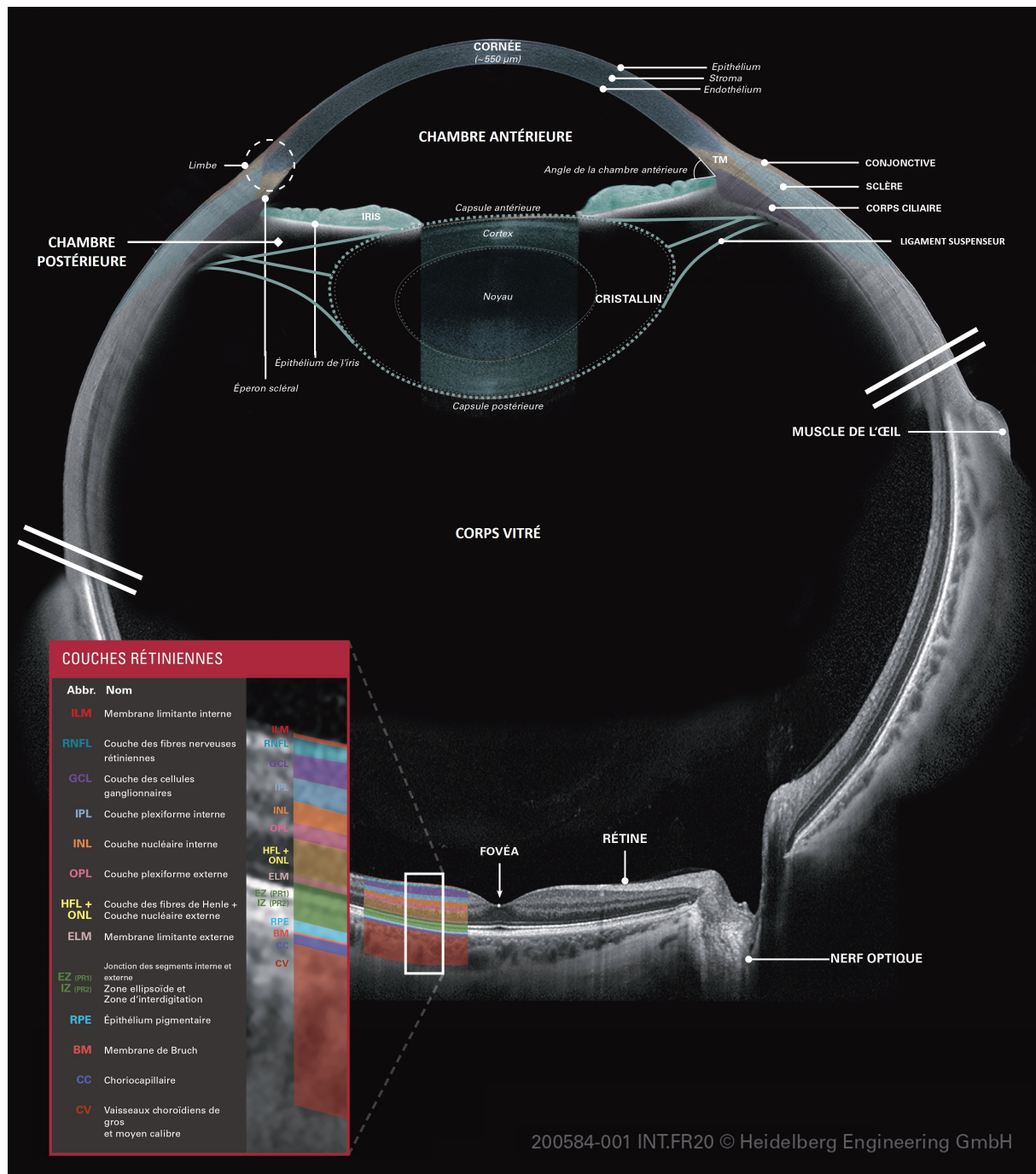


Figure I.1 – Anatomie de l'œil humain présentée sur une image composite acquise par tomographie par cohérence optique. Les deux barres blanches horizontales marquent la rupture d'échelle entre le segment antérieur de l'œil (cornée + cristallin) et le segment postérieur (rétine); les ligaments suspenseurs du cristallin ont été ajoutés par rapport à l'image originale. Poster reproduit avec l'aimable autorisation de Heidelberg Engineering GmbH, basé sur un assemblage d'images OCT colorisées acquises avec les systèmes ANTERION[®] et SPECTRALIS[®] de Heidelberg Engineering (Heidelberg, Allemagne).

Historiquement, les modèles de l'œil en tant que système optique ont été successivement raffinés afin d'approcher la réalité anatomique et biologique de la formation de l'image rétinienne *in vivo* [Atchison and Thibos, 2016]. Les modèles les plus récents, comme celui de Liou et Brennan qui tient compte de la géométrie non centrée du système

optique visuel¹ [Liou and Brennan, 1997], servent de référence aux mesures d’optométrie et permettent d’optimiser la correction d’aberrations optiques.

1.2 Domaines de la vision

La rétine présente deux types de cellules photoréceptrices responsables de la photo-transduction, c’est-à-dire de la conversion du flux lumineux en influx nerveux :

- ◊ **les cônes** se déclinent en trois types qui permettent la vision trichromatique en conditions photopiques (éclairage de jour). Une dense mosaïque hexagonale de cônes dans la zone centrale de la rétine, la *fovéa*, est à l’origine de la perception des détails dans la zone centrale du champ visuel, qui est la zone d’attention du sujet ;
- ◊ **les bâtonnets**, absents de la région fovéale, sont plus sensibles à la lumière que les cônes. Ils conditionnent la vision à faible luminance (vision scotopique). Il n’existe qu’un seul type de bâtonnets : la vision de nuit est donc monochromatique.

La plage de sensibilité de l’œil est remarquablement étendue, avec une dynamique d’environ 15 ordres de grandeur sur une échelle logarithmique (de la limite de sensibilité des bâtonnets à l’éblouissement en plein jour, voir Figure I.2.A) [Rodieck, 1998].

Quelles que soient les conditions d’éclairage, la résolution maximale de l’œil humain n’est atteinte que dans la zone centrale ou fovéale du champ de vision (voir la représentation du champ visuel humain en Figure I.2.B). Au centre de la fovéa, la limite de résolution angulaire descend jusqu’à 30 secondes d’arc (qui correspond à une période spatiale de 0,1 mm vue à 1 m de distance). En clinique, cette résolution maximale est mesurée par l’**acuité visuelle**, qui s’exprime en échelle décimale (10/10 pour une acuité visuelle maximale) ou en logMAR (où MAR exprime la résolution angulaire, *minimum angle of resolution* ; l’acuité visuelle maximale est 0,0 logMAR). Hors de la zone fovéale du champ de vision, il s’agit du domaine de la vision périphérique. L’œil y est sensible aux mouvements et aux variations de contraste à basse fréquence spatiale [Strasburger et al., 2011].

2 Anatomie et fonctionnement de la cornée

2.1 Épaisseur et courbures

La cornée est une fenêtre optique quasi-circulaire, de diamètre horizontal compris entre 11 et 12 mm (axe naso-temporal) et de diamètre vertical entre 10 et 11 mm (axe inféro-postérieur) chez les sujets adultes [Mashige, 2013]. Son épaisseur moyenne est 540 μm au centre (CI_{95} : 470 – 600 μm) et 700 μm en périphérie (+20% d’épaisseur en moyenne hors des 4 mm centraux ; intervalle mesuré 9 – 52%) chez les sujets sains [Doughty and Zaman, 2000]. Elle augmente pendant la nuit, avec un œdème nocturne d’environ +5% d’épaisseur qui se rétablit rapidement dès l’ouverture des paupières [Harper et al., 1996]. L’épaisseur cornéenne e varie linéairement en fonction de son hydratation, quantifiée par le ratio H entre la masse d’eau contenue dans le stroma et la masse sèche du stroma : $H = 8e - 0,7$ avec H en mg d’eau par mg de masse stromale sèche et e en mm [Borderie

1. Il existe un angle $\alpha \simeq 5^\circ$ entre l’axe optique du segment antérieur (qui passe par les centres de courbure des différents dioptres réfractifs) et l’axe visuel de l’œil (reliant le point de fixation et la fovéa) [Bennett and Rabbetts, 1989].

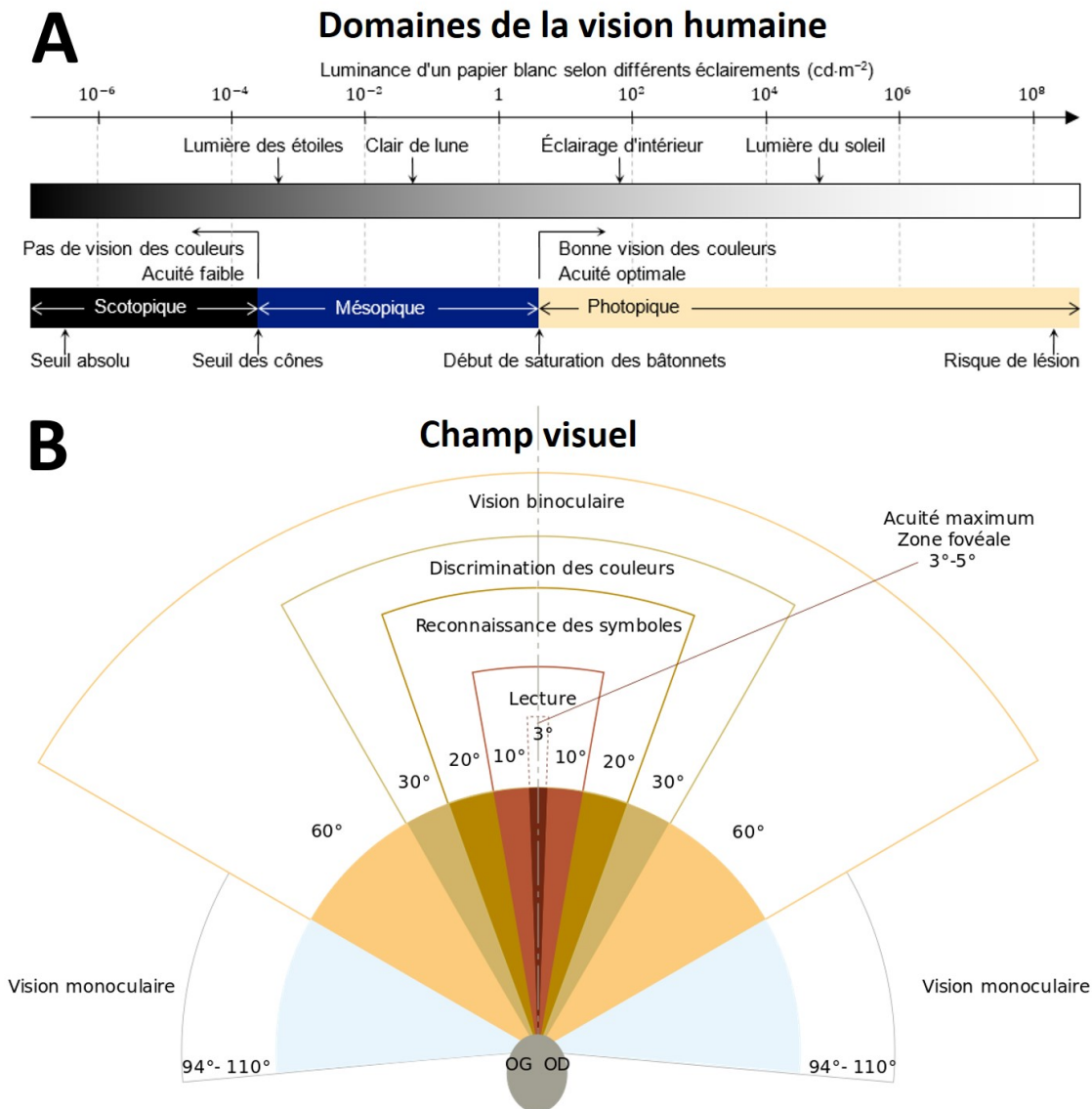


Figure I.2 – (A) Domaines de la vision et (B) champ visuel humain. (A) Échelle de luminance de 10^{-6} à 10^8 cd/m^2 mettant en relation différentes conditions d'éclairage avec les trois domaines de la vision humaine : scotopique (de la nuit), mésopique (crépusculaire) et photopique (de jour). (B) Domaines angulaires du champ visuel humain avec leur description fonctionnelle ; OG désigne l'oeil gauche et OD l'oeil droit. Sources : Wikimedia Commons, Rheto CC BY-SA 3.0 et Ellande CC BY-SA4.0.

et al., 2005]. En cas d'œdème et/ou de pathologie, la cornée peut atteindre une épaisseur de l'ordre du millimètre : elle est alors opaque.

La réfraction cornéenne est assurée par ses deux surfaces assimilables à des dioptres convexes. Ces deux surfaces sont asphériques : leur rayon de courbure augmente avec la distance radiale au centre de la cornée, aussi appelé *apex cornéen*. On peut cependant déterminer les rayons de courbure cornéens centraux R_c valables dans une zone centrale de diamètre 3 mm : ils sont en moyenne égaux à 7,8 mm pour la face antérieure (CI_{95} : 7,3 – 8,3 mm) et 6,5 mm pour la face postérieure (CI_{95} : 6,0 – 7,0 mm) [Atchison et al., 2008]. Les puissances réfractives associées P sont mesurées en prenant en compte des indices de réfraction n de part et d'autres des interfaces (dont les valeurs détaillées sont

synthétisées en Figure I.3) : $P = \Delta n/R_c$. La surface antérieure de la cornée a ainsi un pouvoir réfractif de +48 D et la surface postérieure -6 D, pour une puissance réfractive cornéenne totale d'environ +42 D.

Indices de réfraction

L'utilisation d'une valeur constante d'indice de réfraction cornéen a facilité la modélisation simple de l'œil [Almeida and Carvalho, 2007] puis la calibration des kératomètres [Mohammadi et al., 2019]. L'enjeu actuel de la détermination des indices de réfraction cornéens *in vivo* est le calcul précis des paramètres réfractifs pour la chirurgie réfractive de la cornée ou l'opération de la cataracte, afin de minimiser les « surprises réfractives » post-opératoire. Pour ces calculs, un indice réfraction minoré appelé « indice kératométrique » est utilisé afin de compenser l'absence de mesure sur la surface postérieure de la cornée [Gatinel, 2014b].

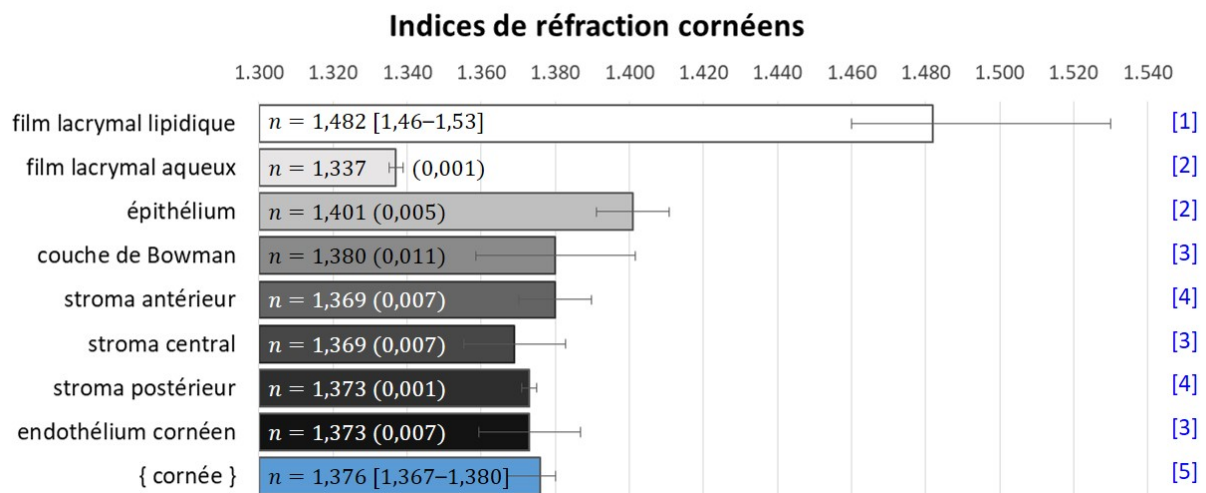


Figure I.3 – Indices de réfraction des différentes couches cornéennes. Les numéros entre crochets en bout de ligne indiquent la référence associée : [1] = [Tiffany, 1986], [2] = [Craig et al., 1995], [3] = [Patel et al., 2008], [4] = [Patel et al., 1995], [5] = [Gullstrand, 1967]. Les incertitudes intégrées à l'histogramme correspondent à l'intervalle de mesure (entre crochets) ou à l'écart-type (entre parenthèses). Le film lacrymal se divise en couches d'indice distinct, l'une lipidique superficielle de l'ordre de $0,1 \mu\text{m}$ d'épaisseur [Bron et al., 2004] et l'autre aqueuse et muqueuse de quelques micromètres d'épaisseur [King-Smith et al., 2000]. Figure inspirée de [Patel and Tutchenko, 2019].

Au 20^{ème} siècle, la valeur communément admise pour l'indice de réfraction cornéen est 1,376 (proposée dans le modèle d'œil de Gullstrand pour lequel il reçut le prix Nobel de physiologie en 1911 [Gullstrand, 1967]). Un unique indice est cependant incompatible avec l'observation de rétrodiffusion lumineuse dans la cornée et ne peut rendre compte ni de l'hétérogénéité de ce tissu complexe ni de la variabilité biologiques entre cornées saines et pathologiques [Patel and Tutchenko, 2019]. La Figure I.3 synthétise les valeurs actuellement disponibles dans la littérature des indices de réfraction associés aux différentes couches cornéennes, détaillées dans la partie suivante. On peut citer une valeur récemment obtenue pour l'indice effectif de la cornée ($n = 1,423 - 1,436$) mais la méthode semble trop opératoire-dépendante pour l'intégrer à la figure de synthèse [Tutchenko et al., 2018].

Il est intéressant de noter que le cristallin possède quant à lui un gradient d'indice de réfraction, lié à la forte hétérogénéité de sa structure « en couches d'oignons ». C'est l'absence d'organelles intracellulaires dans la zone centrale du cristallin qui permet sa transparence, par absence de diffusion lumineuse cristallinienne.

2.2 Histologie

La cornée est constituée de cinq couches superposées aux structures et fonctions spécifiques. Elles sont illustrées en Figure I.4 et détaillées ci-après, en partant de la face antérieure de la cornée.

L'épithélium est la couche la plus superficielle de la cornée. Épais d'environ 50 μm , l'épithélium est composé de 5 à 7 couches de cellules superposées. Ces cellules se renouvellent continuellement et migrent des strates les plus profondes vers les plus superficielles, compensant ainsi l'apoptose ou la desquamation des cellules de surface qui fait notamment suite à des contraintes mécaniques comme le clignement des yeux. La couche cellulaire la plus profonde de l'épithélium est appelée la *membrane basale épithéliale* (MBE).

La couche de Bowman est une couche acellulaire d'épaisseur comprise entre 10 et 20 μm , composée de fibrilles de collagène désordonnées. Le rôle de cette couche demeure mal connu, d'autant plus que son altération lors de la chirurgie réfractive ne semble pas avoir de conséquence [Gatinel, 2014a].

Le stroma est la couche la plus épaisse de la cornée : elle en constitue environ 90% de l'épaisseur. C'est un tissu conjonctif hydrophile majoritairement composé d'une matrice extracellulaire de fibrilles de collagène entourées de « substance de fond » (*ground substance*, constituée de protéoglycanes et d'eau). Les fibrilles, de diamètre environ égal à 30 nm et espacées entre elles d'une soixantaine de nanomètres, sont organisées en lamelles globalement parallèles à la surface de la cornée ; leur arrangement en contreplaqué stratifié confère à la cornée sa résistance mécanique et le maintien de sa courbure. Le stroma contient par ailleurs des cellules plates disposées entre les lamelles de collagène, les *kératocytes*, qui occupent 2 à 3% du volume de la cornée et renouvellent le collagène lors des altérations du tissu. Des nerfs traversent le stroma, de la périphérie vers le centre. L'eau représente 78% de la masse des cornées normales et le collagène 70% de sa masse sèche.

La membrane de Descemet est la membrane basale de l'endothélium cornéen. D'une épaisseur de 3 – 4 μm à la naissance et 10 – 12 μm à l'âge adulte, elle est acellulaire. Elle est composée de collagène non fibrillaire ainsi que d'éléments non collagéniques, dont la fibronectine qui favorise l'adhésion de l'endothélium au stroma.

L'endothélium est une mono-couche de cellules hexagonales régulières qui régule l'apport en nutriments et l'hydratation stromale par un processus de déturgescence actif, où l'action de pompes ioniques maintient une pression osmotique négative sur le stroma. Les cellules endothéliales ne prolifèrent pas lors du fonctionnement cornéen normal [Joyce, 2005] : les humains naissent avec un capital de cellules endothéliales (en moyenne 6 000 par mm^2 à la naissance) qui décroît au cours de la vie (3 500 cellules/ mm^2 à 5 ans, 2 300 à 85 ans). La décompensation cornéenne survient en-dessous de 300 – 500 cellules/ mm^2 [Borderie et al., 2005]. La densité suffisante des cellules endothéliales est un paramètre-clé lors du contrôle des greffons cornéens en

banque des yeux, avec un critère minimal absolu fixé à 2 000 cellules/mm² [Laverne-Acquart, 2013].

La cornée, avasculaire, est la structure la plus innervée du corps humain [Marfurt et al., 2010].

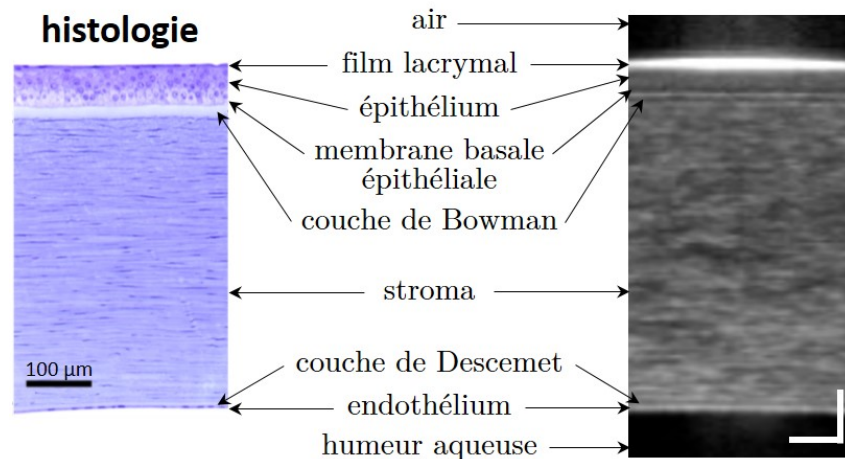


Figure I.4 – Histologie cornéenne par coupe histologique et tomographie par cohérence optique in vivo. Coupe histologique réalisée par Michèle Savoldelli par coloration au bleu de toluidine, à l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu. Image OCT acquise sur un dispositif standard de l'hôpital des Quinze-Vingts. Barres d'échelle : 100 µm.

Organisation du collagène stromal

Le collagène est une protéine structurale abondamment présente chez les mammifères. Elle est constituée de trois chaînes α conformées en triple hélice droite. L'organisation macromoléculaire varie en fonction des types de collagène, au nombre de 28 ; pour le stroma cornéen, il s'agit majoritairement de collagène de type I dont les chaînes α sont, en présence de collagène de type V, arrangées en fibrilles parallèles en elles de diamètre constant environ égal à 30 nm [Birk et al., 1990]. L'équilibre thermodynamique du stroma cornéen maintient les fibrilles à une distance d'environ 60 nm les unes des autres [Hart and Farrell, 1969], au sein de lamelles dont l'épaisseur et l'agencement dépend de leur localisation dans le stroma [Komai and Ushiki, 1991]. On notera par exemple que les lamelles du stroma postérieur sont plus épaisses et parallèles entre elles que celles du stroma antérieur (voir Figure I.5.D-E), plus fines et entremêlées, traversées par des lamelles d'ancrage obliques en périphérie [Morishige et al., 2006]. Le stroma postérieur est par ailleurs globalement plus hydraté que le stroma antérieur [Muller, 2001].

Environ 250 lamelles de plus de 0,2 µm ont été dénombrées par microscopie électronique sur toute l'épaisseur centrale du stroma cornéen [Bergmanson et al., 2005]. Une décroissance exponentielle du nombre de lamelles par plan d'imagerie a été observée par microscopie de second harmonique résolue en polarisation : elle s'explique notamment par l'augmentation de la taille latérale des lamelles avec la profondeur [Raoux, 2021].

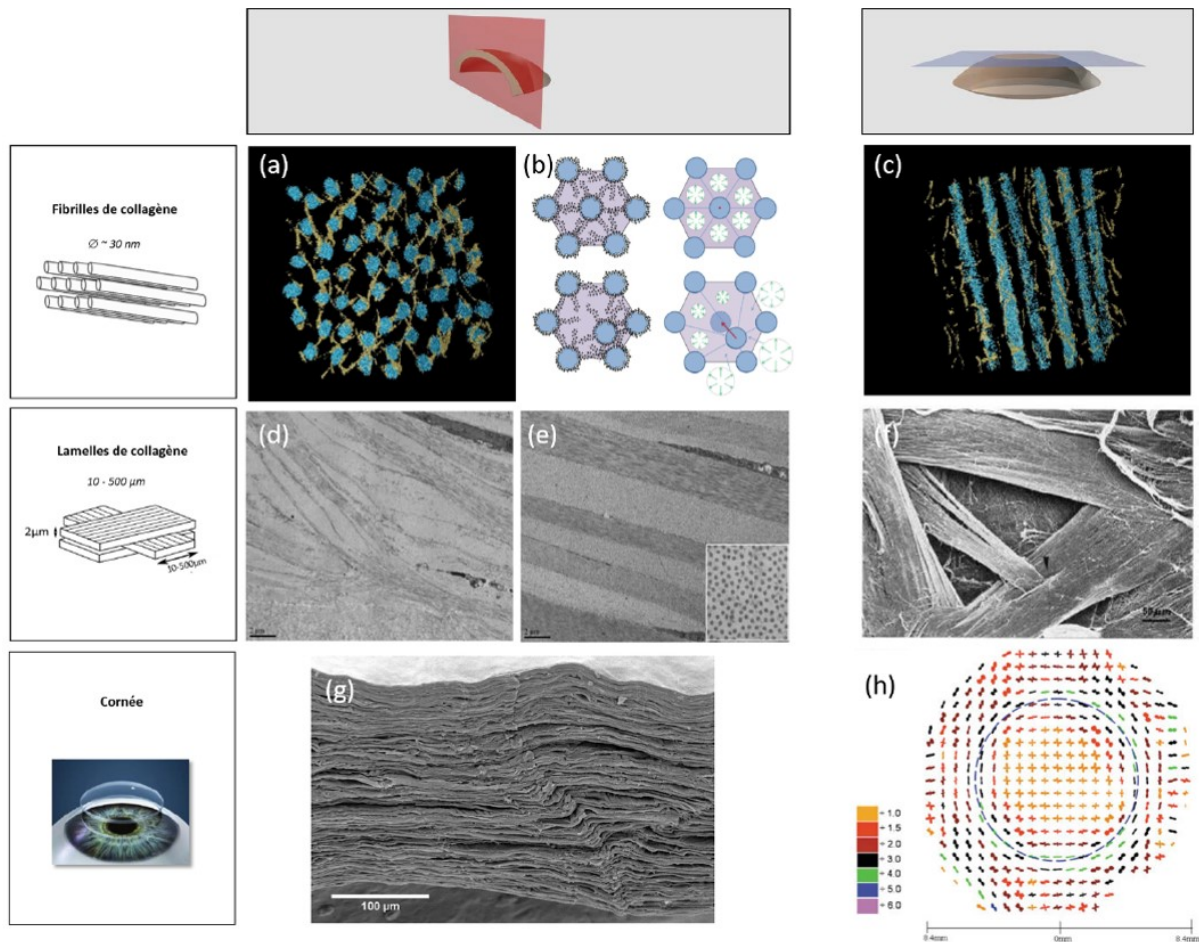


Figure I.5 – Organisation du collagène stromal. (a-c) À l'échelle de la fibrille. Reconstitutions transverse (a) et longitudinale (c) de l'organisation des fibrilles. Les parties bleues représentent les fibrilles et les parties jaunes les protéoglycanes, d'après [Lewis et al., 2010]. (b) Modélisation des fibrilles de collagène en réseau hexagonal et présentation des forces impliquées pour replacer ces fibrilles aux bonnes distances lors de perturbations, d'après [Cheng and Pinsky, 2013]. (d-f) À l'échelle des lamelles de collagène. Images transverses de microscopie électronique en transmission du stroma antérieur (d) et du stroma postérieur (e), par Michèle Savoldelli (Hôpital de l'Hôtel Dieu). (f) Image de microscopie électronique à balayage montrant l'entrecroisement des lamelles et leurs différentes orientations au milieu de l'épaisseur en périphérie de la cornée, d'après [Radner et al., 1998]. (g,h) À l'échelle tissulaire. (g) Image transverse de microscopie électronique à balayage montrant la superposition des lamelles parallèlement à la surface, d'après [Crotti et al., 2013]. (h) Cartographie des orientations du collagène moyenné sur l'ensemble de la profondeur obtenue par diffusion de rayons X, d'après [Hayes et al., 2007]; la composante isotrope a été retirée et la couleur représente un coefficient multiplicatif de l'amplitude des distributions d'orientation. Figure reproduite de [Raoux, 2021] avec son aimable autorisation.

2.3 Environnement

L'environnement de la cornée lui apporte le soutien mécanique et nutritionnel essentiel à son fonctionnement physiologique, qui conditionne sa transparence.

La cornée est dans la continuité mécanique de la sclère, le tissu blanc qui entoure le globe oculaire. D'une composition analogue à celle de la cornée, la sclère est cepen-

dant plus épaisse et pourvue de fibres élastiques. L'organisation du collagène y est moins contrainte que dans le stroma cornéen, ce qui lui confère une meilleure rigidité. La sclère est recouverte d'une membrane muqueuse, la *conjonctive*, qui favorise la mobilité de l'oeil et joue un rôle important dans la réponse immunologique de l'oeil. Une zone intermédiaire sépare la cornée et la sclère : c'est le *limbe scléro-cornéen*, qui contient des cellules-souches épithéliales responsables de la régénération de l'épithélium.

Les deux faces de la cornée sont en contact avec des milieux aqueux essentiels à la régulation de son hydratation et à son apport en oxygène ainsi qu'en nutriments. Le film lacrymal qui recouvre l'épithélium sur une épaisseur de quelques micromètres protège la cornée des agressions extérieures et garantit la planéité de sa surface optique. Son film lipidique antérieur prévient la déshydratation cornéenne en empêchant l'évaporation des larmes, qui approvisionnent la cornée en oxygène. Sur la face postérieure de la cornée, l'endothélium est en contact avec l'humeur aqueuse, un liquide physiologique qui remplit toute la chambre antérieure de l'oeil et régule la pression intraoculaire (sa valeur physiologique est 16 – 20 mmHg). Constamment renouvelée, l'humeur aqueuse contient les nutriments nécessaires aux métabolismes de la cornée et du cristallin. Le maintien du stroma dans un état de déshydratation relative, aussi appelé *déturgescence*, dépend de la pression intraoculaire, de la pression de gonflement du stroma² ainsi que des fonctions de barrière et de pompe de l'épithélium et de l'endothélium.

3 De la transparence à l'opacité cornéenne

Les propriétés optiques de la cornée reposent d'une part sur sa morphologie, qui lui confère sa puissance réfractive, et d'autre part sur sa transparence aux longueurs d'onde visibles qui permet effectivement à la lumière de pénétrer dans l'oeil pour former une image sur la rétine. L'origine de la transparence du seul tissu conjonctif transparent du corps humain est restée longtemps inexplicite.

3.1 Origine de la transparence cornéenne

La première explication physique pertinente de la transparence cornéenne a été donnée par Maurice en 1957 [Maurice, 1957]. Par l'absurde, il démontre qu'il doit exister une organisation quasi-cristalline dans l'agencement des fibrilles de collagène du stroma cornéen, sans quoi la cornée serait opaque. Il fait l'hypothèse d'un réseau cristallin hexagonal parfait de fibrilles de même diamètre. Dans cette configuration, la lumière diffusée par les fibrilles interfère constructivement uniquement vers l'avant (diffusion de Rayleigh par des aiguilles diélectriques), d'où le maintien de la transparence lors de la propagation lumineuse dans la cornée. Cette explication a été raffinée par la suite, assouplissant l'hypothèse d'une structure cristalline en un ordre seulement local, notamment grâce à l'avènement de la microscopie électronique qui permet l'observation des fibrilles de collagène.

Après Maurice, Feuk persiste dans l'idée d'un réseau cristallin et montre numériquement que la transparence est maintenue si le réseau est déformé [Feuk, 1970]. À la même époque, Hart et Farrell déterminent qu'un ordre local à courte distance suffit à expliquer la transparence cornéenne, en quantifiant la distribution radiale des fibrilles les unes

2. Le stroma est hydrophile du fait des charges négatives des protéoglycanes contenus dans sa matrice extracellulaire.

par rapport aux autres [Hart and Farrell, 1969]. Benedek précise cette idée et expose la perte de corrélation entre fibrilles avec l'apparition d'interstices interfibrillaires lors de l'œdème, les *lacs* [Benedek, 1971]. Meek *et al.* clarifient l'impact de l'œdème sur la distribution des fibrilles de collagène [Meek *et al.*, 2003b]. Concernant les interactions entre fibrilles, Twersky propose une explication dans laquelle chaque fibrille est entourée de protéoglycanes chargés à l'origine d'une interaction répulsive entre fibrilles [Twersky, 1975]. Cheng *et al.* modélisent le potentiel d'interaction entre fibrilles en prenant en compte les interactions électrostatiques dues aux charges négatives des protéoglycanes ainsi que les interactions osmotiques liées au mouvement des fibrilles [Cheng and Pinsky, 2013, Cheng and Pinsky, 2015, Cheng *et al.*, 2015].

L'ordre local des fibrilles de collagène dans la cornée est illustré en Figure I.6. De composition proche de la cornée, la sclère est cependant opaque : sur l'image de microscopie électronique en transmission, on constate l'absence d'ordre local de ses fibrilles ainsi qu'une forte variabilité de leur diamètre.

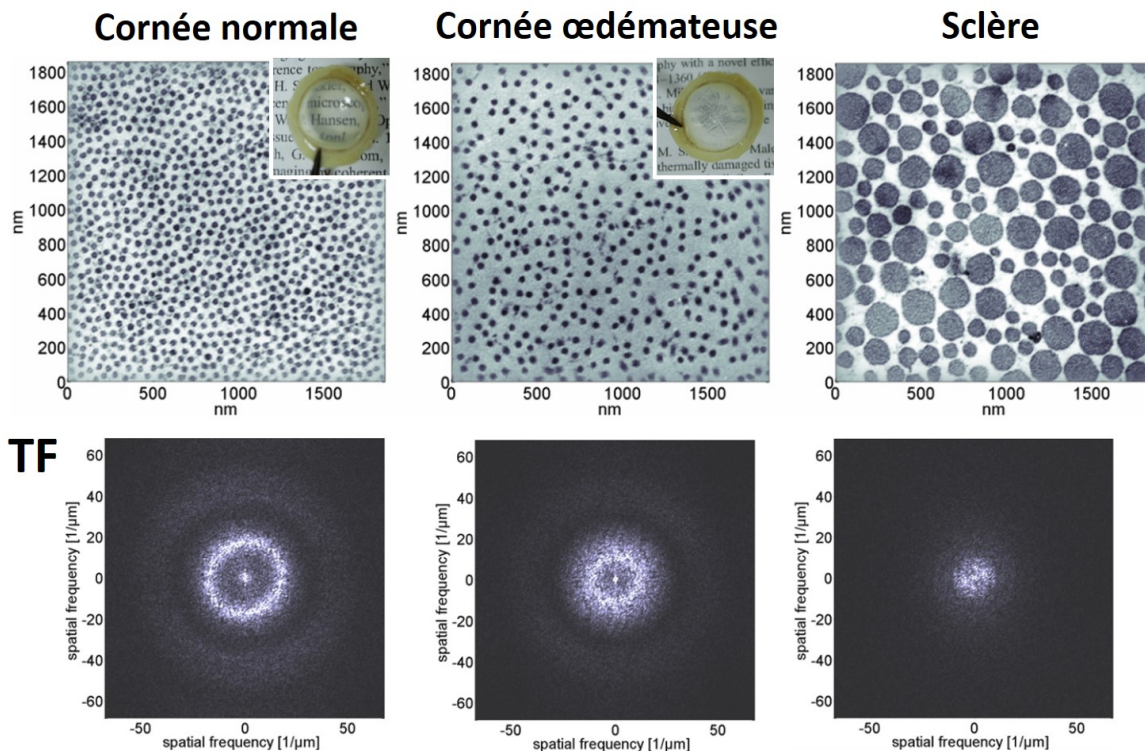


Figure I.6 – Organisation des fibrilles de collagène dans une cornée normale, dans une cornée œdémateuse et dans la sclère. Images de microscopie électronique en transmission dans le plan orthogonal à l'orientation des fibrilles (vignettes supérieures) et leurs transformées de Fourier bidimensionnelles respectives (vignettes inférieures). La netteté de l'anneau dans la transformée de Fourier de la cornée saine traduit la stabilité de la distance interfibrillaire ; l'anneau est plus petit et étalé pour la cornée œdémateuse, ce qui témoigne d'une augmentation globale des distances interfibrillaires et de leur plus grande variabilité. L'absence d'anneau pour la sclère montre la distribution aléatoire des diamètres de fibrilles et leur absence d'organisation spatiale. Figure reproduite de [Plamann *et al.*, 2010].

3.2 Diffusion dans la cornée humaine

Deux régimes de diffusion cohabitent dans le stroma cornéen. Ils sont délimités par le rapport de taille entre la structure diffusante et la longueur d'onde du rayonnement incident : la théorie de Mie est valable pour toutes les tailles de diffuseurs mais elle tend vers un cas particulier, la diffusion Rayleigh, pour les diffuseurs petits devant la longueur d'onde. Par abus de langage, on considèrera que tout diffuseur de taille comparable ou supérieure à la longueur d'onde relève de la diffusion de Mie (même si celle-ci a été originellement définie pour les diffuseurs sphériques isotropes).

Dans le stroma cornéen, la diffusion Rayleigh isotrope des fibrilles ordonnées localement et leurs interférences constructives vers l'avant expliquent la transparence de la cornée (voir le paragraphe précédent). La diffusion de Mie des kératocytes (cellules stromales micrométriques), très piquée vers l'avant, contribue fortement au signal transmis dans la direction balistique. La rétrodiffusion Rayleigh explique l'aspect bleuté de la cornée à la lampe à fente [van den Berg, 2018].

En cas de dysfonctionnement de l'endothélium cornéen ou de changement d'environnement, la pression de gonflement du stroma cornéen n'est plus compensée : la cornée gonfle et devient diffusante, c'est l'œdème cornéen. L'ordre local des fibrilles est alors perdu, comme illustré en Figure I.6, et des poches d'eau micrométriques appelées *lacs* apparaissent entre les lamelles de collagène [Benedek, 1971]. Peyrot *et al.* ont expérimentalement mis en évidence la contribution des lacs cornéens à la diffusion cornéenne en cas d'œdème, par diffusion de Mie, en montrant que la diffusion mesurée sur des cornées œdémateuses ne peut pas être expliquée par la seule contribution des fibrilles « diluées » dans le stroma gonflé [Peyrot *et al.*, 2010]. La démonstration par le calcul est développée dans [Bocheux, 2019].

D'autres mécanismes métaboliques peuvent être à l'origine d'une augmentation de la diffusion dans les cornées pathologiques, par la création d'interfaces locales avec une discontinuité d'indice optique à l'échelle micrométrique : des dépôts dans le stroma lors de dystrophies cornéennes (dystrophie granulaire, dystrophie grillagée, dystrophie maculaire, dystrophie de Schnyder) [Pintero *et al.*, 2010], l'activation des kératocytes lors des processus cicatriciels dans le stroma (l'indice optique des cellules activées est inférieur à celui du tissu conjonctif environnant) [Møller-Pedersen, 2004] ou encore l'augmentation du diamètre de fibrilles désorganisées dans les cicatrices stromales [Boote *et al.*, 2013].

3.3 Impact sur la vision

De façon analogue aux systèmes optiques manufacturés, la qualité optique du système visuel est évaluée par la fonction d'étalement du point (ou *point spread function*, PSF) sur la rétine. La PSF visuelle peut être divisée en trois domaines angulaires illustrés en Figure I.7, associés aux paramètres psychophysiques de la vision humaine mesurés en clinique : **l'acuité visuelle** dans l'extrême zone centrale de la PSF (qui correspond au pouvoir de résolution de l'oeil dans la zone fovéale, soit 1 minute d'arc ou $0,02^\circ$), **la sensibilité au contraste** dans la zone angulaire conjointe (de $0,06$ à $0,33^\circ$) et **l'éblouissement** périphérique (au-delà de 1°) [van den Berg *et al.*, 2009]. Les mesures de PSF sont réalisées avec la pupille dilatée, afin de réduire l'impact de la diffraction pupillaire et de révéler les éventuels défauts optiques en périphérie.

Dans l'oeil humain *in vivo*, la PSF est généralement dégradée par des aberrations optiques. Ces distorsions du front d'onde incident sont habituellement décomposées dans

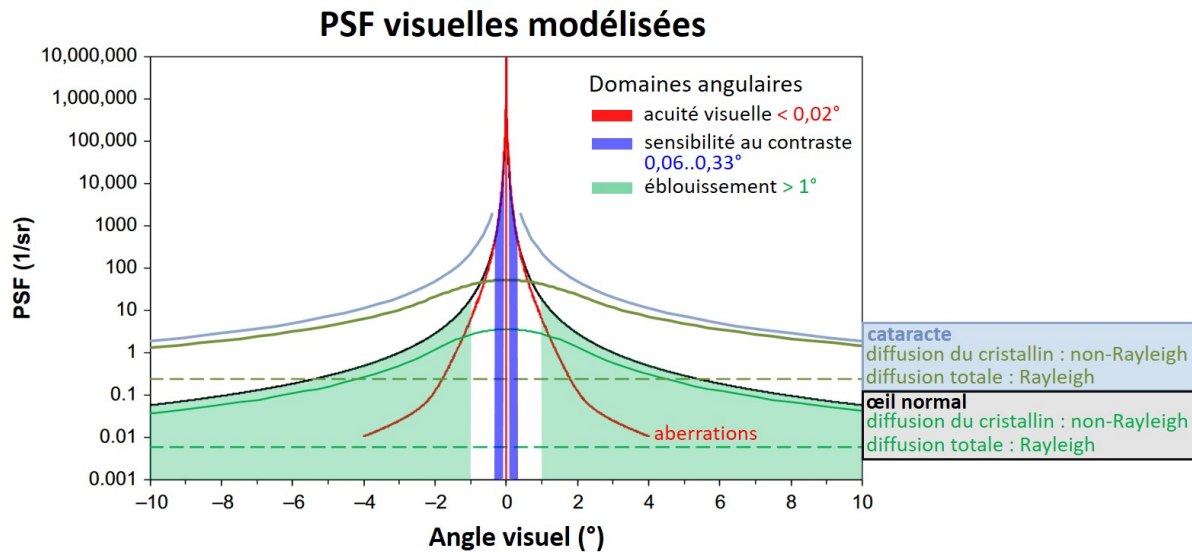


Figure I.7 – Fonction d'étalement du point (PSF) de l'œil humain normal et avec cataracte. Les différents domaines angulaires de la PSF sont indiqués par colorisation de l'aire sous la courbe. Les PSF ont été modélisées d'après les standards de la CIE [Vos et al., 1999]. La ligne rouge quantifie les aberrations d'un œil normal, d'après le modèle de Thibos et al. [Thibos et al., 2002a, Thibos et al., 2002b]. La ligne noire représente la PSF d'un œil normal et la gris-bleue d'un œil avec cataracte ; pour ces deux cas, l'impact de la diffusion est divisé en contribution de Rayleigh de l'œil entier (ligne pointillée ; inclut la cornée) et non-Rayleigh du cristallin (ligne pleine ; à partir de mesures in vitro). D'après [van den Berg et al., 2009, van den Berg, 2018].

la base des polynômes de Zernike. 85% des aberrations sont de second ordre (myopie, hypermétropie, astigmatisme régulier) : elles sont dues à des défauts de forme des surfaces optiques de l'œil et peuvent être corrigées par le port de lunettes, de lentilles de contact ou par chirurgie réfractive conventionnelle. Les 15% d'aberrations restantes sont dites de haut degré : elles relèvent notamment d'imperfections locales des structures réfractives de l'œil et sont plus difficiles à corriger (uniquement au laser).

Les aberrations altèrent la partie non diffusée (ou balistique) de la lumière incidente, c'est-à-dire la fraction fonctionnelle directement transmise qui atteint la rétine pour la formation des images. **Les aberrations impactent donc la partie centrale de la PSF (< 1°) contrairement aux phénomènes de diffusion** qui sont dus à des inhomogénéités d'indice de réfraction à plus petite échelle (micrométrique contre sub-millimétrique pour les aberrations) et **qui se répercutent en périphérie de la PSF (> 1°)** ; ces derniers se manifestent fonctionnellement par des halos, des voiles visuels ou de l'éblouissement (voir distinction en Figure I.7). Lors d'œdèmes cornéens avancés ou de cataracte (opacification du cristallin), le ratio entre la lumière directement transmise et la lumière diffusée diminue : l'augmentation de l'éblouissement et la perte de contraste dégradent alors fortement la vision des patient-es.

4 Présentation de deux pathologies cornéennes

Les deux pathologies étudiées dans le cadre de cette thèse n'induisent pas d'hétérogénéités ponctuelles dans le stroma cornéen mais produisent des variations de propriétés optiques étendues dans la zone sous-épithéliale de la cornée. La localisation commune du

symptôme de diffusion lumineuse de ces deux pathologies motivera l'approche du Chapitre 4 de cette thèse.

4.1 La dystrophie de Fuchs et la greffe endothéliale

La dystrophie endothéliale de Fuchs (ou FECD, de l'anglais *Fuchs endothelial corneal dystrophy*) est une pathologie liée au vieillissement de l'endothélium cornéen. Favorisée par des facteurs héréditaires et prévalente chez les femmes (3-4 :1, du fait d'une plus forte sensibilité au stress oxydatif dû aux rayonnements UVA [Liu et al., 2020]), la FECD est la forme de dystrophie endothéliale majoritaire dans les pays à revenu élevé [Soh et al., 2018]. Elle a été, à ce titre, l'indication principale pour les greffes de cornée aux États-Unis de 2015 à 2020 [Soh et al., 2020].

La dystrophie de Fuchs se manifeste de façon sporadique par la formation de verrucosités, ou *guttæ*, au niveau de la membrane de Descemet de la cornée. Ces verrucosités, observables à la lampe à fente (voir Figure I.8.A), sont dues à une accumulation périodique de collagène de type VIII (après mutation du gène de sa chaîne $\alpha 2$ [Biswas et al., 2001]) d'abord centrale puis périphérique. La formation des *guttæ* s'accompagne d'une diminution du nombre de cellules endothéliales par apoptose ainsi que de la perte de leur répartition uniforme et de leur forme hexagonale régulière. Ce mécanisme compromet le fonction de pompe ionique de l'endothélium, dont les cellules ne se régèrent pas *in vivo* [Joyce, 2005].

Les premiers signes fonctionnels de la pathologie sont un brouillard, ou *haze*, matinal : le dysfonctionnement de la régulation de l'hydratation stromale par l'endothélium et l'absence d'évaporation des larmes pendant la nuit, lorsque les paupières sont closes, sont à l'origine d'un œdème cornéen (voir Figure I.8.B). Avec la progression de l'œdème stromal puis épithélial, l'acuité visuelle et la sensibilité au contraste se dégradent [Borderie and Georgeon, 2020a]. L'évolution avancée de la pathologie se caractérise par une fibrose sous-épithéliale (voir Figure I.8.C) conduisant à une opacification voire à une néovascularisation de la cornée [Lama, 2021].

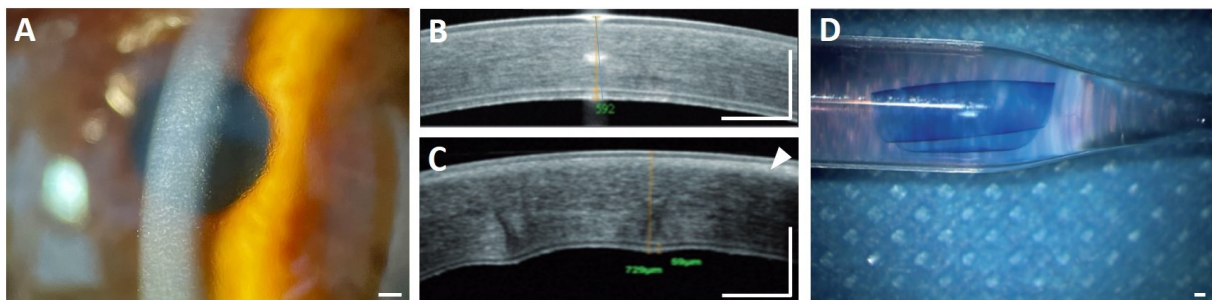


Figure I.8 – Illustration de divers aspects de la dystrophie endothéliale de Fuchs (FECD). (A) Observation de *guttæ* endothéliales à la lampe à fente. (B-C) Images OCT de cornées avec FECD aux stades avancés d'œdème cornéen (B) et de fibrose sous-épithéliale (C, matérialisée par une flèche blanche sur l'image). (D) Greffon endothélial coloré au bleu de trypan dans son injecteur. Photographie (A) reproduite de [Lama, 2021], images (B-D) extraites de [Borderie and Georgeon, 2020a, Borderie and Georgeon, 2020b]. Barres d'échelle d'environ $500 \mu\text{m}$.

La greffe endothéliale DMEK

Si l'administration quotidienne de collyre (solution saline hypertonique) permet d'atténuer efficacement les œdèmes cornéens modérés [Chow and Chan, 2021], les dommages irréversibles liés aux stades avancés de la pathologie (nombre trop réduit de cellules endothéliales, fibrose stromale, etc.) impliquent le recours à une greffe de cornée. La modalité de greffe de référence pour les dystrophies endothéliales est la *Descemet membrane endothelial keratoplasty* (DMEK) [Melles et al., 2006, Nanavaty et al., 2014] : seul le complexe endothélio-descémétique d'un donneur ou d'une donneuse est greffé (voir Figure I.8.B), ce qui facilite notablement la récupération visuelle post-opératoire et limite le risque de rejet. La kératoplastie transfixiante (greffe totale de cornée) reste indiquée en cas de fibrose cornéenne majeure, où la transparence cornéenne ne serait pas récupérée via une greffe lamellaire (par exemple en Figure I.8.C).

4.2 Le haze post-chirurgie réfractive

La chirurgie réfractive est une opération de correction des amétropies (ou erreurs réfractives) de l'œil : myopie, hypermétropie, presbytie, astigmatisme. Deux modalités principales de chirurgie réfractive par laser excimer (contraction de *Excited Dimer*) existent aujourd'hui en clinique : le LASIK (*Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis*), où le stroma est remodelé à une profondeur d'environ 100 microns après découpe d'un capot cornéen au laser femtoseconde (voir Figure I.9), et la PKR (PhotoKératectomie à visée Réfractive) qui consiste en une photoablation de surface après pelage de la couche épithéliale. Ces chirurgies sont réputées très sûres et efficaces pour les amétropies sphéro-cylindriques (c'est-à-dire les erreurs réfractives qui peuvent être corrigées par un verre de lunettes, donc hors aberrations de haut degré [Klyce et al., 2004]) ; elles conduisent les patient-es à se passer de leurs lunettes de vue dans 99,5% des cas [Ang et al., 2021]. À noter que la PKR compromet moins l'intégrité biomécanique du stroma que le LASIK car elle n'induit pas la découpe d'un capot cornéen.

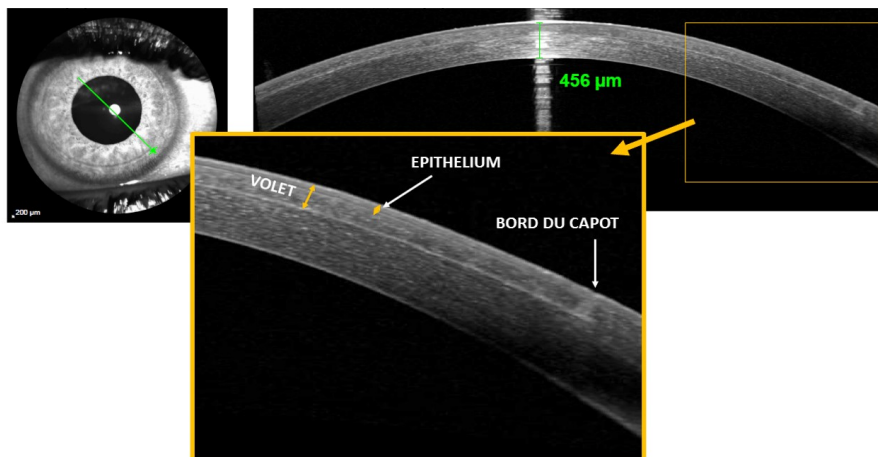


Figure I.9 – *Capot cornéen vu par tomographie par cohérence optique. Vue en coupe du profil cornéen après une opération de chirurgie réfractive par LASIK pour un astigmatisme mixte (correction en périphérie, contre au centre pour la myopie). Figure d'après [Gatinel, 2021].*

Le haze cornéen correspond à un processus de cicatrisation pouvant devenir pathologique à la suite d'une opération de chirurgie réfractive par PKR [Corbett and Marshall,

1996] : la rupture de la barrière épithéliostromale entraîne la migration, la multiplication et la différenciation de kératocytes en myofibroblastes matures diffusants [Jester et al., 1999, Møller-Pedersen et al., 2000] qui provoquent notamment la synthèse de collagène de type III aux fibrilles épaisses et espacées [Rawe et al., 1992] dans la zone remodelée : la diffusion lumineuse qui en résulte est responsable de l'apparition d'un voile stromal altérant la vision des patient·es (d'où son nom *haze*, qu'on peut traduire par « brume »). L'accumulation protéique et cellulaire induit une augmentation locale de l'indice de réfraction du stroma cornéen [Charpentier et al., 2021].

Ce phénomène est le plus souvent transitoire : le « *transient haze* » survient de 2 à 6 semaines après l'opération, arrive à maturité entre 1 et 3 mois et se résorbe en une durée variant de quelques semaines à 12 mois maximum. Le « *late haze* », plus rare, est redouté à la suite d'une PKR car il peut entraîner une régression réfractive, l'apparition de halos visuels et une dégradation de l'acuité visuelle ; il s'agit dans ce cas d'une fibrose inflammatoire sous-épithéliale, qui se manifeste dans les 2 à 5 mois post-opératoires par des opacités cornéennes persistantes et peut durer jusqu'à 3 ans. La transparence est restaurée lorsque la membrane basale épithéliale est totalement régénérée : l'apoptose des myofibroblastes (privés de TGF-) permet la re-migration des kératocytes vers le stroma antérieur et l'absorption de la matrice extracellulaire désordonnée par ces derniers [Charpentier et al., 2021].

5 Mesurer la transparence de la cornée

5.1 Imagerie cornéenne dans la pratique ophtalmologique

Dans la pratique ophtalmologique actuelle, l'évaluation de la transparence cornéenne en clinique ou en banque des yeux consiste en une appréciation qualitative des éventuelles opacités cornéennes lors d'une observation au **biomicroscope à lampe à fente**. Une nappe de lumière issue d'une source halogène est projetée sur la cornée avec un angle d'incidence réglable, puis un objectif de microscope permet d'observer la diffusion de la nappe de lumière par la cornée à divers grossissements. La transparence cornéenne associée est généralement notée subjectivement sur une échelle arbitraire graduée de 0 (cornée claire) à 4 ou 5 (cornée opaque) [Fantes et al., 1990, Braunstein et al., 1996]. Cette évaluation est essentielle pour obtenir un premier aperçu clinique de l'état de la cornée ; elle est cependant très opérateur·trice-dépendante et manque de reproductibilité.

Plusieurs alternatives ont été proposées pour évaluer voire quantifier objectivement la transparence de la cornée, mais aucune n'a été unanimement adoptée dans la pratique clinique [Dohlman et al., 2019]. Ces alternatives reposent nécessairement sur l'estimation de la lumière rétrodiffusée par la cornée, étant donné l'accès impossible à la chambre antérieure *in vivo* pour y positionner un capteur.

Une première approche consiste en l'amélioration de la lampe à fente à l'aide de polariseurs pour distinguer la lumière réfléchiée spéculairement de la lumière diffusée [Lohmann et al., 1992, O'Donnell and Wolffsohn, 2004]. L'analyse reste cependant limitée à un niveau de gris moyen non résolu en profondeur.

Une méthode plus populaire et validée *in vivo* consiste également en l'évaluation de la rétrodiffusion cornéenne à partir d'une mesure du niveau de gris moyen sur des photographies mieux résolues, acquises par caméra Scheimpflug : c'est la « **densitométrie cornéenne** » [van de Pol et al., 2001, Wegener and Laser-Junga, 2009, Ní Dhubhghaill

et al., 2014]. La résolution axiale est suffisante pour distinguer 3 zones d'intérêt cornéennes en profondeur (stroma antérieur, central et postérieur).

La **microscopie confocale** est disponible en clinique pour l'évaluation des opacités cornéennes [Pisella et al., 2001], avec l'inconvénient d'imposer un contact entre le système optique et la cornée imagée. La résolution axiale est certes excellente, mais l'inconfort pour les patient·es l'exclut en tant qu'examen de routine clinique. Les mesures du niveau de gris moyen comme outil d'évaluation de la rétrodiffusion cornéenne par densitométrie Scheimpflug et microscopie confocale ne sont pas interchangeables entre elles. Ces méthodes restent insuffisamment précises pour distinguer les stades des pathologies [McLaren et al., 2010, McLaren et al., 2016, Hillenaar et al., 2011].

Des approches équivalentes ont été proposées pour les images de **tomographie par cohérence optique (OCT)** [Wang et al., 2004, Rose et al., 2018]. L'OCT possède une très bonne résolution axiale ($\sim 5 \mu\text{m}$) et, contrairement à la microscopie confocale, elle est largement disponible comme examen de routine rapide et sans contact dans la pratique ophtalmologique. Les échelles de niveau de gris restent cependant arbitraires du point de vue fonctionnel et clinique, donc difficilement standardisables.

Il existe, par conséquent, un besoin matériel d'une procédure fiable, standardisée et facile d'utilisation pour l'aide au diagnostic de la transparence cornéenne en routine clinique afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et le suivi des patient·es. Idéalement, cette procédure tirerait parti des dispositifs déjà largement disponibles dans la pratique clinique. Ce besoin s'étend à l'évaluation des greffons de cornée en banques des yeux : une sélection optique quantifiée optimiserait le pronostic post-transplantation du tissu le plus greffé au monde.

5.2 Méthode développée par l'équipe

Lors de la thèse qui m'a précédée, présentée par Romain Bocheux (LOB) et soutenue le 30 septembre 2019 à Palaiseau [Bocheux, 2019], l'équipe a mis en place un modèle de diffusion de la lumière dans la cornée en collaboration avec Rémi Carminati (ESPCI Paris, Institut Langevin³), spécialiste de l'optique des milieux complexes. Le modèle repose sur la résolution de l'équation de transfert radiatif dans le régime de diffusion simple. Il décrit, avec un nombre réduit de paramètres, la diffusion lumineuse dans un stroma cornéen homogène, en tenant compte de l'organisation de ses deux familles de diffuseurs, nanométriques (fibrilles de collagène) et micrométriques (kératocytes et lacs).

5.2.1 Hypothèses du modèle

L'établissement du modèle se limite aux **cornées faiblement diffusantes** pour lesquelles les outils de diagnostic cliniques s'avèrent insuffisants. En effet, les cornées pathologiques très diffusantes sont aisément évaluées par lampe à fente ou simple contrôle visuel tandis que ces outils ne permettent pas la détection de faibles évolutions de la diffusion chez des cornées apparemment transparentes, au cours des stades précoces d'une pathologie. En termes physiques, il s'agit de caractériser les cornées dont le **libre parcours moyen de diffusion** ℓ_s est de l'ordre de l'épaisseur du tissu Z : $Z \lesssim \ell_s$.

3. Tutelles : CNRS, ESPCI, PSL.

5.2.2 Équation de transfert radiatif

L'équation de transfert radiatif décrit l'évolution de la luminance énergétique lors de la propagation d'une onde lumineuse dans un milieu donné. En radiométrie, la luminance énergétique L_e est définie comme la puissance d'un rayonnement passant ou étant émis en un point d'une surface et dans une direction donnée, par unité de surface et par unité d'angle solide [Commission électrotechnique internationale, 2015]. Elle diffère de la luminance définie en photométrie, qui prend en compte la sensibilité spectrale de la rétine. Ici, c'est la luminance énergétique radiométrique, notée L , qui est considérée.

L'équation de transfert radiatif est une équation aux dérivées partielles faisant intervenir des termes de perte par diffusion ou absorption ainsi que des termes de gain dans la direction considérée, par diffusion ou par émission d'une source. Pour la cornée, **seules les pertes par diffusion sont considérées** (la cornée absorbe très peu dans le visible [Boettner and Wolter, 1962, Peyrot et al., 2010]); le terme de gain correspond à la luminance diffusée dans la direction considérée. L'équation de transfert radiatif s'écrit alors :

$$\vec{u} \cdot \vec{\nabla} L(\vec{r}, \vec{u}) = \underbrace{-\frac{1}{\ell_s} L(\vec{r}, \vec{u})}_{\text{perte}} + \underbrace{\frac{1}{4\pi\ell_s} \int_{4\pi} p(\vec{u}, \vec{u}') L(\vec{r}, \vec{u}') d\Omega'}_{\text{gain}} \quad (\text{I.1})$$

où $p(\vec{u}, \vec{u}')$ est la fonction de répartition et $L(\vec{r}, \vec{u})$ est la luminance, soit le flux d'énergie en un point \vec{r} dans la direction \vec{u} [$\text{W.m}^{-2}.\text{sr}^{-1}$].

La fonction de répartition ou fonction de phase $p(\vec{u}, \vec{u}')$ représente la probabilité de changement de direction de propagation d'une onde depuis une direction \vec{u}' vers une direction \vec{u} . Cette fonction traduit le processus de diffusion par les différentes familles de diffuseurs (voir Figure I.10). L'angle de colatitude entre \vec{u}' et \vec{u} est noté θ . Par projection sur l'axe de propagation z , on définit $\mu = \cos \theta$ et $p^0(\mu, \mu') = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} p(\mu, \mu', \phi - \phi') d\phi'$.

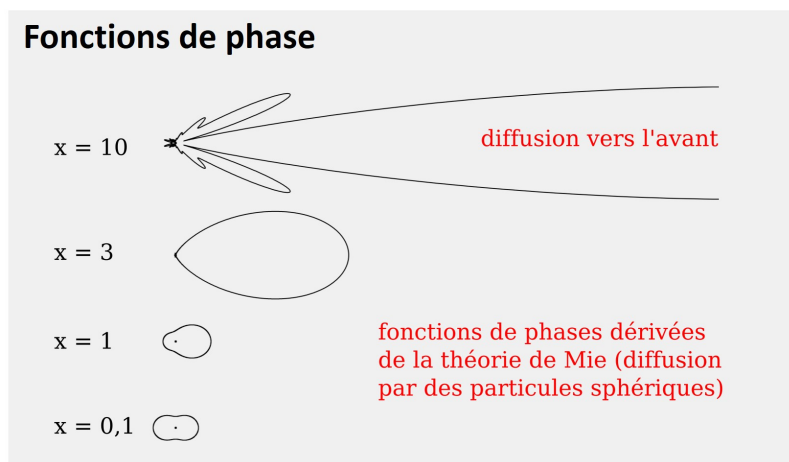


Figure I.10 – Fonctions de phase et directionnalité de la diffusion. La directionnalité de la diffusion dépend de la géométrie de la particule considérée et de sa dimension r par rapport à la longueur d'onde λ du rayonnement incident, traduite par le paramètre $x = r/\lambda$. Illustrations pour une particule sphérique reproduites de [Bocheux, 2019].

La luminance est divisée en deux termes, l'un correspondant à l'intensité balistique⁴

4. L'intensité balistique est une notion statistique (les photons n'ayant pas de trajectoire définie). Elle

I_{bal} et l'autre à l'intensité diffusée dans toutes les directions sauf vers l'avant L_{diff} :

$$L(z, \theta) = I_{\text{bal}}(z)\delta(\cos \theta - 1) + L_{\text{diff}}(z, \theta) \quad (\text{I.2})$$

En injectant l'expression de **l'intensité balistique** (I.2) dans l'équation de transfert radiatif (I.1) projetée sur l'axe z et en intégrant sur $\mu = \cos \theta$, on obtient :

$$\begin{aligned} \int_{-1}^{+1} \mu \frac{\partial I_{\text{bal}}}{\partial z}(z)\delta(\mu - 1)d\mu &= -\frac{1}{\ell_s} I_{\text{bal}}(z) \int_{-1}^{+1} d\mu + \frac{I_{\text{bal}}(z)}{2\ell_s} \int_0^\pi p^0(\mu, 1)d\mu \\ \Leftrightarrow \frac{\partial I_{\text{bal}}}{\partial z}(z) &= -\frac{1}{\ell_s} I_{\text{bal}}(z) \Rightarrow \boxed{I_{\text{bal}}(z) = I_0 \exp\left(-\frac{z}{\ell_s}\right)} \end{aligned} \quad (\text{I.3})$$

qui est **l'équation de Beer-Lambert** avec ℓ_s le libre parcours moyen de diffusion du milieu.

En faisant de même pour **la luminance diffusée** on obtient :

$$\frac{\partial L_{\text{diff}}}{\partial z}(z, \theta) \cos \theta = -\frac{1}{\ell_s} L_{\text{diff}}(z, \theta) + \frac{1}{2\ell_s} p^0(\theta, 0) I_0 e^{-\frac{z}{\ell_s}} + \frac{1}{2\ell_s} \int_{-1}^{+1} p^0(\theta, \theta') L_{\text{diff}}(z, \theta') d \cos \theta'$$

où la diffusion multiple est négligée (*approximation de faible diffusion*). La solution pour la luminance diffusée, avec une condition aux limites d'absence de diffusion provenant de l'endothélium (en $z = Z$), s'écrit :

$$L_{\text{diff}}(z, \theta) = \frac{p^0(\theta, 0)}{2(0 - \cos \theta)} I_0 \left[\exp\left(-\frac{z}{\ell_s}\right) - \exp\left(-\frac{(\cos \theta - 0)Z + z}{\ell_s \cos \theta}\right) \right] \quad (\text{I.4})$$

— SOLUTION DE L'ÉQUATION DE TRANSFERT RADIATIF —

La luminance énergétique dans un milieu peu diffusant et non absorbant s'écrit comme la somme **d'un terme d'intensité balistique (qui décroît exponentiellement)** et d'un terme de luminance diffusée. Elle dépend uniquement de deux **paramètres effectifs**, le libre parcours moyen de diffusion ℓ_s et la fonction de répartition $p^0(\theta, 0)$, qui se déclinent pour les deux familles de diffuseurs du stroma cornéen : nanométriques (les domaines de fibrilles de collagène) et micrométriques (les kératocytes et lacs).

5.2.3 Libres parcours moyens de diffusion

La décroissance exponentielle de l'intensité balistique dépend uniquement du libre parcours moyen de diffusion ℓ_s du stroma cornéen. Celui-ci s'écrit simplement :

$$\boxed{\frac{1}{\ell_s} = \frac{1}{\ell_K} + \frac{1}{\ell_c}} \quad (\text{I.5})$$

avec ℓ_K le libre parcours moyen de diffusion associé aux kératocytes et lacs et ℓ_c celui associé aux fibrilles de collagène.

correspond à la moyenne cohérente de l'intensité, soit l'intensité diffusée dans la direction d'incidence.

Familles de diffuseurs cornéens

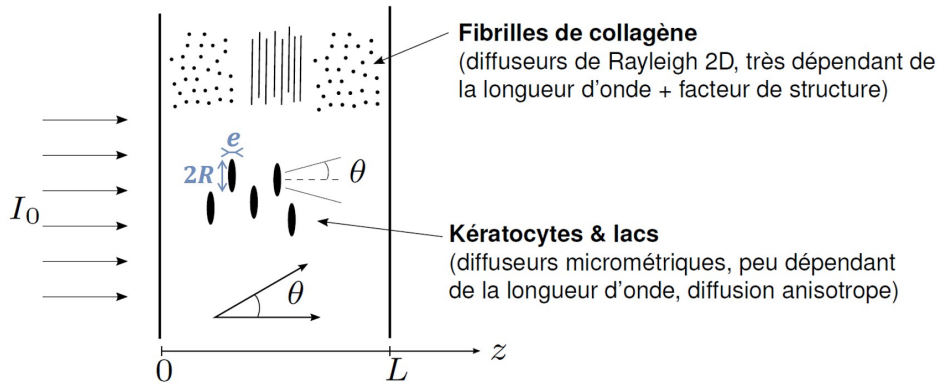


Figure I.11 – *Les deux familles de diffuseurs cornéens.* Figure reproduite de [Bocheux, 2019] d'après un schéma dessiné par Rémi Carminati (communication personnelle).

Les **kératocytes et les lacs** sont des structures larges de plusieurs microns latéralement ; ils peuvent donc être considérés comme des **diffuseurs de type Mie** pour les longueurs d'onde du spectre visible. Ainsi leur section efficace de diffusion σ_K est faiblement dépendante de la longueur d'onde et leur taille influence la distribution angulaire de l'intensité diffusée⁵.

Le libre parcours moyen de diffusion associé aux kératocytes et lacs ℓ_K s'écrit :

$$\ell_K = \frac{1}{\rho_K \sigma_K} = \frac{1}{2\pi \rho_K R^2 (1 - \cos \delta)} \quad (\text{I.6})$$

avec ρ_K leur densité et $\delta = 4\pi e(m - 1)/\lambda$ la différence de phase de la lumière à la longueur d'onde λ après la traversée d'un kératocyte modélisé comme un cylindre plat de diamètre $2R$ et d'épaisseur e ayant un rapport d'indice optique $m = n_K/n_e$ avec le milieu extra-cellulaire.

Les **fibrilles de collagène** peuvent être modélisées comme des aiguilles diélectriques de longueur infinie (géométrie à deux dimensions) [Maurice, 1957]. La section efficace de diffusion d'une lamelle de collagène σ_c se calcule à partir de la section efficace de diffusion d'une unique fibrille σ_f [Schiffer and Thielheim, 1979] et de la fonction de corrélation de paires $g(\vec{r})$. La *fonction de corrélation de paires* traduit l'ordre local des fibrilles en décrivant la variation de la densité de particules (ici les fibrilles de collagène) en fonction de la

5. Parmi les fonctions de phase disponibles dans la littérature, on peut citer la fonction de phase d'Henry-Greenstein qui est la fonction de répartition la plus simple dépendant d'un seul paramètre, le facteur d'anisotropie g compris entre -1 et 1 : $g \approx 0$ correspond à une diffusion anisotrope tandis que $g \rightarrow -1$ et $g \rightarrow 1$ caractérisent respectivement une rétrodiffusion piquée vers l'arrière et une diffusion piquée vers l'avant. Le facteur d'anisotropie g peut être estimé via la taille angulaire du lobe de diffraction par un objet de taille caractéristique R : $\sin \theta_{\max} \approx \lambda/2R$; g correspond à sa projection sur l'axe de propagation et s'écrit :

$$g \approx \cos(\theta_{\max}) = \sqrt{1 - \sin^2(\theta_{\max})} \approx \sqrt{1 - \frac{\lambda^2}{4R^2}} \approx 1 - \frac{\lambda^2}{8R^2}$$

Pour un diffuseur micrométrique et un rayonnement visible, $\lambda \ll R$ donc g dépend peu de la longueur d'onde et tend vers 1, ce qui correspond à une diffusion de Mie très piquée vers l'avant.

	kératocytes	lacs	lamelles $n = 11$	{stroma}
taille typique R	15 μm	15 μm	30 nm	
épaisseur e	1 μm	1 μm		
distance d'interaction			52 \pm 4 nm	
densité ρ	20 500 mm^{-3}	20 500 mm^{-3}	290 \pm 42 μm^{-2}	
indice optique n	1,381	1,335		
ℓ_s à 550 nm	6950 μm	160 μm	7 300 \pm 800 μm	3 600 μm
ℓ_s à 840 nm	16 200 μm	370 μm	25 400 \pm 3000 μm	18 000 μm

Table I.1 – Résumé des mesures de libre parcours moyen de diffusion obtenues dans la thèse de Romain Bocheux. Le libre parcours moyen des kératocytes et lacs a été calculé à partir de l'équation (I.6) avec les données de la littérature : [Prydal et al., 1998, Patel et al., 2001] pour les tailles et densités, [Meek et al., 2003a] pour les indices de réfraction. Le libre parcours moyen de diffusion des lamelles de collagène a été calculé sur la base du modèle des disques durs pour l'évaluation de la fonction de corrélation de paires de l'équation (I.7). Le libre parcours moyen de diffusion total du stroma cornéen est déduit de l'équation (I.5). Résumé de [Bocheux, 2019].

distance radiale à une particule de référence ; elle peut être mesurée à partir d'images de microscopie électronique en transmission du stroma cornéen (acquises orthogonalement à la direction de la lamelle) en utilisant l'équation de Percus-Yevick à deux dimensions [Percus and Yevick, 1958, Guo and Riebel, 2006, Bocheux, 2019].

Le libre parcours moyen de diffusion associé aux lamelles de collagène ℓ_c s'écrit :

$$\ell_c = \frac{1}{\rho_c \sigma_c} = \frac{1}{\rho_c \sigma_f \left[1 + 2\pi \rho_c \int_0^\infty r [g(r) - 1] J_0^2(k_0 r) dr \right]} \quad (\text{I.7})$$

avec σ_f la section efficace de diffusion d'une unique fibrille [m], ρ_c la densité surfacique des fibrilles de collagène pouvant être considérée homogène dans le stroma cornéen [m^{-2}], $g(r)$ la fonction de corrélation de paires des fibrilles dans le stroma cornéen en fonction de r la distance radiale à une fibrille de référence, J_0 la fonction de Bessel de première espèce et $k_0 = \frac{2\pi}{\lambda}$ le nombre d'onde du rayonnement considéré.

Les ordres de grandeur de libre parcours moyen de diffusion associé aux différents types de diffuseurs ont été estimés à partir des données de la littérature (pour les indices optiques et la densité des diffuseurs) et d'images de microscopie électronique en transmission (pour la fonction de corrélation de paires des fibrilles). Ils sont résumés dans le Tableau I.1. Le libre parcours moyen effectif du stroma d'une cornée normale a été calculé : il est de l'ordre de 3,6 mm à 550 nm (le pic de sensibilité de l'oeil humain) et 18 mm à 840 nm (la longueur d'onde des dispositifs cliniques de l'hôpital des Quinze-Vingts).

La mesure des paramètres du modèle développé ci-dessus, notamment du libre parcours moyen de diffusion ℓ_s qui quantifie la transparence des tissus non absorbants et faiblement diffusants, est théoriquement applicable à toute modalité d'imagerie résolue en profondeur.

5.2.4 Validation *ex vivo*

Parmi les approches de mesure de la diffusion cornéenne *ex vivo* ayant une géométrie en réflexion (c'est-à-dire éventuellement transférables en clinique), on peut citer un **dispositif de mesure à très haute résolution angulaire** qui permet de dissocier les contributions de la diffusion en surface et dans le volume de la cornée [Gil et al., 2019]. Cette méthode a un potentiel intéressant du point de vue de la mesure physique mais son stade actuel de prototype expérimental reste encore loin de la pratique clinique.

Pour le transfert de la méthode décrite ci-dessus, nous nous sommes tourné-es vers une modalité déjà largement déployée dans la pratique clinique, associée à un examen rapide et sans contact, permettant d'imager la cornée avec une résolution axiale suffisante pour échantillonner l'intensité moyenne en profondeur dans la cornée : la tomographie par cohérence optique (OCT). **La méthode a été validée par tomographie par cohérence optique plein champ (FF-OCT) sur des cornées humaines *ex vivo*** [Bocheux et al., 2019a]. Les spécifications techniques du dispositif FF-OCT utilisé pour la validation (LightCT par LLTech, Paris, France) sont détaillées en Annexe C. Les détails du calcul des paramètres physiques de transparence seront présentés au Chapitre 2.

Chapitre I : Résumé des principales informations

- ✓ Le stroma cornéen, qui constitue 90% de l'épaisseur de la cornée, détermine en grande partie les propriétés optiques et biomécaniques de celle-ci. Il est composé de deux familles de diffuseurs, respectivement nanométriques et micrométriques : les fibrilles de collagène, regroupées parallèlement au sein de lamelles à l'organisation stratifiée, et les kératocytes auxquels s'ajoutent les lacs (poches d'eau dans les interstices de la matrice extracellulaire) en cas d'œdème cornéen.
- ✓ Dans un contexte de diffusion simple, l'atténuation de l'intensité balistique d'un rayonnement lors de sa propagation dans un milieu non absorbant et faiblement diffusant suit une loi de Beer-Lambert, d'après la résolution de l'équation de transfert radiatif : $I(z) = I_0 \exp(-z/\ell_s)$. La transparence du milieu est donc caractérisée par le libre parcours moyen de diffusion ℓ_s qui résulte des contributions des deux familles de diffuseurs du stroma cornéen.
- ✓ Le champ visuel d'intérêt pour la vie quotidienne recoupe un diamètre cornéen d'environ 6 mm.

Chapitre II

Analyse d'images OCT issues des dispositifs cliniques



Sommaire

1	La tomographie par cohérence optique (OCT)	30
1.1	30 ans d'OCT	30
1.2	Résolutions et profondeur de champ	32
1.3	Implémentations de l'OCT	35
1.4	Mesure d'atténuation : état de l'art	38
2	OCT spectrale en routine clinique	39
2.1	Spécificités de l'OCT spectrale	39
2.2	Dispositif standard au CHNO des Quinze-Vingts	44
3	Signal SD-OCT dans la cornée humaine	47
3.1	Réflexivité des interfaces cornéennes	47
3.2	Impact de la courbure cornéenne	47
3.3	Artefacts d'acquisition	49
4	Prétraitement automatisé des images cliniques	51
4.1	Ajustement de l'exposition	51
4.2	Identification de l'artefact de saturation centrale	51
4.3	Aplatissement numérique	52
4.4	Définition de la zone d'intérêt	53
4.5	Compensation de l'artefact du stroma postérieur par ACP	54
4.6	Normalisation latérale	58
4.7	Profil d'intensité moyenne en profondeur	58
4.8	Automatisation et convivialité	59
5	Extraction de paramètres quantitatifs	60
6	Conclusion et discussion	63

Ce chapitre détaille le transfert à la pratique clinique de la méthode de quantification de la transparence cornéenne précédemment développée par l'équipe et validée en laboratoire [Bocheux et al., 2019a]. Après une introduction de la tomographie par cohérence optique (OCT) et de ses spécificités pour l'imagerie de la cornée in vivo en domaine spectral, nous présentons un algorithme de pré-traitement d'images OCT cornéennes acquises sur un dispositif ophtalmique standard non modifié utilisé dans la pratique clinique à l'hôpital des Quinze-Vingts. Cet algorithme est dédié à la standardisation des images OCT ainsi qu'à la correction numérique de deux types d'artefacts d'acquisition liés à la configuration instrumentale du système et au positionnement des patient-es. À l'issue du pré-traitement, le profil d'intensité OCT moyenne en profondeur est extrait de la zone d'intérêt du stroma cornéen ; son analyse quantitative en termes de transparence cornéenne exprimée via des paramètres physiques est détaillée en dernière partie.

1 La tomographie par cohérence optique (OCT)

1.1 30 ans d'OCT

Principe de l'OCT

Analogue optique de l'échographie ultrasonore, la tomographie par cohérence optique permet l'imagerie tridimensionnelle et non invasive de milieux transparents ou translucides. Ces deux méthodes consistent en la mesure du temps de vol d'un écho issu de la réflexion partielle d'une onde acoustique ou électromagnétique par un milieu, biologique ou non. Comme la lumière se propage environ un million de fois plus vite que le son, la détection des ondes lumineuses réfléchies est effectuée par interférométrie dite faiblement cohérente qui permet d'accéder à une résolution d'imagerie micrométrique sur une profondeur de l'ordre d'un millimètre dans un tissu, contre une résolution sub-millimétrique sur quelques centimètres de profondeur en échographie oculaire [Silverman, 2009].

La configuration classique d'un système OCT est un interféromètre de Michelson (prix Nobel 1907 [Michelson, 1893]) : un faisceau incident est divisé en deux bras dans lesquels il se réfléchit d'une part sur une surface de référence et d'autre part sur un échantillon (voir Figure II.1). Dans le bras échantillon, ce sont les variations locales d'indice optique du milieu imagé qui occasionnent la réflexion et/ou la rétrodiffusion d'une partie de la lumière incidente et qui sont donc à l'origine du contraste OCT. Les signaux réfléchis dans chacun des bras sont recombinaison au niveau du cube séparateur puis focalisés sur un capteur. Cette recombinaison résulte en la somme de trois termes (dont l'expression est établie en Annexe B), ici exprimés dans l'approximation paraxiale pour une onde incidente monochromatique et stationnaire d'intensité I_0 :

$$I_{OCT} = \frac{I_0}{4} \left[r_r^2 + r_e^2 + 2r_r r_e \cos \left(2\pi \frac{\delta}{\lambda} \right) \right] \quad (\text{II.1})$$

avec r_r et r_e les coefficients de réflexion en amplitude respectifs du miroir de référence et de l'échantillon et δ la différence de chemin optique entre les deux bras de l'interféromètre¹. Les deux premiers termes consistent en la somme incohérente des intensités issues

1. **Le chemin optique** parcouru par un rayon lumineux entre deux points A et B est défini comme la distance $L_{AB} \triangleq \int_A^B n ds$ avec n l'indice de réfraction du milieu et s l'abscisse curviligne le long du rayon considéré [Roussel, 2021].

de chaque bras de l'interféromètre, intégrées sur toute la profondeur de champ considérée ; le troisième terme résulte de la corrélation entre les deux faisceaux réfléchis. L'utilisation d'une source polychromatique, à faible cohérence temporelle et forte cohérence spatiale, permet d'exploiter ce signal interférentiel en termes de profondeur des structures diffusantes (le formalisme associé est développé en Annexe B). En effet, les interférences ne se produisent que lorsque la différence de chemin optique entre les deux bras de l'interféromètre est inférieure à la longueur de cohérence de la lumière incidente. Plus la source est spectralement étendue, meilleure est la résolution axiale du système OCT.

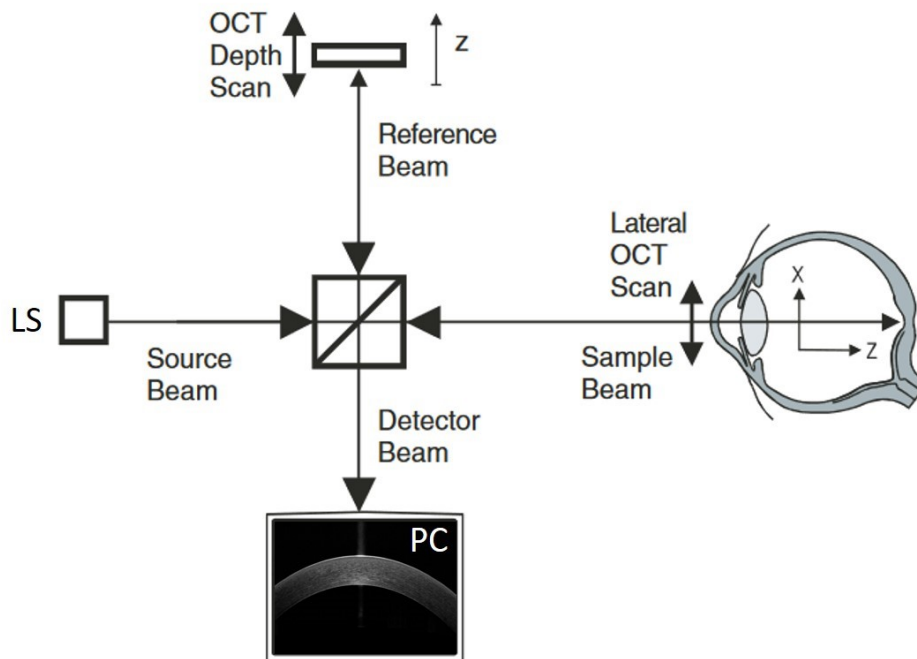


Figure II.1 – *Schéma de principe de l'interférométrie faiblement cohérente.* LS = source lumineuse à faible cohérence temporelle ; PC = ordinateur. Figure adaptée de [Fercher et al., 2003].

Panorama historique et économique

Depuis sa première démonstration pour l'imagerie de la rétine en 1991 [Huang et al., 1991], la tomographie par cohérence optique (OCT) a révolutionné l'imagerie non invasive des tissus oculaires et s'est à ce titre imposée comme une méthode de référence en ophtalmologie clinique. Son acceptation rapide par la communauté des ophtalmologues est notamment due à une excellente tolérance de l'examen par les patient-es car il est bref, sans contact et non éblouissant. Le champ des applications de l'OCT a largement rayonné dans le milieu médical (voir l'explosion des publications scientifiques associées en Figure II.2), par exemple en cardiologie, dermatologie et gastroentérologie [de Boer et al., 2017] où les praticien-nés bénéficient désormais de dispositifs portables ou couplés par fibre optique avec des systèmes d'imagerie endoscopique. Les applications touchent également d'autres domaines partageant le même enjeu de non-invasivité, c'est-à-dire qui visent à éviter les prélèvements et les biopsies : on retrouve ainsi l'OCT dans le contrôle qualité [Stifter, 2007], la biométrie [Dubey et al., 2008], la police scientifique [Laan et al., 2014, Nioi et al., 2019] ou encore l'étude des matériaux anciens en sciences du patrimoine [Latour and Robinet, 2019].

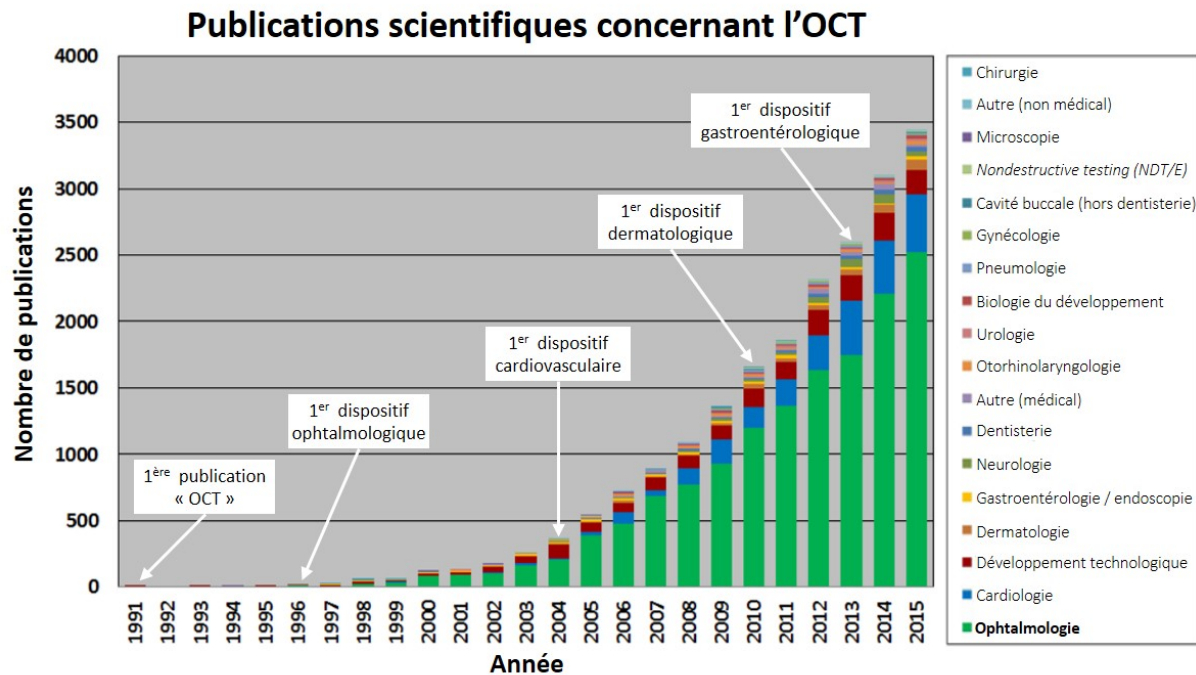


Figure II.2 – Évolution du nombre annuel de publications médicales dédiées à l'OCT. Les publications incluses sont celles référencées sur PubMed ayant une spécialisation clinique et incluant le terme "OCT" dans le titre ou le résumé. Les dates des premiers dispositifs commerciaux rentables sont indiquées. Histogramme adapté de [Swanson and Fujimoto, 2017].

Un riche écosystème est né des développements instrumentaux autour de l'OCT avec plus d'une centaine d'entreprises dédiées à cette technologie à l'heure actuelle, dont Heidelberg Engineering (Heidelberg, Allemagne), Carl Zeiss Meditec (Iéna, Allemagne), Optovue (Fremont, CA, États-Unis), Leica Microsystems (Wetzlar, Allemagne), Topcon Corporation (Tokyo, Japon), Tomey Corporation (Nagoya, Japon) et Nidek Corporation (Aichi, Japon), entre autres. En 2017, on dénombrait environ 50 000 systèmes OCT opérationnels [Swanson and Fujimoto, 2017]. Aujourd'hui, cette modalité d'imagerie représente un marché annuel d'environ 1,5 milliards de dollars – dont les deux tiers sont représentés par l'ophtalmologie – avec une croissance attendue de plus de 15% d'ici 2030 [Grand View Research, 2022]. Ces chiffres reflètent l'enjeu majeur de santé publique autour de la prévention des maladies oculaires qui touchent 2,3 milliards de personnes dans le monde, chiffre qui tend à s'accroître avec le vieillissement global de la population. Un milliard de ces cas de déficiences visuelles pourraient être évité grâce à un diagnostic précoce (estimation de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2019) [Steinmetz et al., 2021].

1.2 Résolutions et profondeur de champ

Dans le paysage des méthodes d'imagerie médicale, la tomographie par cohérence optique se démarque par des résolutions parmi les plus élevées au sein des techniques d'imagerie *in vivo* (voir Figure II.3). L'une des forces de l'OCT est le découplage de ses résolutions axiale et latérale [Fercher et al., 2003], contrairement aux systèmes de microscopie classique : la résolution axiale est déterminée par la longueur de cohérence de la source tandis que la résolution latérale dépend de l'ouverture numérique de l'objectif utilisé dans le bras échantillon.

Résolution vs. profondeur de pénétration

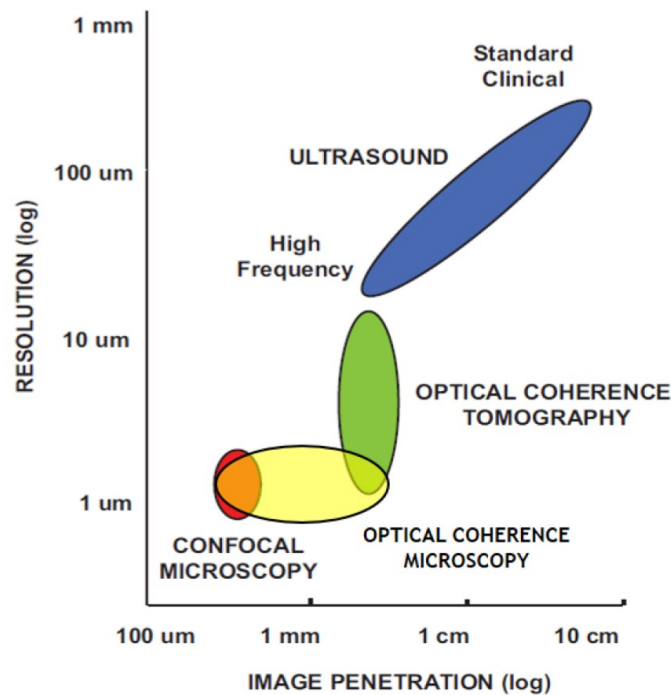


Figure II.3 – *Résolution et profondeur de pénétration en imagerie médicale. Figure reproduite de [Ogien, 2017].*

Concernant la résolution axiale, les deux faisceaux réfléchis dans l'interféromètre ne peuvent interférer que lorsque la différence de chemin optique entre les deux bras est inférieure à la longueur de cohérence temporelle de la source, elle-même inversement proportionnelle à l'étendue spectrale de la lumière incidente. Cela conditionne la plage de sectionnement optique en profondeur de l'OCT qui s'exprime par la **longueur de cohérence de la source** l_c ou par la **résolution axiale** δz du système, ces deux termes étant utilisés de façon interchangeable dans la littérature :

$$\delta z = l_c = \frac{2 \ln 2}{\pi n} \frac{\lambda_0^2}{\Delta \lambda} \quad (\text{II.2})$$

avec n l'indice de réfraction du milieu, λ_0 la longueur d'onde centrale de la source et $\Delta \lambda$ son étendue spectrale à mi-hauteur [Izatt et al., 2015]. Plus la source est spectralement étendue, meilleur est le sectionnement optique du système. Le calcul de δz et l'impact de la dispersion sont détaillés en Annexe B, partie 3.

La **résolution latérale** d'un système OCT dépend de l'ouverture numérique de l'objectif utilisé dans le bras échantillon. Son pouvoir séparateur est défini par le critère de Rayleigh, qui énonce que la limite de résolution d'un système optique est atteinte lorsque la distance angulaire qui sépare deux tâches de diffraction est égale au rayon du disque d'Airy ρ_{Airy} défini tel que :

$$\rho_{\text{Airy}} = 1,22 \frac{\lambda_0}{n \Phi_{\text{PS}}} d$$

où λ_0 est la longueur d'onde centrale du faisceau incident, d la distance finie entre l'objectif et l'objet, n est l'indice optique du milieu de propagation et Φ_{PS} est le diamètre de la pupille de sortie de l'objectif. Une grandeur utile associée est l'ouverture numérique ON de l'objectif définie comme $ON = n \sin \alpha = n\Phi_{PS}/2d$ avec α l'angle d'ouverture entre les rayons marginaux (passant par le bord de pupille) et l'axe optique du système. La résolution latérale ou transverse δx d'un système OCT limité par la diffraction s'écrit donc :

$$\delta x = 0,61 \frac{\lambda_0}{ON} \quad (\text{II.3})$$

Afin que la résolution latérale du système soit identique en tout point du champ, c'est-à-dire éviter l'erreur de parallaxe, les systèmes sont conçus de façon dite « télécentrique objet » : la pupille de l'objectif est placée dans son plan focal arrière, afin que les cônes de lumière issus de chaque point du champ soient équivalents en termes de formation d'image.

Les systèmes à focalisation fixe (sans ajustement de mise au point) requièrent une **profondeur de champ importante** afin de garantir la qualité de la focalisation sur toute la profondeur de l'échantillon imagé, au détriment de la résolution latérale. La profondeur de champ b (égale à deux fois la distance de Rayleigh z_R) s'écrit :

$$b = 2z_R = \frac{\pi \delta x^2}{\lambda_0} \quad (\text{II.4})$$

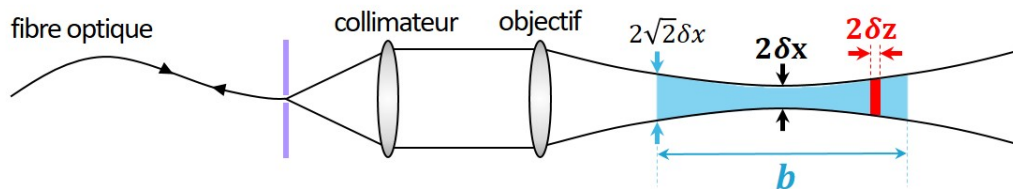


Figure II.4 – Schématisation des paramètres optiques du bras échantillon d'un système OCT à faible ouverture numérique. La zone bleue représente la profondeur de champ b de l'objectif. La largeur du faisceau dans le plan focal est $2w_0$ avec w_0 le waist du faisceau gaussien. On peut assimiler w_0 et la résolution latérale δx . La zone rouge correspond au plan sectionné optiquement par interférométrie faiblement cohérente, de profondeur $2\delta z$ avec δz la résolution axiale du système égale à la longueur de cohérence l_c de la source. La collimation du faisceau dans la fibre optique agit comme un filtrage confocal avec un pinhole placé dans le plan focal conjugué au plan focal de l'objectif (en violet).

Le compromis entre résolution latérale et grande profondeur de champ explique la résolution latérale limitée des systèmes OCT dits traditionnels (TD-, SD- et SS-OCT) décrits dans le paragraphe suivant. L'utilisation d'un faisceau de Bessel permet d'améliorer significativement la profondeur de champ en OCT spectrale [McGloin and Dholakia, 2005, Lee and Rolland, 2008].

La Figure II.4.B synthétise les paramètres de focalisation susmentionnés.

Le choix de la source pour l'imagerie oculaire résulte notamment d'un compromis entre la profondeur de pénétration dans un milieu diffusant (qui augmente avec la longueur

d'onde pour des diffuseurs de type Rayleigh [Peyrot et al., 2010]), l'absorption des ondes électromagnétiques par l'eau liquide (voir spectre en Figure II.5) et la résolution axiale du système, qui varie en $\lambda_0^2/\Delta\lambda$ pour l'OCT.

Historiquement, des sources thermiques (halogène) ont été longtemps utilisées [Vabre et al., 2002] avant d'être remplacées par des diodes superluminescentes [Ko et al., 2004, Ogien and Dubois, 2016]. Le proche-infrarouge est la plage de longueurs d'onde la plus courante pour les dispositifs OCT standards, en raison de l'accessibilité des sources associées et de la faible absorption des milieux biologiques dans cette gamme spectrale (la plage de longueurs d'onde s'étendant de ~ 600 nm à ~ 1300 nm est appelée « fenêtre thérapeutique »). D'après la Figure II.5, une source centrée à $\lambda_0 = 850$ nm avec une largeur spectrale de 50 nm permet d'atteindre une résolution axiale de l'ordre de 5 μm . À noter qu'un tel faisceau incident est invisible pour les patient-es et ne provoque donc pas d'éblouissement².

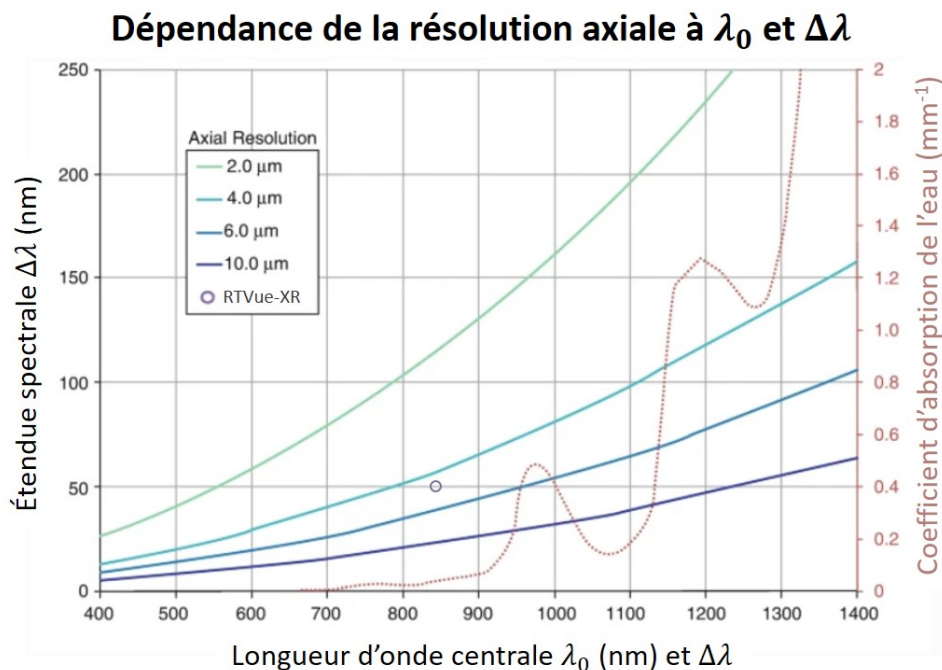


Figure II.5 – Variation de la résolution axiale d'un système OCT par rapport à la longueur d'onde centrale et l'étendue spectrale de la source. La ligne brune en pointillés représente le spectre d'absorption de l'eau. Adapté de [Aumann et al., 2019].

1.3 Implémentations de l'OCT

1.3.1 L'OCT temporelle

L'OCT temporelle, ou TD-OCT (de l'anglais *time domain*), est la première méthode de tomographie par cohérence optique à avoir été implémentée. Elle repose sur la translation axiale du miroir de référence qui fait successivement coïncider le plan de cohérence de

2. La puissance des rayonnements utilisés en ophtalmologie clinique est strictement contrôlée, conformément à des normes (par exemple la norme française NF EN 60825-1 sur la sécurité des appareils à laser) et réglementations fixées par des organismes tels que l'*American National Standards Institute* (ANSI). Les paramètres en jeu sont la longueur d'onde, la durée d'exposition, la divergence du faisceau, le diamètre pupillaire ainsi que la durée, le motif et la fréquence des impulsions s'il y a lieu.

l'interféromètre³ avec des plans situés à diverses profondeurs dans le milieu. Le détecteur collecte alors l'intensité du signal interférentiel issu de ces différents plans en fonction du déplacement du miroir. Un interférogramme typique issu d'un système TD-OCT est représenté en Figure II.6 ; les structures diffusantes sont localisées en profondeur grâce à la position axiale des pics d'intensité de l'enveloppe du signal mesuré.

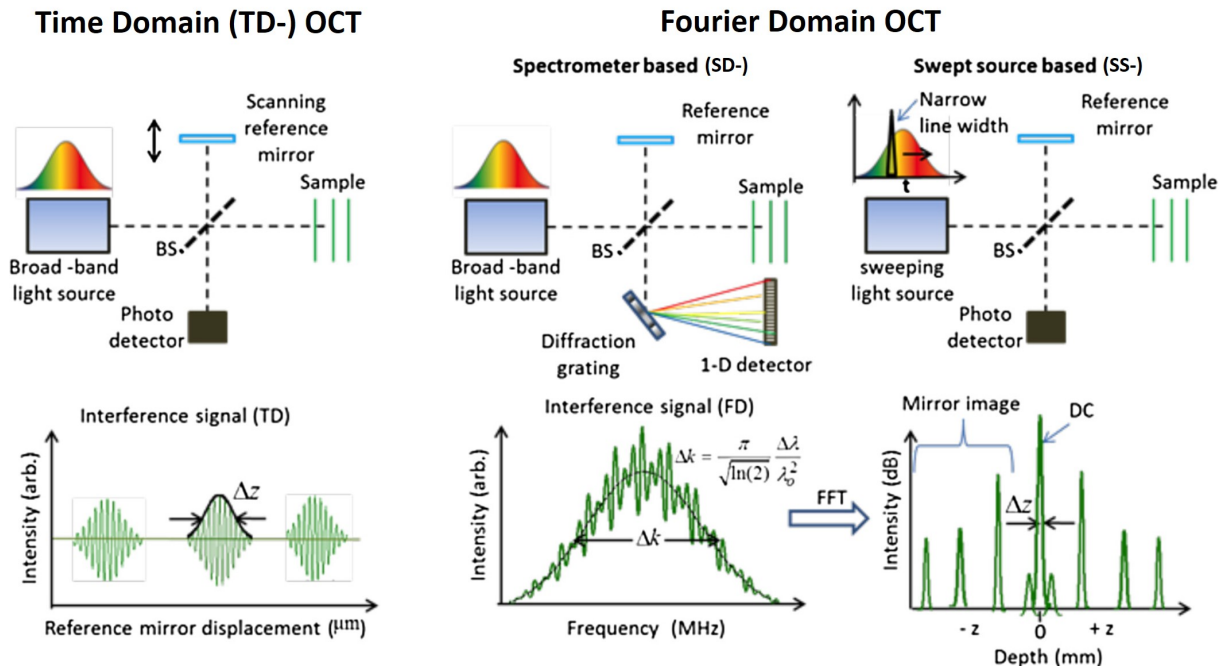


Figure II.6 – Schéma de principe de modalités classiques d'OCT : OCT en domaine temporel (time domain, TD) et OCT en domaine fréquentiel (spectral domain, SD). L'OCT en domaine fréquentiel est lui-même subdivisée en deux catégories de systèmes : à détection spectrométrique ou à émission balayée en fréquence. Figure reproduite de [Drexler et al., 2014].

L'obtention d'images en coupe par TD-OCT repose sur une acquisition pixel-par-pixel : le balayage du miroir de référence permet l'enregistrement d'un profil de réflectivité de l'échantillon en fonction de la profondeur (ou *A-scan*, à une dimension) puis un balayage latéral permet d'obtenir une image en coupe du milieu (ou *B-scan*, à deux dimensions). Une série de coupes donne accès à une image tridimensionnelle (ou *C-scan*).

1.3.2 L'OCT en domaine spectral

La vitesse d'acquisition limitée de l'OCT temporelle, due à un double balayage axial et latéral, a été le frein majeur de son utilisation clinique. Une autre modalité d'OCT ne nécessitant qu'un scan latéral a permis d'accélérer considérablement le temps d'acquisition (d'un facteur 50-100 d'après [Drexler and Fujimoto, 2015]) tout en bénéficiant d'un meilleur rapport signal-sur-bruit⁴ [Choma et al., 2003] et d'un impact moindre des artefacts liés aux mouvements de l'œil : il s'agit de l'OCT en domaine spectral ou en domaine

3. Le plan de cohérence correspond au plan de l'échantillon pour lequel la différence de chemin optique entre les bras de l'interféromètre est nulle. Cela définit une zone de l'échantillon pour laquelle les ondes rétrodiffusées pourront interférer avec l'onde de référence ; cette zone correspond à une « couche » d'épaisseur égale à la longueur de cohérence l_c de la source.

4. $\text{SNR}_{\text{TD}} = \text{SNR}_{\text{SD}} - 10 \log \left(\frac{M}{2} \right)$ avec M le nombre de pixels du spectromètre pour la détection SD-OCT [Yaqoob et al., 2018].

de Fourier (FD-OCT) dont l'implémentation clinique [Wojtkowski et al., 2002] a propulsé l'OCT au rang de standard actuel pour les systèmes ophtalmiques.

L'OCT en domaine spectral se caractérise par une position fixe de son miroir de référence. L'encodage de la profondeur de l'échantillon est cette fois réalisé par la fréquence (ou longueur d'onde) du signal interférentiel collecté, non plus par le déplacement du miroir de référence. Cette modalité de détection permet l'acquisition instantanée d'un *A-scan*. Une transformée de Fourier des interférogrammes démodulés permet de traduire l'information fréquentielle en un profil de réflectivité axial de l'échantillon : plus la structure diffusante est située en profondeur, plus la fréquence des oscillations interférentielles est rapide. Un balayage latéral permet ensuite d'acquérir une série de *A-scans* pour visualiser une image en coupe (*B-scan*) de l'échantillon.

Deux options sont possibles pour l'implémentation de l'OCT en domaine spectral (voir Figure II.6) :

- ◇ en remplaçant le détecteur par un spectromètre ou en plaçant un élément dispersif, réseau ou prisme, avant un détecteur linéaire (type barrette CCD) : on parle de *spectral domain* OCT ou SD-OCT ;
- ◇ en utilisant une source permettant d'émettre successivement des bandes spectrales étroites issues d'un spectre étendu (par exemple un laser accordable à balayage) : on parle alors d'OCT *swept-source* ou SS-OCT.

1.3.3 OCT plein champ et autres développements

Les systèmes expérimentaux les plus récents s'approchent de plus en plus d'une microscopie cellulaire *in vivo*. C'est le cas de l'OCT plein champ (ou FF-OCT, de l'anglais *full field*), modalité basée sur l'acquisition plan par plan d'images *en face* avec balayage simultané du plan de cohérence et du plan de focalisation dans l'échantillon. Cela permet d'atteindre une résolution micrométrique isotrope dans les tissus biologiques, permise par l'utilisation d'un interféromètre de type Linnik avec des objectifs de microscope très ouverts identiques dans les deux bras du système [Dubois et al., 2008, Mazlin et al., 2018] : on parle alors de microscopie par cohérence optique (OCM). Le couplage avec un système d'optique adaptative (AO-OCT) permet de gagner en rapport signal-à-bruit en profondeur via une correction en temps réel des distorsions du front d'onde. Une résolution cellulaire peut ainsi être atteinte dans la rétine, permettant par exemple d'obtenir des vues en coupe de la mosaïque des photorécepteurs [Pircher and Zawadzki, 2017].

Certaines modalités permettent par ailleurs d'extraire des informations fonctionnelles de façon non invasive. Ainsi, la circulation sanguine oculaire peut être révélée sans injection d'agents de contraste (tels que la fluorescéine ou le vert d'indocyanine usuellement utilisés en angiographie) par des mesures de variance temporelle du signal en OCT-angiographie [Ang et al., 2018] et en OCT Doppler [Leitgeb et al., 2014]. L'OCT plein champ dynamique ouvre le champ de l'imagerie fonctionnelle des organelles cellulaires en temps réel [Scholler et al., 2020].

1.4 Mesure d'atténuation : état de l'art

La littérature biomédicale des quinze dernières années témoigne de nombreuses méthodes de mesure du coefficient d'extinction $\mu_T = \mu_a + \mu_s$ [m^{-1}] à partir de l'atténuation μ_{OCT} du signal OCT (avec μ_a et μ_s les coefficients d'atténuation par absorption et par diffusion, respectivement) pour caractériser les modifications structurales et fonctionnelles des tissus, sans qu'il existe de consensus actuel sur le modèle et la méthode pour obtenir des résultats fiables [Gong et al., 2020]. Les applications touchent en particulier la dermatologie [Schmitt et al., 1993], la cardiologie [Levitz et al., 2004] et l'oncologie [McLaughlin et al., 2010]. Des études ont été menées sur les couches rétinienne, notamment pour l'évaluation du glaucome [Van Der Schoot et al., 2012, Vermeer et al., 2012]; des échantillons plus représentatifs devront cependant être étudiés pour établir la faisabilité de la méthode à plus large échelle.

Pour rappel, les deux composantes de l'atténuation de la lumière par un tissu sont caractérisées par son indice optique complexe $\tilde{n}(z, \lambda) = n(z, \lambda) + i\kappa(z, \lambda)$ dont dérive directement le coefficient d'atténuation par absorption $\mu_a = 2k\kappa$ avec $k = \frac{2\pi}{\lambda}$ le nombre d'onde du rayonnement incident. Les variations locales d'indice de réfraction $n(z, \lambda)$ dévient la lumière incidente par réfraction; elles déterminent ainsi le paramètre local d'atténuation par diffusion μ_s ainsi que la fonction de phase des structures diffusantes. Même dans des tissus opaques comme la peau, l'effet de l'absorption dans le proche infrarouge est environ 10 fois moindre que celui de la diffusion [Troy and Thennadil, 2001]: l'absorption est donc négligée aux longueurs d'onde typiques de l'OCT.

Le modèle de diffusion simple est le plus simple et le plus couramment utilisé pour l'analyse quantitative des images OCT [Izatt et al., 1994]. Il repose sur l'approximation de Born qui consiste à considérer la propagation vers l'avant d'un faisceau incident, atténué par absorption et diffusion suivant la loi de Beer-Lambert, jusqu'à ce qu'un unique événement de diffusion ou de réflexion le renvoie vers le détecteur. Faber *et al.* ont montré que la détermination de μ_s à partir de μ_{OCT} est satisfaisante pour les échantillons faiblement diffusants ($\mu_s < 6 \text{ mm}^{-1}$) [Faber et al., 2004].

Deux implémentations existent aujourd'hui pour la mesure du coefficient μ_T :

- ◇ une approche dite *layerwise*, la plus courante: le coefficient μ_T est extrait par ajustement d'une fonction en profondeur (une exponentielle décroissante) à partir des *A-scans* OCT dans une couche du milieu. Le milieu doit être optiquement homogène sur la zone d'analyse considérée. Le coefficient μ_T est alors unique et déterministe pour chaque *A-scan* considéré;
- ◇ une approche dite *pixelwise* ou *depth-resolved approach* (DR) [Vermeer et al., 2014]: l'extraction de μ_T est discrétisée par voxel de l'image, ce qui affranchit de l'hypothèse d'homogénéité nécessaire pour l'approche par ajustement exponentiel. La méthode repose sur l'hypothèse d'une extinction complète du signal OCT en profondeur (ce qui est compromis en cas de forte diffusion) et d'un rapport $\mu_{\text{OCT}}/\mu_{b,NA}$ constant (ce qui ne fonctionne pas en cas d'absorption ou de fonction de phase très anisotrope, comme les diffuseurs de Mie) où $\mu_{b,NA}$ est le coefficient de rétrodiffusion intégré sur l'ouverture numérique du système (voir Annexe B partie 3.5).

La diffusion multiple induit la sous-estimation du coefficient d'extinction μ_T lors de la mesure du coefficient d'atténuation μ_{OCT} à cause de la contribution additionnelle de la diffusion multiple. Celle-ci augmente pour (1) des profondeurs d'imagerie impor-

tantes [Yadlowsky et al., 1995], (2) des échantillons avec une fonction de phase très piquée vers l'avant [Almasian et al., 2015], (3) des échantillons avec de forts coefficients d'atténuation [Almasian et al., 2015] et (4) de faibles ouvertures numériques [Yadlowsky et al., 1995]. Il a été montré que la contribution de la diffusion multiple devient significative pour des échantillons tels que $\mu_s > 10 \text{ mm}^{-1}$ (soit $\ell_s < 100 \text{ }\mu\text{m}$) ou $g > 0,8$ [Almasian et al., 2015]. Le régime de diffusion doit être connu ou calibré à l'aide de fantômes adéquats.

Enfin, l'analyse de l'atténuation du signal OCT en termes de coefficient d'extinction doit tenir compte des spécificités du signal OCT avec le système employé afin d'éviter les biais dus à l'acquisition. Les spécificités de l'OCT spectrale sont détaillées en section suivante, avec notamment le *roll-off* fréquentiel et le paramètre de détection confocale.

2 OCT spectrale en routine clinique

La tomographie par cohérence optique spectrale tire parti de la faible cohérence d'une source à spectre étendu pour encoder fréquemment la profondeur z des structures diffusantes d'un milieu. L'OCT est aujourd'hui largement présente dans la pratique clinique en ophtalmologie, car elle est particulièrement adaptée à l'imagerie des tissus oculaires faiblement absorbants. Afin d'éviter un maximum de biais dans l'interprétation des images SD-OCT, il est essentiel de connaître les spécificités du signal en OCT spectrale.

2.1 Spécificités de l'OCT spectrale

L'OCT spectrale se caractérise par plusieurs aspects inhérents à son implémentation technique et notamment à l'échantillonnage des interférogrammes qui définit la profondeur d'imagerie accessible et induit un *roll-off* fréquentiel en profondeur [Hagen-Eggert et al., 2012].

La contribution utile $I_{OCT}(z)$ du signal interférentiel peut se formuler de la façon suivante (voir démonstration en Annexe B) :

$$I_{OCT}(z) \propto \alpha(1 - \alpha)r_r \text{TF}^{-1}\{\tilde{S}(k)\}_z \otimes \tilde{r}_e(z/2)$$

avec α le facteur de réflexion en amplitude de la lame séparatrice, $\tilde{S}(k)$ la distribution spectrale de puissance de la source en fonction du vecteur d'onde $k = 2\pi/\lambda$, r_r le facteur de réflexion en amplitude du miroir de référence et \tilde{r}_e celui (complexe et symétrique) de l'échantillon. La convention utilisée pour la transformation de Fourier inverse est la suivante :

$$\text{TF}^{-1}\{F(k)\}_z = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(k)e^{+jkz} dk$$

2.1.1 Profondeur accessible

En domaine spectral, le signal en sortie de l'interféromètre peut être échantillonné spatialement par un spectromètre (OCT spectrale) ou temporellement grâce au balayage de la source (OCT *swept-source*). Dans les deux cas **la détection équivaut à une intégration du signal dans l'espace de Fourier**, qui s'écrit sous forme de **convolution**

par un profil d'intégration $\tilde{H}(k)$:

$$\begin{aligned}\tilde{I}_{det}(k) &\propto \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{I}_{int}(k') \tilde{H}(k - k') dk' \\ \tilde{I}_{det}(k) &\propto \tilde{I}_{int}(k) \otimes \tilde{H}(k)\end{aligned}\quad (\text{II.5})$$

où $\tilde{I}_{int}(k)$ est l'intensité du terme interférentiel dû à la rétrodiffusion cohérente dans le milieu (voir l'équation (B.5) de l'Annexe B).

L'échantillonnage du signal continu $\tilde{I}_{det}(k)$ par des pixels disposés à intervalle δk régulier se traduit par sa discrétisation par un peigne de Dirac de pas δk :

$$\tilde{I}_{ech}(k) \propto \sum_{i=-\infty}^{\infty} [\tilde{I}_{int}(k) \otimes \tilde{H}(k)] \delta(k - i\delta k) \quad (\text{II.6})$$

avec $i \in \mathbb{Z}$. L'impact de la taille des pixels est exposé dans la partie 2.1.3 concernant le **roll-off** fréquentiel. En réalité, l'échantillonnage des interférogrammes en OCT spectrale est rarement linéaire en nombre d'onde : en SD-OCT, les spectromètres basés sur des réseaux de diffraction sont habituellement linéaires en longueur d'onde. L'impact de la non-linéarité de l'échantillonnage des interférogrammes est discutée en Annexe B, partie 3.4.

Le signal OCT échantillonné, équivalent au profil de réflectivité en profondeur de l'échantillon, est récupéré par transformation de Fourier inverse de l'équation (II.6) :

$$\begin{aligned}I_{OCT}(\hat{z}) &\propto \text{TF}^{-1} \left\{ \sum_{i=-\infty}^{\infty} [\tilde{I}_{int}(k) \otimes \tilde{H}(k)] \delta(k - i\delta k) \right\}_{\hat{z}} \\ &\propto \text{TF}^{-1} \left\{ \tilde{I}_{int}(k) \otimes \tilde{H}(k) \right\}_z \otimes \text{TF}^{-1} \left\{ \sum_{i=-\infty}^{\infty} \delta(k - i\delta k) \right\}_{\hat{z}} \\ &\propto \text{TF}^{-1} \left\{ \tilde{I}_{int}(k) \otimes \tilde{H}(k) \right\}_z \otimes \frac{1}{\delta k} \sum_{i=-\infty}^{\infty} \delta \left(z - i \frac{2\pi}{\delta k} \right) \\ &\propto \frac{1}{\delta k} \sum_{i=-\infty}^{\infty} \left[\text{TF}^{-1} \{ \tilde{I}_{int}(k) \}_{\hat{z}} \times \text{TF}^{-1} \{ \tilde{H}(k) \}_{\hat{z}} \right] \otimes \delta \left(\hat{z} - i \frac{2\pi}{\delta k} \right) \\ I_{OCT}(\hat{z}) &\propto \frac{1}{\delta k} \sum_{i=-\infty}^{\infty} \left[\text{TF}^{-1} \{ \tilde{I}_{int}(k) \}_{\hat{z} - i \frac{2\pi}{\delta k}} \times \text{TF}^{-1} \{ \tilde{H}(k) \}_{\hat{z} - i \frac{2\pi}{\delta k}} \right]\end{aligned}\quad (\text{II.7})$$

avec $\hat{z} = 2z$ la distance *physique* aller-retour parcourue par le faisceau dans l'échantillon. L'équation (II.7) montre que l'échantillonnage du signal fréquentiel entraîne une **duplication des profils d'intensité** $s_{OCT}(z)$ à des profondeurs z multiples de $\pi/\delta k$. Aussi, pour éviter le repliement spectral de s_{OCT} du fait de cette duplication, **la profondeur maximale** z_{max} **accessible** par OCT spectrale correspond à la moitié de la période de duplication (critère de Nyquist-Shannon) :

$$\boxed{z_{max} = \frac{\pi}{2\delta k} \Rightarrow z_{max} = \frac{\lambda^2}{4\delta\lambda}} \quad (\text{II.8})$$

d'après la linéarisation de $k = \frac{2\pi}{\lambda}$.

2.1.2 Images en miroir

L'équation (II.7) met en évidence la dépendance du signal OCT à la transformée de Fourier inverse des interférogrammes. Or, la détection en intensité par le capteur du système OCT implique que les interférogrammes collectés sont des signaux réels. Par conséquent, leurs transformées de Fourier inverses sont à symétrie hermitienne, c'est-à-dire que les distances positives et négatives situées de part et d'autres de la différence de marche nulle sont des complexes conjugués, donc que leurs modules sont identiques. Par conséquent, il faut veiller à ce que l'échantillon soit intégralement situé **d'un seul côté de la différence de marche nulle de l'interféromètre** lors de l'acquisition, sinon une image en miroir de l'échantillon se superposera à l'image OCT (voir Figure II.7) ; elle ne peut pas être enlevée par traitement numérique ultérieur [Izatt and Choma, 2008].

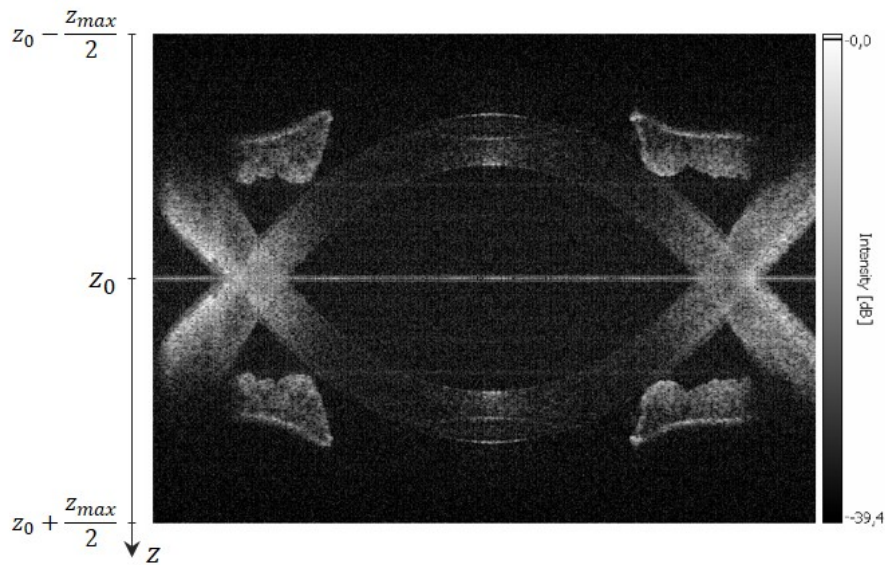


Figure II.7 – *Image en miroir sur un B-scan SD-OCT du segment antérieur de l'œil humain.* Le module de la transformée de Fourier inverse d'un interférogramme à valeurs réelles est symétrique de part et d'autre de la différence de marche nulle, matérialisée ici par la profondeur z_0 , d'où la duplication en miroir de l'image cornéenne. z_{max} est la profondeur maximale accessible déterminée par la résolution du spectromètre. Figure adapté de [Baumann et al., 2007].

Plusieurs méthodes ont été proposées pour doubler la profondeur d'imagerie effective en OCT spectrale, comme la détection complexe des interférogrammes via plusieurs acquisitions décalées en phase [Targowski et al., 2004, Baumann et al., 2007] et la translation mécanique du détecteur d'un demi-pixel qui permet de doubler la résolution d'imagerie [Wang et al., 2006].

2.1.3 Roll-off fréquentiel

La partie centrale « non dupliquée » du signal OCT dans l'équation (II.7) s'écrit :

$$s_{OCT}(\hat{z}) \propto \frac{1}{\delta k} \text{TF}^{-1}\{\tilde{I}_{int}(k)\}_{\hat{z}} \times \text{TF}^{-1}\{\tilde{H}(k)\}_{\hat{z}} \quad (\text{II.9})$$

Le terme $\text{TF}^{-1}\{\tilde{H}(k)\}_{\hat{z}}$ traduit la dégradation du signal continu $\text{TF}^{-1}\{\tilde{I}_{int}(k)\}_{\hat{z}}$ en profondeur du fait des processus de détection : c'est le *roll-off* ou *drop-off* fréquentiel, qui

limite la sensibilité de détection par OCT spectrale à détection spectrométrique. Il peut être interprété comme **une chute de visibilité des contributions interférentielles à haute fréquence** issues des couches profondes d'échantillons épais.

Le *roll-off* fréquentiel spécifique de l'OCT spectrale se modélise par deux contributions au profil d'intégration $\tilde{H}(k)$:

- ◇ l'échantillonnage du signal fréquentiel par **une barrette de pixels de côté δk** se traduit par un profil d'intégration $\tilde{H}_p(k)$:

$$\tilde{H}_p(k) = \frac{1}{\delta k} \Pi \left(\frac{k}{\delta k} \right)$$

où $\Pi(k/\delta k)$ est une fonction porte de largeur δk . Plus les pixels du détecteur sont petits plus l'impact du *roll-off* est réduit, au prix d'une détection amoindrie du niveau de signal ;

- ◇ **la résolution spectrale du détecteur**, modélisée par une fonction gaussienne de déviation σ_d (la résolution spectrale étant au mieux 2 pixels si on ne tient pas compte de leur recouvrement : $\sigma_d = 2\delta k$), se traduit par un second profil d'intégration $\tilde{H}_d(k)$:

$$\tilde{H}_d(k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_d^2}} \exp \left[-\frac{k^2}{2\sigma_d^2} \right]$$

L'opération d'échantillonnage se modélise par une convolution des interférogrammes avec le filtre $\tilde{H}(k) = \tilde{H}_p(k) \otimes \tilde{H}_d(k)$ donc, dans l'espace direct, par une multiplication du signal OCT par la transformée de Fourier inverse $\text{TF}^{-1}\{\tilde{H}(k)\}_z = h_p(z)h_d(z)$ de ce filtre, avec :

$$\boxed{h_p(z) = \frac{\delta k}{2\pi} \text{sinc} \left(\frac{\delta k}{2} z \right) \quad \text{et} \quad h_d(z) = \frac{1}{2\pi} e^{-2\sigma_d^2 z^2}} \quad (\text{II.10})$$

en utilisant la définition $\text{sinc}(x) = \sin(x)/x$.

La modulation du signal OCT par ce filtre d'intégration est illustrée en Figure II.8 : on y observe une dégradation de la sensibilité (ou du rapport signal-à-bruit) avec la profondeur. Izatt et Choma quantifient cette perte de sensibilité par une diminution de 6 dB du rapport signal-à-bruit pour une profondeur $\hat{z}_{1/2} = 0.5 \times z_{max}$ [Izatt and Choma, 2008]. Par ailleurs, des variations de rapport signal-à-bruit en OCT spectrale dépendent du positionnement des patient-es par rapport au dispositif, de leurs mouvements et des propriétés optiques du film lacrymal [LaRocca et al., 2011].

Le roll-off fréquentiel a été démontré aussi bien pour l'OCT spectrale [Nassif et al., 2004] que l'OCT *swept-source* [Eigenwillig et al., 2009]. En OCT *swept-source*, le signal OCT fréquentiel est filtré par une fonction d'échantillonnage dépendant de la vitesse de balayage de la source et de la réponse temporelle du détecteur [Biedermann et al., 2010] ; la résolution spectrale des dispositifs SS-OCT dépend de la largeur instantanée d'une bande d'émission de la source.

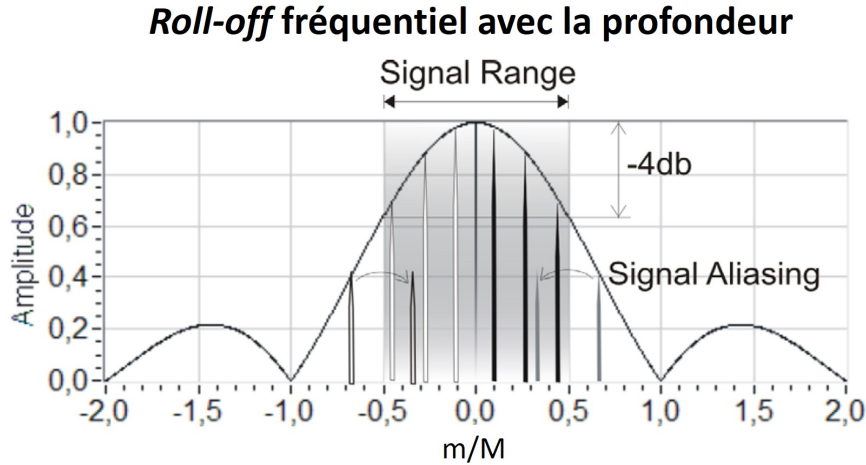


Figure II.8 – Amplitude du signal en OCT spectrale pour différentes profondeurs. L'unité de l'axe des abscisses correspond au ratio entre l'indice m du pas d'échantillonnage axial $\delta z = 2\pi/(2\Delta k)$ et le nombre total M de points d'échantillonnage. Figure reproduite de [Leitgeb et al., 2003].

2.1.4 Détection confocale

L'absence de balayage du miroir de référence en OCT spectrale implique que la fonction de détection confocale $T(z)$ du dispositif est fixe dans le champ de vue imagé. Pour un faisceau gaussien, ses paramètres sont la localisation du plan focal z_f en profondeur et la distance de Rayleigh apparente Z_R du bras échantillon [Faber et al., 2004]. La fonction confocale $T(z)$ s'écrit donc :

$$T(z) = \left[\left(\frac{z - z_f}{Z_R} \right)^2 + 1 \right]^{-1} \quad \text{avec} \quad Z_R = \alpha Z_{R0} \quad (\text{II.11})$$

où $Z_{R0} = \pi n w_0^2 / \lambda_0$ est la distance de Rayleigh d'un faisceau gaussien de waist⁵ w_0 , n est l'indice de réfraction du milieu et λ_0 est la longueur d'onde centrale de la source. Le paramètre α qui relie Z_R à Z_{R0} rend compte des situations de réflexion spéculaire ($\alpha = 1$) ou diffuse ($\alpha = 2$). L'imagerie par OCT correspond au deuxième cas : on mesure **un doublement de la distance de Rayleigh dans les milieux diffusants**, donc un doublement de la profondeur de champ b (aussi appelée « paramètre confocal » et égale à deux fois la longueur de Rayleigh) [van Leeuwen et al., 2003].

La configuration fibrée des systèmes OCT actuel équivaut à **un filtrage confocal** du fait de la collimation du faisceau dans la fibre optique, qui agit comme un *pinhole* (ou sténopé en français) à l'illumination et à la collecte de la lumière dans le bras échantillon (voir Figure II.4) [Drexler and Fujimoto, 2015]. Le sectionnement optique axial est alors amélioré par l'exclusion des contributions hors volume focal.

5. Le *waist* d'un faisceau gaussien est le rayon transversal du faisceau correspondant à une perte d'intensité de $1/e^2$ dans le plan focal. Le front d'onde y est localement plan [Saleh and Teich, 1991].

2.2 Dispositif standard au CHNO des Quinze-Vingts

La modalité d'imagerie OCT la plus couramment utilisée en routine clinique est l'OCT spectrale (SD-OCT), dont la fréquence d'acquisition élevée permet d'éviter la dégradation des images par les mouvements des yeux des patient-es (dus aux déplacements de la tête, à la pulsation cardiaque, à la respiration, aux microsaccades, etc.) [Drexler and Fujimoto, 2015].

Le dispositif utilisé dans le cadre de cet thèse est le système d'OCT spectrale RTVue-XR Avanti d'Optovue (Fremont, CA, USA ; voir Figure II.9), disponible en deux exemplaires à l'hôpital des Quinze-Vingts pour les examens de routine (boxes 220 et 221).

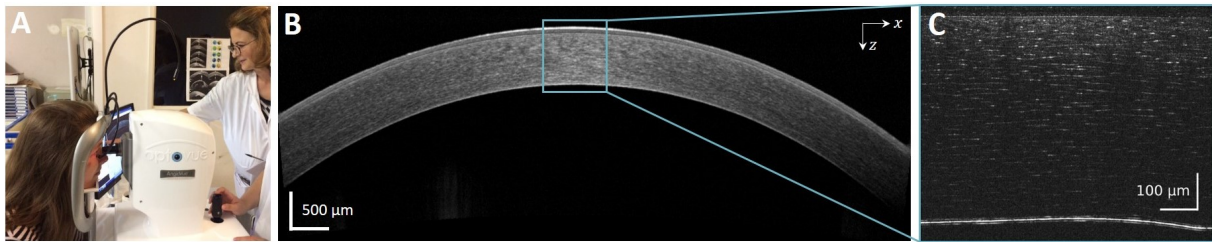


Figure II.9 – *La tomographie par cohérence optique cornéenne au CHNO des Quinze-Vingts.* (A) *Dispositif clinique des Quinze-Vingts (RTVue-XR Avanti ; Optovue, Fremont, CA, USA).* (B-C) *Comparaison des champs de vue entre une image SD-OCT in vivo (B) et une image FF-OCT de greffon de cornée fraîche ex vivo (C).* *Crédit de la photo (A) : Romain Bocheux.*

2.2.1 Spécifications techniques

Le dispositif SD-OCT RTVue-XR Avanti d'Optovue est équipé d'un module dédié à l'imagerie cornéenne à champ large (CAM-L), qui permet d'obtenir un balayage télécentrique de la cornée lorsque celle-ci est positionnée par l'orthoptiste dans des conditions normales d'utilisation : l'apex cornéen est centré latéralement, la position axiale de la cornée est ajustée entre deux lignes qui matérialisent à l'écran la zone d'imagerie optimisée. La vitesse d'acquisition est 26 000 interférogrammes (*A-scans*) par seconde avec 256 à 1 024 *A-scans* par vue en coupe (*B-scan*) en fonction des modes d'acquisition, qui sont détaillés en partie suivante. La source faiblement cohérente est une diode superluminescente centrée à 840 ± 10 nm et de largeur spectrale $\Delta\lambda = 50$ nm (FWHM). La puissance lumineuse au niveau de la pupille est 750 μ W. Les résolutions transverses et axiales sont respectivement 15 μ m et 5 μ m. La taille pixel axiale (4,3 μ m/px) a été calibrée à partir de la mesure automatique de pachymétrie centrale fournie par le logiciel Optovue associé au dispositif (version 2018.1.1.63). Les images cliniques issues du dispositif sont enregistrées au format JPEG sur le poste de travail ; elles doivent être manuellement exportées à partir de chaque dossier patient-e.

2.2.2 Modes d'acquisition et images cliniques

Nous avons étudié les images issues des quatre modes d'acquisition les plus courants dans la pratique clinique avec les appareils SD-OCT disponibles aux Quinze-Vingts pour l'imagerie cornéenne (RTVue-XR Avanti ; Optovue). **Deux de ces modes sont optimisés pour la visualisation d'images cornéennes en coupe** selon un axe choisi par les

praticien·nes à l'aide d'un *joystick* (modes 'CorneaLine' et 'CrossLine', abrégés en 'Line' et 'Cross'). Chaque image SD-OCT résulte de la moyenne de 30 *B-scans* successifs, ce qui est une méthode usuelle pour réduire le bruit cohérent [Ozcan et al., 2007, Almasian et al., 2017]. Les deux autres modes sont dédiés à la reconstruction de cartographies d'épaisseur des différentes couches cornéennes (modes 'Pachymetry' et 'PachymetryWide' abrégés en 'Pachy' et 'PachyWide') via 8 images acquises pendant un balayage radial rapide de la cornée. Les images OCT originales peuvent être exportées mais sont plus bruitées que celles des modes de visualisation en coupe.

Le champ de vue imagé dépend des modes d'acquisition : il est de $8 \times 2,2 \text{ mm}^2$ pour les modes 'Line' et 'Cross' et respectivement de $6 \times 1,8 \text{ mm}^2$ et $9 \times 1,8 \text{ mm}^2$ pour les modes 'Pachy' et 'PachyWide'. Tous les *B-scans* à l'origine de ces images comportent 1020 *A-scans* (soit 1020 colonnes par image).

Toutes les images SD-OCT en coupe sont affichées à l'écran du dispositif clinique avec des proportions réalistes, qui compensent la résolution non isotrope (ceci est uniquement vrai à l'écran, pas sur les images exportées). La Figure II.10 est une copie d'écran du logiciel après une acquisition dans le mode 'PachyWide'.

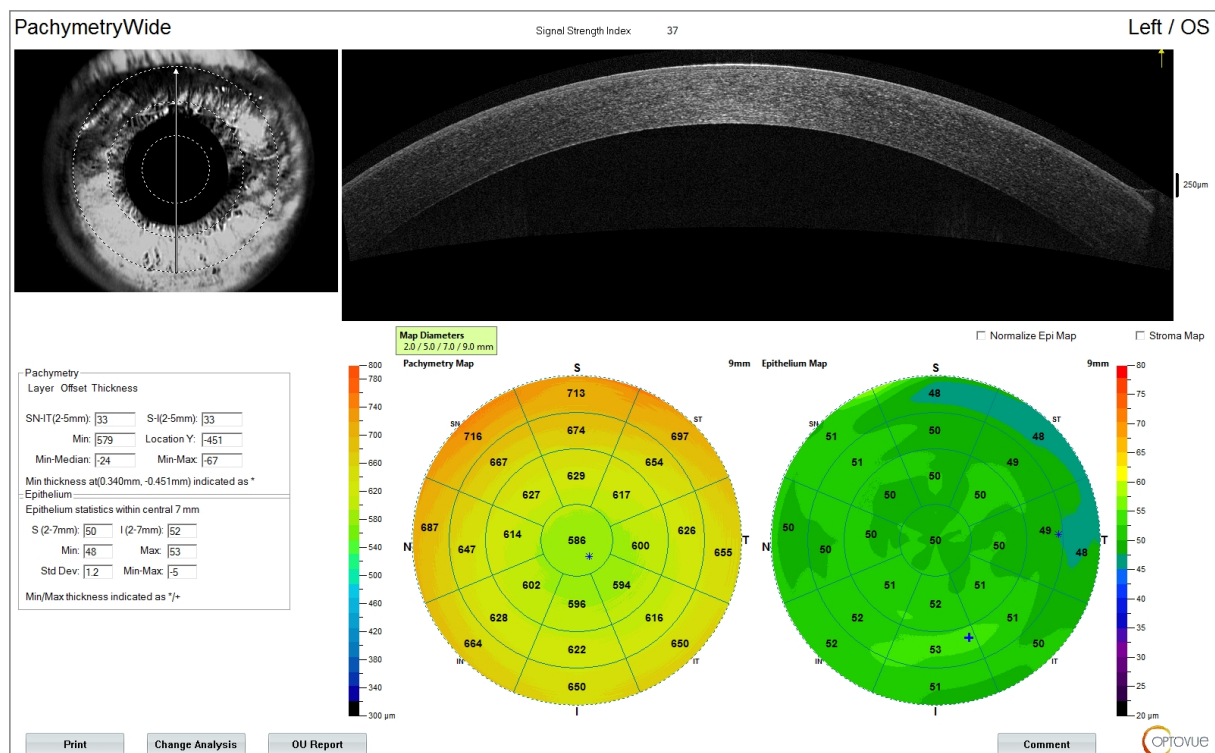


Figure II.10 – Copie d'écran du logiciel d'Optovue pour la visualisation d'images SD-OCT et de cartes d'épaisseur. Il s'agit de l'oeil gauche d'un sujet sain, imagé en mode 'PachyWide'. Les anneaux concentriques sur l'image macro de l'oeil ont pour diamètre 3, 6 et 9 mm. L'image OCT en coupe de la cornée est ici orientée selon l'axe vertical (inféro-supérieur). Les deux graphiques radiaux présentent les variations d'épaisseur cornéenne (gauche) et épithéliale (droite) en μm ; les zones centrale et périphériques de la cornée sont matérialisées par des anneaux concentriques de diamètre 2, 5, 7 et 9 mm.

2.2.3 Algorithmes intégrés

Dewarping

L'algorithme de traitement des interférogrammes intègre une correction des images cliniques appelée « *dewarping* » qui transfère les images d'un espace de « distances optiques » à un espace de « distances physiques ». Cette correction prend en compte :

- ◇ **la réfraction** du faisceau incident par la surface cornéenne pour des distances radiales supérieures à 3 mm (courbure cornéenne non négligeable donc incidence non nulle) [Westphal et al., 2002] ;
- ◇ **la dilatation des distances** du fait de la propagation de l'onde incidente dans des milieux cornéens d'indices de réfraction supérieurs à celui du bras de référence (liste des indices de réfraction en Figure I.3 ; voir Annexe 3.3 sur la prise en compte de l'indice optique dans le formalisme OCT). L'OCT mesurant des chemins optiques, toutes les distances physiques peuvent être rétablies en divisant les distances dans les différentes couches cornéennes par l'indice de réfraction correspondant.

Traitement d'interférogrammes

Le traitement des données brutes par le logiciel Optovue est une « boîte noire » dont le partage des détails n'a malheureusement pas été consenti par l'entreprise l'ayant implémenté.

Les étapes typiques d'un traitement d'interférogrammes sont illustrées dans le diagramme de flux de la Figure II.11. Après conversion éventuelle de format, les interférogrammes bruts acquis par OCT spectrale (SS-OCT ou SD-OCT) sont linéarisés en k (voir l'impact de la non k -linéarité en Annexe 3.4) puis numériquement compensés pour la dispersion (voir l'impact de la dispersion en Annexe 3.3). Une transformée de Fourier inverse permet le passage des données spectrales dans l'espace direct, après un fenêtrage réalisé pour réduire l'impact des lobes (fenêtre gaussienne, de Hann, de Lanczos, etc.). Les artefacts sous forme de lignes horizontales fixes sont corrigés, soit par soustraction d'un signal de référence soit par traitement numérique [Moon et al., 2010]. La moitié de l'image/du bloc d'images dupliquée de part et d'autre de la différence de marche nulle est tronquée, avant une étape de compression de la dynamique pour l'affichage des données (cette étape peut être logarithmique, donc non linéaire).

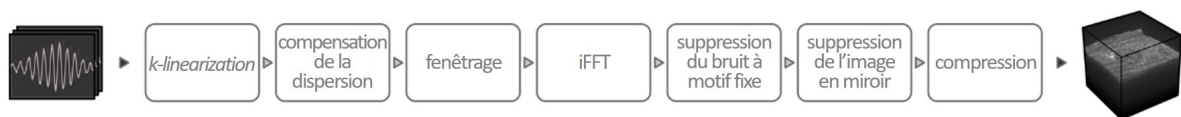


Figure II.11 – Chaîne de traitement typique des interférogrammes acquis par OCT spectrale. Figure adaptée de l'initiative open source OCTproZ qui met à disposition l'intégralité de ses algorithmes de traitement d'interférogrammes sur GitHub [Zabic et al., 2020].

Dans notre cas, les images sont exportées en JPG. Nous ne connaissons notamment pas le taux de cette compression, mais elle n'a *a priori* qu'un impact modéré sur notre analyse car la compression JPG se traduit notamment en une perte de hautes fréquences spatiales [Burns and Williams, 2012] et les hautes fréquences spatiales sont assimilées à du bruit dans notre approche.

3 Signal SD-OCT dans la cornée humaine

3.1 Réflectivité des interfaces cornéennes

Le contraste OCT provient des variations locales d'indice de réfraction dans l'échantillon imagé (voir ceux de la cornée en Figure I.3), qui occasionnent la réflexion et/ou la rétrodiffusion de la lumière incidente. Ces sauts d'indice ont lieu aux interfaces entre deux milieux aux propriétés optiques différentes et/ou en présence de structures diffusantes dans le volume de l'échantillon.

Dans le vocabulaire clinique, on parlera de zones « hyperréfléctives » pour les interfaces d'intensité relative élevée, qui correspondent donc à de forts sauts d'indice, et de zones « hyporéfléctives » pour les aires où l'intensité OCT est peu élevée (absence de structures réfléchissantes ou rétrodiffusantes). On peut ainsi identifier les différentes couches d'une cornée imagée par OCT grâce à la connaissance de son histologie et de la nature cellulaire ou non des différentes couches (voir Figure II.12 pour une cornée normale). La couche de Bowman permet d'illustrer ce propos : entre deux bandes claires qui correspondent aux interfaces avec les couches attenantes du tissu, la couche de Bowman apparaît hyporéfléctive (bande sombre). Cela est dû à son caractère acellulaire qui, en l'absence de structures micrométriques rétrodiffusantes, lui confère une réflectivité moindre que d'autres couches cellulaires de la cornée [Wilson and Hong, 2000]. C'est également le cas de la membrane de Descemet, qui est cependant plus fine donc plus difficile à observer sur les images SD-OCT *in vivo* [de Oliveira and Wilson, 2020].

Les réflexions aux interfaces air-film lacrymal et cornée-humeur aqueuse sont appelées en clinique les « images de Purkinje » et servent de repère lors d'observations à la lampe à fente.

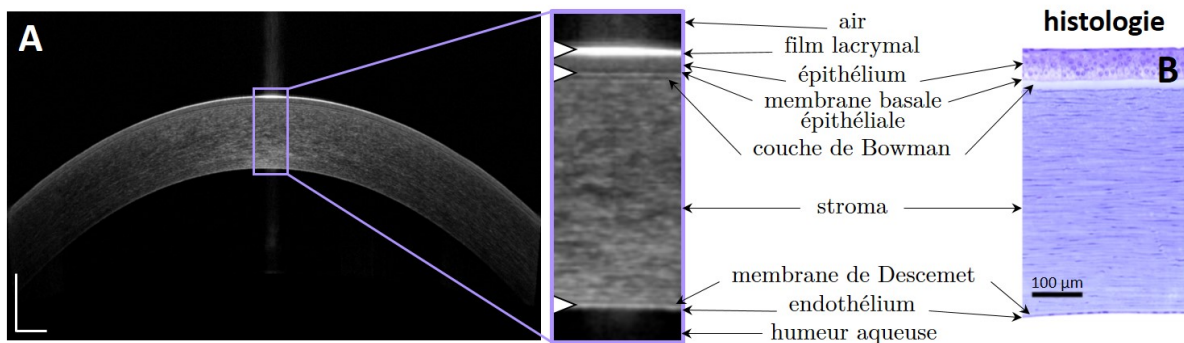


Figure II.12 – Interprétation d'une image SD-OCT de cornée normale en termes d'histologie cornéenne. Les flèches blanches sur l'image OCT indiquent les principales interfaces hyperréfléctives cornéennes. Coupe histologique réalisée par Michèle Savoldelli par coloration au bleu de toluidine, à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu; reproduite de [Raoux, 2021].

3.2 Impact de la courbure cornéenne

Le large champ de vue des systèmes OCT spectraux cliniques implique la prise en compte de la courbure cornéenne. Le rayon de courbure central de la cornée humaine normale est en moyenne 7,8 mm pour la face antérieure (CI_{95} : 7,3 – 8,3 mm) et en moyenne 6,5 mm pour la face postérieure (CI_{95} : 6,0 – 7,0 mm) [Atchison et al., 2008]. Le rayon

de courbure de la face antérieure augmente vers les bords : la cornée est asphérique.

Sur les images SD-OCT cornéennes, on constate une perte d'intensité périphérique, particulièrement visible à l'interface entre l'air et la cornée. Une approche géométrique permet d'expliquer ce phénomène en termes de **bascullement du cône d'illumination par réflexion spéculaire sur un miroir convexe** ; l'interface air/cornée se comporte en effet comme un miroir du fait de l'importante différence d'indice de réfraction entre l'air ($n \simeq 1$) et le film lacrymal lipidique ($n = 1,482$) [Tiffany, 1986], occasionnant environ 4% de réflexion pour les rayons issus d'un objectif ouvert à $ON = 0,1$ (incidence de 0° à $\pm 6^\circ$).

Lorsque l'axe optique du dispositif est orthogonal à la surface cornéenne au niveau de l'apex, les cônes d'illumination et de collecte de l'objectif se recouvrent parfaitement : c'est le cas de la Figure II.13.A qui illustre géométriquement la situation. Dès que la focalisation est décalée en x par rapport à l'apex, le cône d'illumination est réfléchi spéculairement par la surface et se désaxe par rapport à l'axe optique de l'objectif d'un angle 2δ : c'est le cas de la Figure II.13.B. Une simulation du signal collecté par rapport au décentrement x (rayon de courbure 8 mm et objectif ouvert à $ON = 0,2$) montre que le recouvrement entre les deux cônes est nul pour $|x| > 1,5$ mm donc qu'il n'y a plus de contribution spéculaire au signal rétrodiffusé au-delà de cette distance radiale. Si le signal OCT à l'interface air-cornée ne s'annule pas totalement au-delà de cet éloignement radial de l'apex cornéen (la rétrodiffusion due à la rugosité de surface subsiste), on constate une même tendance centrale entre le signal expérimental et le signal simulé. Formellement, l'atténuation géométrique se traduit ici comme la fonction d'autocorrélation de la pupille circulaire de l'objectif.

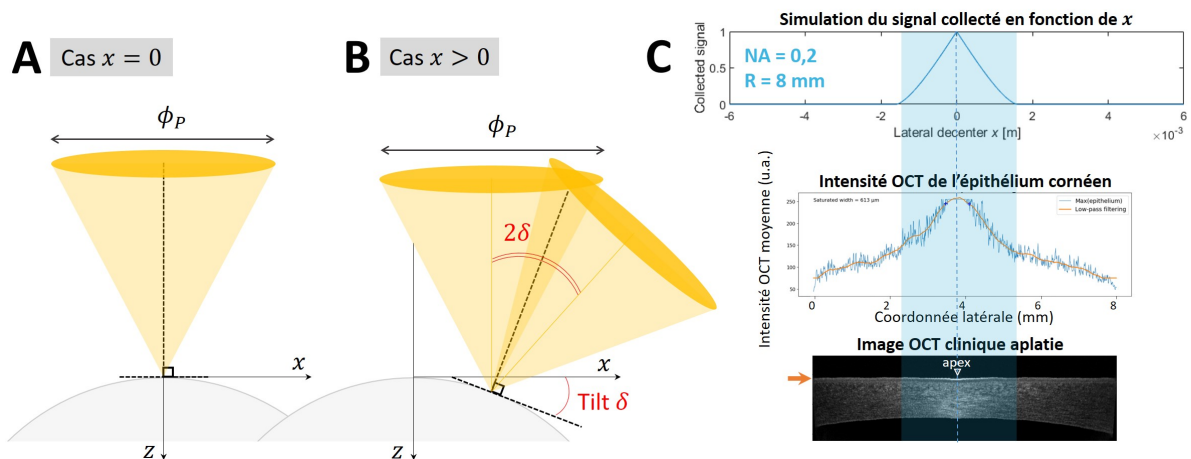


Figure II.13 – *Illustration géométrique (A-B) et simulation (C) de la dépendance à la courbure cornéenne du signal OCT épithélial. La translation latérale du point de focalisation s'accompagne d'un angle de tilt δ entre la tangente à la surface cornéenne et l'axe horizontal.*

Gradient de courbure cornéenne

Comme dit plus haut, le rayon de courbure de la face postérieure de la cornée est inférieur à celui de la face antérieure. En effet, la cornée s'épaissit radialement depuis son

centre (d'épaisseur moyenne $540 \pm 60 \mu\text{m}$ pour la population caucasienne [Doughty and Zaman, 2000]) jusqu'à son bord qui fait la jonction avec le tissu scléral.

Une étude de l'allure des signaux des « sous-couches stromales » en périphérie (voir graphe en Figure D.1 de l'Annexe D) nous a permis de conclure que le gradient de courbure cornéenne en profondeur **n'a pas d'impact sur le signal OCT des régions périphériques** : la pente des signaux varie peu (coefficient de variation de l'ordre de 5%) et n'est pas significativement corrélée avec la profondeur.

3.3 Artefacts d'acquisition

L'étude d'un large corpus d'images SD-OCT de cornées normales nous a permis d'identifier et de caractériser deux types d'artefacts hyperréfectifs récurrents : l'artefact de saturation centrale et l'artefact du stroma postérieur, illustrés en Figure II.14. Tous deux sont liés à la configuration instrumentale et au positionnement des patient-es. Ils sont parfois regroupés sous le terme « *central artifacts* » [LaRocca et al., 2011].

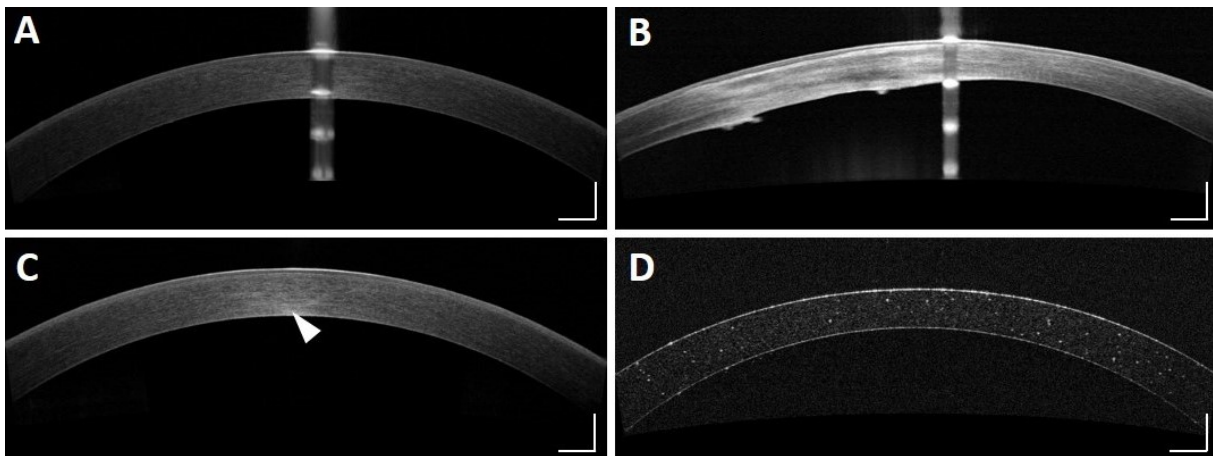


Figure II.14 – Artefacts centraux observés en imagerie de la cornée avec des systèmes SD-OCT cliniques (ici RTVue-XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA, USA). (A,B) Artefact de saturation centrale par réflexion spéculaire sur l'apex cornéen pour une cornée normale (A) et une cornée pathologique (B); la périodicité du motif artefactuel est due à la transformée de Fourier inverse des interférogrammes écrêtés par la saturation du spectromètre. (C) Artefact du stroma postérieur, caractérisé par une région hyperréfective identifiée par une flèche blanche. Cette hausse du signal est spécifique au dispositif d'acquisition et non aux propriétés du tissu, car le stroma cornéen homogène représenté ici est celui d'une cornée normale. (D) Image SD-OCT d'un fantôme cornéen (Cornea model eye; Rowe Technical Design Inc., Dana Point, CA, USA). Barres d'échelle : $500 \mu\text{m}$.

L'artefact de saturation centrale

Ce premier artefact d'acquisition, sous forme d'une colonne centrale de pixels hyperréfectifs sur toute la hauteur de l'image, est bien connu des orthoptistes : son apparition indique l'alignement de l'axe optique du système et de l'apex cornéen, donc le centrage de la cornée sur la vue en coupe (voir Figure II.14.A-B). En effet, lorsque la surface cornéenne est orthogonale au faisceau incident, une forte réflexion spéculaire entraîne la saturation du spectromètre. **L'écrêtage des interférogrammes introduit des harmoniques**

d'amplitude non négligeable dans leur transformée de Fourier inverse, lors du traitement du signal OCT, de périodicité liée à la distance entre la surface réfléchissante et le plan de différence de marche nulle de l'interféromètre [Raele et al., 2015]. Cet artefact de saturation centrale est spécifique à la SD-OCT : il n'est pas observé en SS-OCT [Korobelnik, 2019].

Dans la pratique clinique, il suffit de modifier légèrement l'axe du dispositif grâce au *joystick* afin d'introduire un tilt qui annule l'artefact de saturation centrale. Il est cependant courant que cet artefact reste présent sur de nombreuses images acquises en routine clinique, notamment en raison des mouvements oculaires des patient-es.

L'artefact du stroma postérieur

Le second artefact consiste en une augmentation du signal OCT avec la profondeur dans la zone centrale de tissus homogènes, mis en évidence en Figure II.14.C. Cet artefact semble fortement **lié à la structure stratifiée du stroma cornéen** : en effet, il n'est pas visible sur une image équivalente réalisée avec un fantôme de segment antérieur morphologiquement réaliste contenant des diffuseurs sphériques (*Cornea model eye* par Rowe Technical Design ; voir Figure II.14.D). Une réflexion sur l'endothélium cornéen ne permet pas d'expliquer à elle seule l'intensité du signal artefactuel (faible saut d'indice entre l'endothélium d'indice $n = 1,376$ et l'humeur aqueuse d'indice $n = 1,33$ I.3 soit 0,03% de réflexion à incidence normale), d'autant moins qu'elle resterait confinée dans sa zone de sectionnement optique. Cependant, il est possible que des réflexions multiples entre couches stratifiées parallèles créent une composante multi-diffusée cohérente qui renforce le signal du stroma postérieur dans la partie centrale de la cornée. La localisation de l'artefact dans le stroma postérieur peut, au regard de cette hypothèse, être expliquée par la stratification beaucoup plus nette et régulière du stroma postérieur par rapport au stroma antérieur, aux lamelles plus petites et entrelacées [Meek and Knupp, 2015]. Cet artefact est parfois considéré comme un cas particulier de l'artefact de saturation centrale [LaRocca et al., 2011].

L'artefact du stroma postérieur, comme celui de saturation centrale, n'apparaît pas sur les images SS-OCT. Il est également absent de certaines images SD-OCT, sans facteur clinique explicatif. Il est probable que cet artefact soit accentué par la fonction de détection confocale du dispositif [Faber et al., 2004, Dwork et al., 2019]. La réfraction n'a pas d'impact significatif sur le signal en profondeur.

Mesures sur fantômes

Nous n'avons malheureusement pas pu caractériser l'artefact du stroma postérieur avec un fantôme aux propriétés optiques connues. En effet, le dispositif clinique est équipé d'un traqueur de pupille qui ne permet l'acquisition que lorsqu'il reconnaît la morphologie d'un œil humain. Nous avons fait l'acquisition d'un fantôme cornéen réaliste (Rowe Technical Design Inc., Dana Point, CA, USA), mais la rétrodiffusion insuffisante et la structure sphérique des diffuseurs n'ont pas permis l'observation et la caractérisation de l'artefact du stroma postérieur (voir Figure II.14.D).

4 Prétraitement automatisé des images cliniques

L'algorithme de prétraitement automatisé présenté dans cette partie vise à identifier et corriger les artefacts d'acquisition décrits dans la partie précédent ainsi qu'à standardiser les images cornéennes en coupe acquises par un dispositif SD-OCT clinique standard non modifié à l'hôpital des Quinze-Vingts, afin d'extraire le profil d'atténuation en profondeur de l'intensité OCT dans le stroma cornéen. Codé en Python (v2.7.4), il est décrit en détails et librement accessible au lien GitHub suivant : <https://github.com/maelle-v/FitOCT-preprocessing>.

4.1 Ajustement de l'exposition

Afin que toutes les images cliniques présentent un niveau d'exposition similaire (davantage par confort de visualisation que par besoin d'analyse), un glissement d'histogramme ou *histogram sliding* est réalisé pour les images surexposées [Kaur and Sohi, 2017] : lorsque la valeur moyenne de leur histogramme dépasse une valeur seuil (déterminée sur la base d'images cliniques typiques), une constante est retranchée à tous les pixels de l'image afin de rétablir une exposition standard. Cela restaure le niveau du « noir » (les zones sans contraste OCT) dans l'air et l'humeur aqueuse, majoritaires dans l'image en nombre de pixels. Cette étape, linéaire et optionnelle, n'a pas d'impact sur les paramètres extraits des images. Elle est illustrée en Figure II.15.

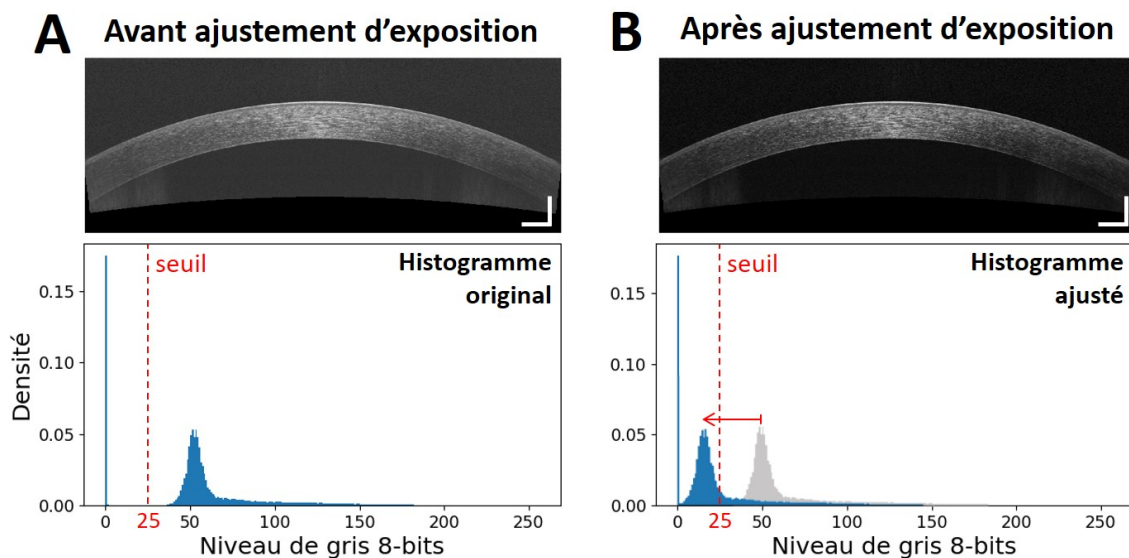


Figure II.15 – *Ajustement d'exposition des images cliniques par glissement d'histogramme.* (A) Image OCT surexposée et histogramme associé. (B) Image OCT et histogramme avec exposition ajustée. Barres d'échelle : 500 μm .

4.2 Identification de l'artefact de saturation centrale

La première étape consiste à identifier et isoler la zone correspondant à l'artefact de réflexion spéculaire sur l'apex cornéen lorsqu'il est présent. Une approche par dérivation, courante pour la détection de bords en traitement d'images [Savant, 2014], permet

de détecter la variation abrupte d'intensité associée à la saturation centrale du détecteur (voir illustration en Figure II.16.A).

L'intensité OCT de chaque colonne de l'image est d'abord moyennée. Après lissage du vecteur ainsi obtenu (filtre de Savitsky-Golay de second ordre, qui évite les discontinuités), sa dérivée première est calculée : si l'intensité des extrema de cette dérivée **révèle une variation abrupte du signal OCT latéral**, alors la présence de l'artefact de saturation centrale est confirmée. Ses limites sont fixées aux coordonnées latérales des extrema de la dérivée (maximum pour la marge gauche, minimum pour la marge droite) \pm une marge fixée à $55 \mu\text{m}$. Cette zone de l'image, sur la largeur de l'artefact et toute la hauteur de l'image, est ensuite rognée.

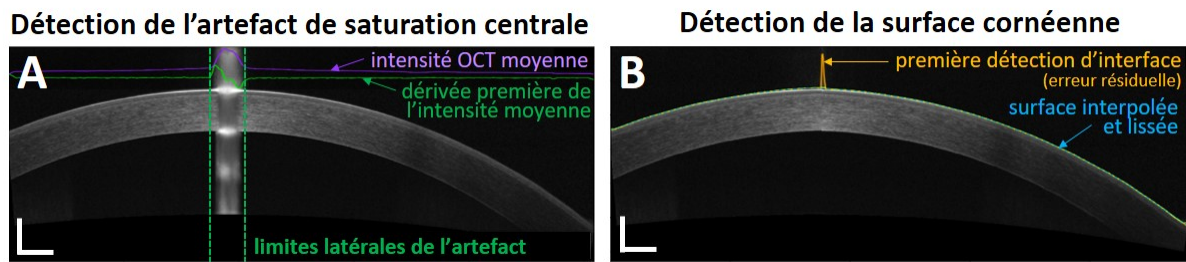


Figure II.16 – Détection de l'artefact de saturation centrale (A) et de la surface cornéenne (B). (A) Les vecteurs lissés d'intensité OCT moyenne par colonne et sa dérivée sont représentés qualitativement afin d'illustrer la détection (amplitude arbitraire). (B) Le vecteur obtenu suite à la première détection d'interface est ensuite lissé et interpolé aux bords, si besoin, afin de récupérer les coordonnées de la surface cornéenne. Barres d'échelle : $500 \mu\text{m}$.

4.3 Aplatissement numérique

Le champ de vue large des images OCT cliniques implique de prendre en compte la courbure cornéenne, donc d'aplatir numériquement la cornée, avant d'en extraire le profil d'intensité moyenne en profondeur.

La détection de la première interface cornéenne repose sur **une détection de pics** dans chaque colonne de l'image préalablement filtrée par un filtre gaussien ($\sigma = 2$) afin d'atténuer l'impact du bruit et des contributions à haute fréquence spatiale des diffuseurs cornéens. Les maxima locaux associés à l'interface air/film lacrymal sont détectés sur la base d'une procédure de seuillage robuste, SNR-dépendante. En cas d'erreur de détection aux bords de l'image (rapport signal-à-bruit dégradé), la surface antérieure est interpolée linéairement à ces endroits. Finalement, un vecteur contenant les coordonnées axiales (z -) de la face antérieure de la cornée est obtenu puis lissé (filtre médian, fenêtre de 15 pixels ; voir Figure II.16.B).

L'aplatissement numérique de la cornée consiste en la **translation verticale de chaque colonne de l'image** de façon à aligner horizontalement tous les points de la surface cornéenne localisés à l'étape précédente. Il existe des schémas d'aplatissement plus complexes pour les sphéroïdes tridimensionnels, comme la projection homolosine de Goode pour le planisphère terrestre [Goode, 1925]. Cependant, d'après le schéma proposé en Figure II.17, l'aplatissement de la surface cornéenne (dont la coupe passe par l'apex cornéen) par une simple translation verticale n'entraîne qu'un allongement maximal de

$1 - \cos(\delta) = +0,8\%$ de l'épaisseur cornéenne par rapport au chemin réfracté dans la cornée à ± 3 mm de l'apex cornéen, qui est notre zone d'intérêt.

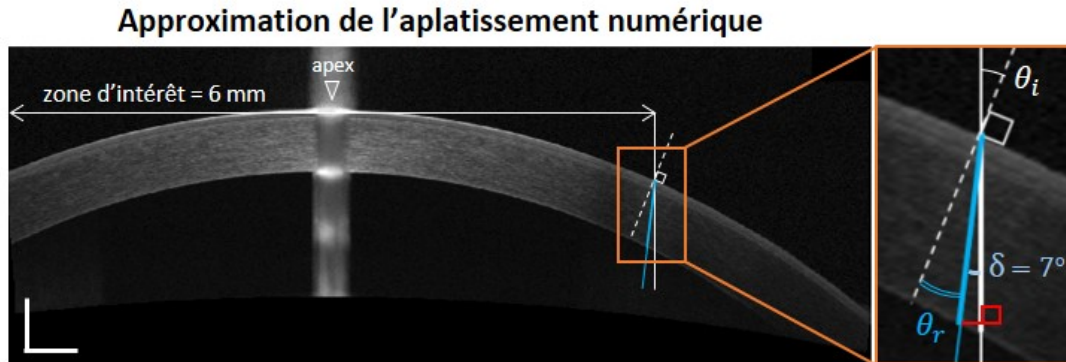


Figure II.17 – Aplatissement numérique en bord de région d'intérêt. L'angle $\theta_i = 22,6^\circ$ matérialise l'angle entre la verticale (en blanc) et la normale à la surface cornéenne (en pointillés) pour un éloignement radial de l'apex de 3 mm. L'angle réfracté associé est $\theta_r = 15,6^\circ$ en considérant un indice cornéen moyen $n = 1,432$ (choix pessimiste vis-à-vis de la réfraction, voir Figure I.3) d'où une déviation angulaire maximale de $\delta = 7,0^\circ$ par la surface cornéenne en ce point. La projection orthogonale du trajet réfracté (en bleu) dans la cornée sur le trajet vertical (en blanc) est matérialisée par le segment rouge. Barres d'échelle : 500 μm .

À l'issue de toutes les étapes du prétraitement, l'impact des éventuelles distorsions résiduelles de l'image standardisée sont traduites par l'intervalle de confiance à 95% des paramètres de sortie.

4.4 Définition de la zone d'intérêt

La zone d'intérêt visuelle de la cornée pour l'ophtalmologie clinique est usuellement restreinte aux **6 mm centraux**, qui correspond à la dilatation pupillaire maximale dans des conditions physiologiques [Winn and Whitaker, 1994]. À titre indicatif, seuls les 3,2 mm centraux de la cornée sont utiles pour la lecture (champ visuel de $\pm 10^\circ$) [Leyland, 2004]. Cette région concorde avec la zone au rapport signal-à-bruit le plus élevé dans une image SD-OCT cornéenne [LaRocca et al., 2011]. La zone d'intérêt illustrée par les pointillés rouge sur la Figure II.18 comprend donc les 6 mm centraux des images cornéennes cliniques. Elle est centrée sur l'apex cornéen, détecté comme étant le sommet (en termes de coordonnées axiales) de la cornée. Si un artefact de saturation centrale a été coupé de l'image, sa largeur est retranchée des 6 mm afin que la zone effectivement analysée corresponde bien à ce diamètre.

Concernant la délimitation axiale de la zone d'intérêt, elle comprend une majorité de l'étendue du stroma. **Deux marges en profondeur sont exclues** de la zone d'intérêt, afin de ne pas intégrer les contributions hétérogènes du stroma très antérieur (où les kératocytes sont plus denses que dans le reste du stroma [Patel et al., 2001]; 50 μm de marge) et du complexe endothélio-descémétique (30 μm de marge) : l'analyse ultérieure du signal OCT repose en effet sur l'hypothèse d'une zone d'analyse homogène. L'hétérogénéité de ces zones se traduit par une atténuation non exponentielle de l'intensité OCT en profondeur, donc une variation locale du libre parcours moyen de diffusion. Ces marges d'analyse ont été choisies sur la base des valeurs connues en l'histologie cornéenne et ajustées afin d'optimiser la répétabilité de nos mesures de transparence pour les cornées normales.

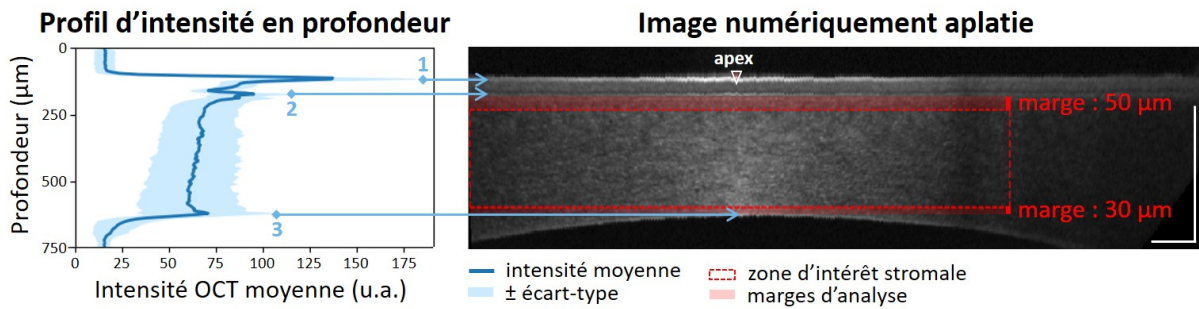


Figure II.18 – *Délimitation de la zone d'intérêt du stroma cornéen.* La zone d'intérêt est délimitée sur l'image aplatie (droite) par des pointillés rouge. Sa largeur est 6 mm. Son étendue en profondeur est déterminée après calcul de l'intensité OCT moyenne en profondeur (gauche) et détection des pics correspondant aux principales interfaces cornéennes : le second pic en profondeur correspond à la couche de Bowman, le troisième à l'endothélium. La zone stromale d'intérêt débute 50 μm après la couche de Bowman et s'arrête 30 μm avant l'endothélium. Barres d'échelle : 500 μm .

4.5 Compensation de l'artefact du stroma postérieur par ACP

L'artefact du stroma postérieur se manifeste par une augmentation de l'intensité OCT en profondeur localisée dans la partie centrale de la cornée. Cette augmentation est nettement visible dans la représentation graphique de l'intensité de sous-couches stromales d'égale épaisseur, déterminées numériquement (voir Figure II.19).

Afin de délimiter l'artefact par son écart à la tendance en termes d'intensité des sous-couches stromales, j'ai proposé une approche par analyse par composantes principales (ACP) [Abdi and Williams, 2010]. Elle devait permettre d'identifier une nouvelle base de représentation des données adaptée à la visualisation de leur variance, tout en réduisant la dimensionnalité du jeu de données d'entrée (pour l'instant 20 vecteurs de dimension 1×1018).

Principe de l'analyse par composantes principales (ACP)

L'analyse par composantes principales (ACP) est une méthode de statistique multivariée permettant de représenter un jeu de données dont les variables sont corrélées entre elles dans une nouvelle base orthogonale aux variables décorréelées les unes des autres. Ces nouvelles variables, appelées « composantes principales », sont **classées par ordre décroissant de variance expliquée des données** comme illustré sur la Figure II.20, dans le cas d'un jeu de données initial à deux dimensions. La dimension du jeu de données peut être ici réduite à 1 par projection de chaque échantillon sur le premier axe principal de l'ACP.

L'ACP est particulièrement utile dans le cas **de variables fortement corrélées**, ce qui est le cas pour l'intensité des différentes sous-couches stromales : toutes les zones où les intensités des sous-couches évoluent parallèlement sous-entendent une corrélation des données (par exemple pour les coordonnées latérales $x < 400$ pixels ou $x > 700$ pixels sur le graphe de la Figure II.19).

L'outil mathématique employé par l'ACP est une **décomposition orthogonale aux**

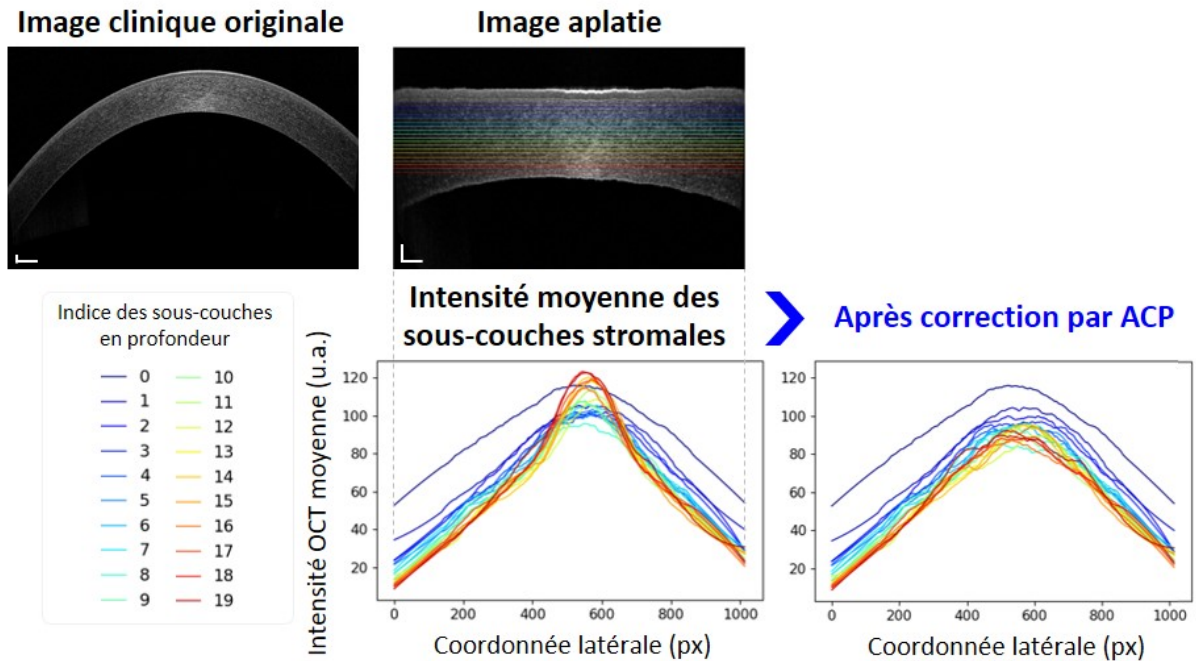


Figure II.19 – Mise en évidence de l'artefact du stroma postérieur. Sur l'image aplatie, la zone d'intérêt stromale est découpée numériquement en 20 sous-couches horizontales d'égale épaisseur. Les couleurs codent la profondeur : plus la teinte est chaude, plus la sous-couche est profonde. Les graphiques présentent l'intensité OCT moyenne de chaque sous-couche en fonction de la coordonnée latérale, avant et après correction de l'artefact du stroma postérieur par la méthode présentée dans ce chapitre. Barres d'échelle : 500 μm .

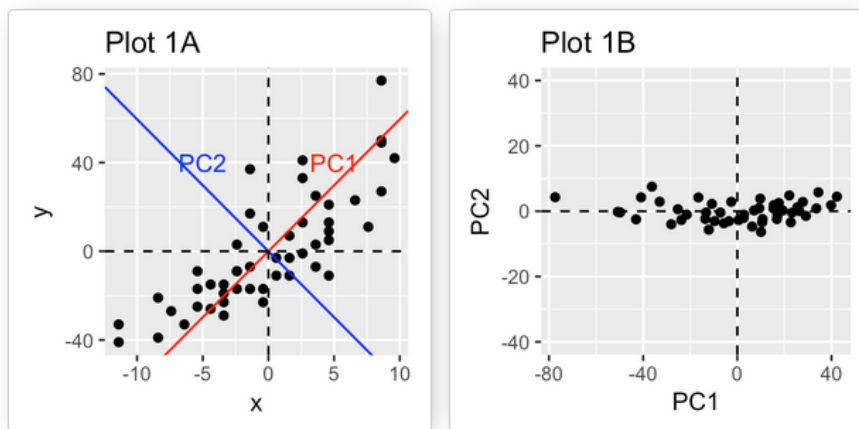


Figure II.20 – Illustration du principe de l'analyse par composantes principales. Le premier axe PC_1 est défini comme la direction selon laquelle les données initiales ont la plus grande variabilité. Le second axe PC_2 est orthogonal au premier et comporte une moindre dispersion des valeurs. Figure reproduite de [Kassambara, 2017].

valeurs propres, qui peut être exprimée via le formalisme matriciel illustré en Figure II.21. Formellement, les données sont exprimées dans une matrice centrée réduite (réduction optionnelle) \mathbf{M} figurant l'ensemble des K réalisations indépendantes (en ligne) de N variables aléatoires (en colonne X_1, \dots, X_n). En multipliant \mathbf{M} non réduite (pour ne pas exacerber la contribution du bruit des données) par sa transposée, on obtient la matrice

de variance-covariance des variables X_1, \dots, X_n : cette matrice carrée de taille N^2 est symétrique et réelle donc diagonalisable dans une base orthonormée, d'après le théorème spectral. L'ACP consiste à trouver un axe u issu de la combinaison linéaire des X_n tel que la variance (ou l'inertie) du jeu de données projeté sur cet axe soit maximale. On l'obtient par diagonalisation de la matrice de covariance, où les valeurs propres ($\lambda_1, \dots, \lambda_n$) sont triées par ordre décroissant. Le vecteur unitaire u qui maximise λ_1 est le premier vecteur propre de la matrice de covariance : il correspond à la première composante principale de l'ACP ; la variance empirique expliquée par ce premier axe est la valeur propre maximisée λ_1 . Le principe est le même pour l'axe de projection suivant, en imposant que celui-ci soit orthogonal à u .

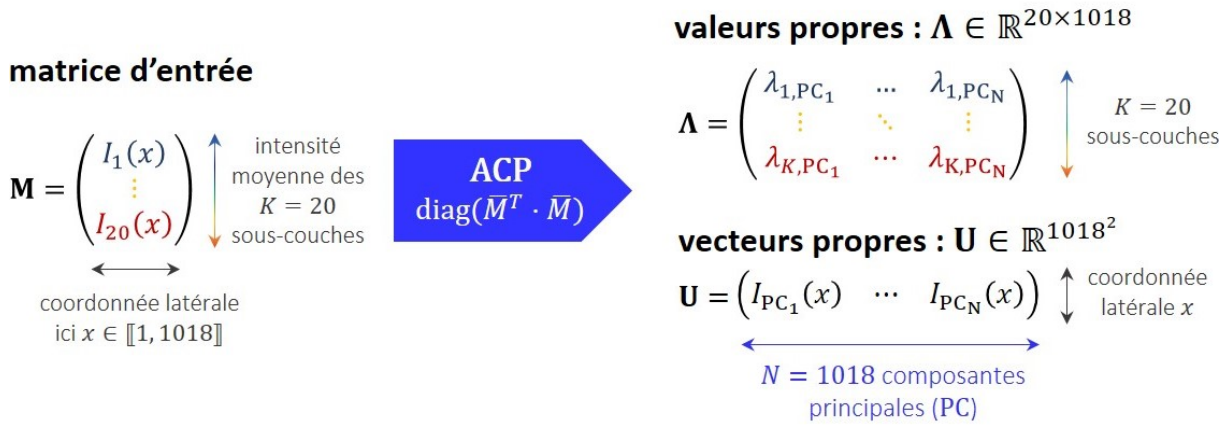


Figure II.21 – Formalisme matriciel pour l'analyse par composantes principales, adapté à notre problématique. Les 20 vecteurs d'intensité OCT moyennes sont intégrés à une matrice d'entrée de dimension 20×1018 . Après ACP, on obtient les valeurs propres et vecteurs propres qui constituent une nouvelle base orthogonale. L'ordre des éléments propres est classé par ordre décroissant de variance expliquée des données : les premiers vecteurs propres portent donc davantage d'information que les suivants.

On peut reconstruire intégralement le jeu de données d'entrée par combinaison linéaire des contributions des N composantes principales, étant donné que les vecteurs propres de l'ACP constituent une base orthogonale :

$$I_k(x) = \mu(x) + \sum_{n=1}^N \lambda_{k,n} u_n(x)$$

où $I_k(x)$ est l'intensité moyenne de la $k^{\text{ème}}$ sous-couche ($k \in \llbracket 1, 20 \rrbracket$) en fonction de la coordonnée latérale $x \in \llbracket 1, 1018 \rrbracket$ (en pixels), $\mu(x)$ est l'intensité latérale moyenne du stroma, n est l'indice de la composante principale de valeurs propres $\lambda_{n,k}$ et de vecteur propre $u_n(x)$ ($n \in \llbracket 1, 1018 \rrbracket$).

Information portée par les composantes principales

Les composantes principales de l'ACP sont définies de façon purement statistique : elles n'ont pas de signification physique *a priori*. Il est par conséquent indispensable pour les praticien·nes métier d'interpréter l'information portée par les différentes axes grâce à leur connaissance des données.

La Figure II.22 représente les principaux vecteurs propres ainsi que l'information portée par les trois premières composantes principales de l'ACP réalisée sur les vecteurs d'intensité moyenne des 20 sous-couches stromales. Cette « information portée par chaque composante principale » est illustrée par la reconstruction centrée (sans ajout de la valeur moyenne) des données d'entrée selon la composante principale en question : la contribution de la $n^{\text{ème}}$ composante principale à l'intensité de la $k^{\text{ème}}$ sous-couche est calculée par multiplication de la valeur propre $\lambda_{n,k}$ avec le $n^{\text{ème}}$ vecteur propre.

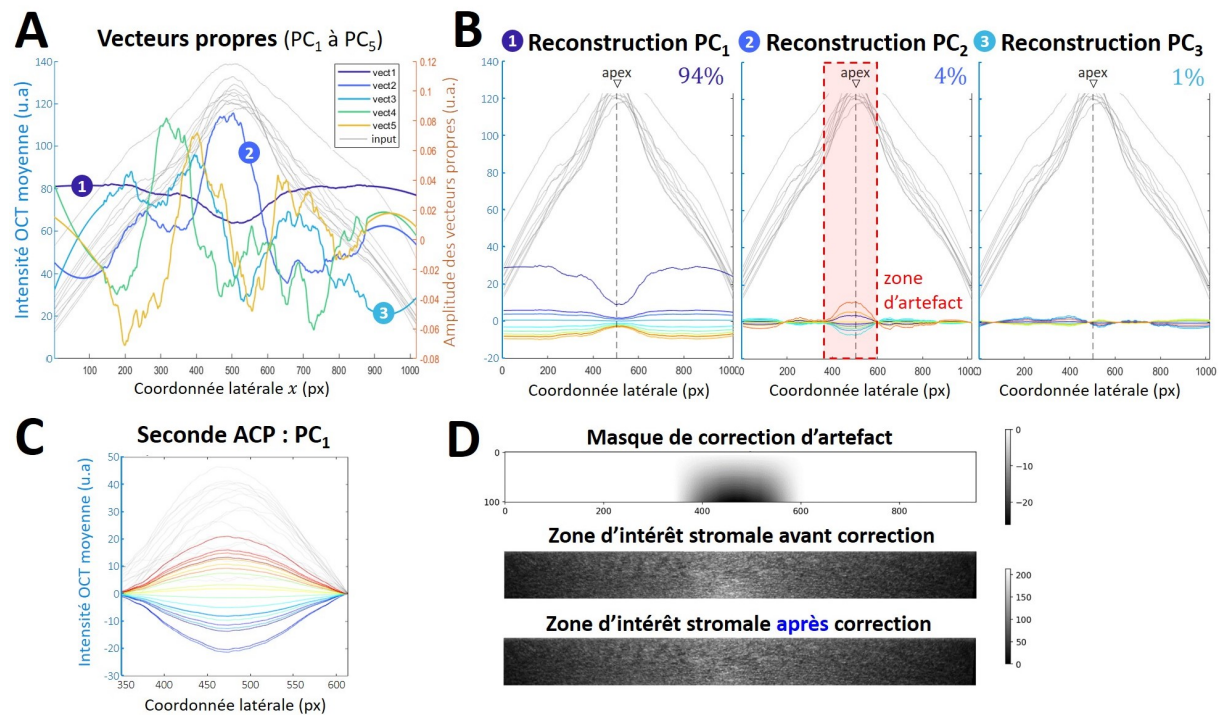


Figure II.22 – Détermination du masque de correction de l'artefact du stroma postérieur par analyse par composantes principales (ACP). (A) Représentation des cinq premiers vecteurs propres de l'ACP. (B) Reconstruction des contributions centrées portées par les composantes principales (ou PC) 1, 2 et 3 ; le pourcentage de variance expliquée par chaque composante principale figure sur le graphique. (C) Amplitude de l'artefact du stroma postérieur, d'après la première composante principale d'une seconde ACP calculée dans la zone artefactuelle. (D) Masque de correction de l'artefact déduit de la seconde ACP ; illustration de la zone d'intérêt avant et après application du masque.

De façon récurrente et pour toutes les cornées normales analysées, j'ai identifié l'information portée par les trois premières composantes principales (ou PC ; voir Figure II.22.A-B) de la façon suivante :

- ◇ PC₁ : elle explique 94% de la variance des données. Elle porte une double information sur l'atténuation du signal OCT en profondeur et sur la variation dans la partie centrale ;
- ◇ PC₂ : elle explique 4% de la variance des données. Elle porte **une information exclusive sur l'artefact central** ;
- ◇ PC₃ : elle explique 1% de la variance des données. Elle traduit le tilt résiduel de la cornéenne aplatie par rapport à l'horizontale.

La délimitation latérale de l'artefact du stroma postérieur est déduite des minima locaux de variance autour de la zone centrale de la reconstruction de la seconde composante principale.

Calcul du masque de correction

Une première ACP permet donc de localiser latéralement l'artefact central. Une seconde ACP dans la zone artefactuelle donne l'amplitude des variations d'intensité autour de la tendance locales des données d'entrée (information portée par la 1ère composante principale de la 2ème ACP, voir Figure II.22.C). L'intensité nécessaire à la correction de l'artefact hyperréflexif du stroma postérieur est déduite de ces variations : elle prend la forme d'un masque bidimensionnel à valeurs négatives ayant pour dimension celle de la zone stromale d'intérêt. Le masque est appliqué par simple sommation du masque et de la zone d'intérêt (voir Figure II.22.D).

4.6 Normalisation latérale

L'image OCT standardisée et corrigée est normalisée latéralement afin de compenser la perte géométrique de signal périphérique du fait de la courbure cornéenne (voir partie 3.2). La normalisation est effectuée par rapport à **l'intensité du signal au niveau de la surface cornéenne**, lissée par un filtre de Savitsky-Golay (deuxième ordre, fenêtre de 115 pixels).

4.7 Profil d'intensité moyenne en profondeur

La dernière étape du prétraitement des images OCT cornéennes est l'extraction de l'intensité OCT moyenne en profondeur dans la zone stromale d'intérêt. Ce profil moyen d'intensité (que l'on peut visualiser comme un unique *A-scan* moyenné sur un champ de 6 mm de large) et son écart-type sont extraits de l'image corrigée, dans la zone d'intérêt, puis exportés sous forme d'un fichier CSV.

La Figure II.23 illustre et résume les différentes étapes du prétraitement des images SD-OCT cliniques.

4.7.1 Rapport signal-à-bruit

Le rapport signal-à-bruit (SNR) est systématiquement calculé pour l'image clinique originale ($\text{SNR}_{\text{image}}$) et pour le profil d'intensité OCT moyenne en profondeur issu de l'algorithme de prétraitement ($\text{SNR}_{\text{profil}}$). Pour l'image SD-OCT clinique, le rapport signal-à-bruit $\text{SNR}_{\text{image}}$ est calculé comme suit :

$$\text{SNR}_{\text{image}} = 10 \log_{10} \left(\frac{P_{\text{image}}}{P_{\text{image}} - P_{\text{passe-bas}}} \right) \quad \text{avec} \quad P = \left(\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} I_{\text{OCT}}(i, j) \right)^2$$

où P est la puissance de l'image considérée (de dimension $N \times M$) et $P_{\text{bruit}} = P_{\text{image}} - P_{\text{passe-bas}}$ est la puissance du bruit. $P_{\text{passe-bas}}$ est la puissance de l'image lissée par un filtre gaussien (écart-type du noyau $\sigma = 3$).

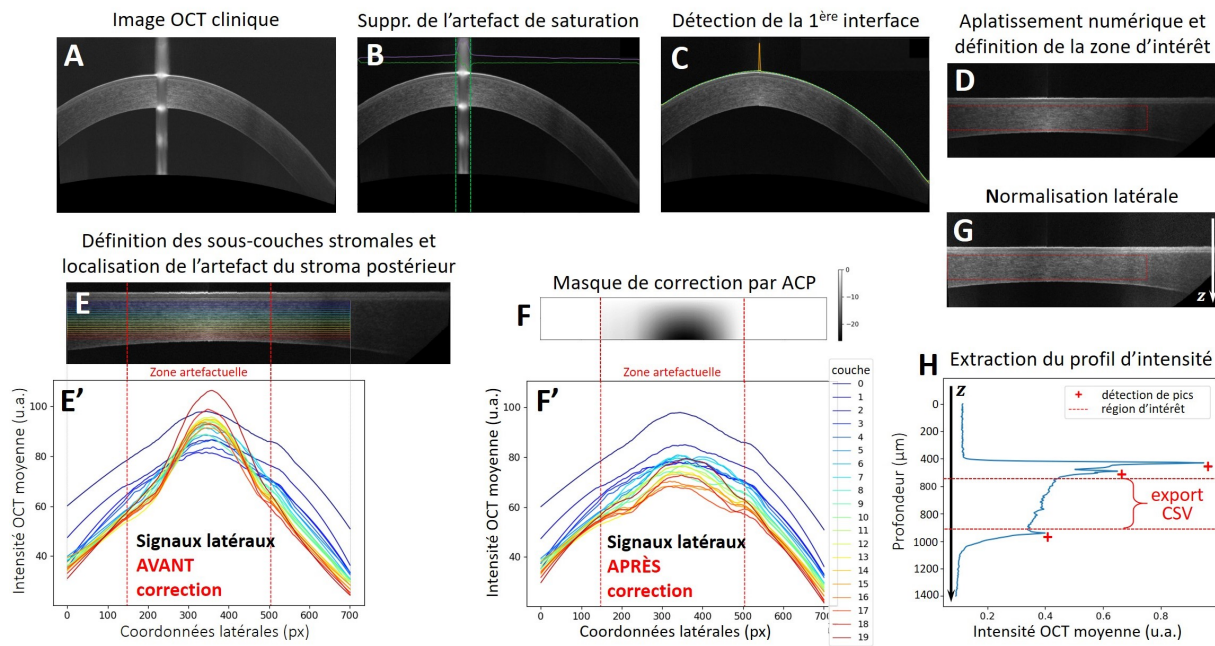


Figure II.23 – Synthèse des différentes étapes de prétraitement des images SD-OCT cornéennes. (A) Image SD-OCT clinique en sortie du dispositif (mode 'Line' ici). (B) Détection de l'artefact de saturation après ajustement de l'exposition. (C) Détection de la surface antérieure de la cornée. (D) Aplatissement numérique de la cornée et segmentation de la région d'intérêt stromale centrée sur l'apex cornéen. (E,F) Calcul d'un masque de correction adapté pour tenir compte de l'artefact du stroma postérieur. (G) Normalisation latérale de l'image aplatie et standardisée. (H) Extraction du profil d'intensité OCT en profondeur dans le stroma cornéen.

Pour le profil d'intensité moyen en profondeur, la mesure du rapport signal-à-bruit SNR_{profil} est intégrée à l'algorithme d'analyse du signal par inférence bayésienne développé par Pascal Pernot lors de la thèse de Romain Bocheux [Pernot, 2019]. Il est égal au rapport entre l'amplitude moyenne du signal et l'amplitude moyenne des résidus du bruit.

4.8 Automatisation et convivialité

Dans le but de fournir un outil convivial aux orthoptistes, l'algorithme associé au prétraitement des images cliniques est automatisé et demande peu de paramètres d'entrée. Son exécution est accompagnée d'une interface graphique utilisateur (GUI) pour la validation de deux étapes de la chaîne de traitement : la détection automatique de l'artefact spéculaire (étape B sur la Figure II.23) et la segmentation des différentes couches cornéennes pour la délimitation du stroma (étape D). L'opérateur·trice a alors le choix d'accepter la décision de l'algorithme ou de la refuser, auquel cas un curseur manuel lui est proposé pour réaliser la segmentation à la main. Ces étapes sont guidées de façon conviviale, ce qui permet à des utilisateur·trices non expert·es d'utiliser le code en autonomie à l'issue d'une brève formation.

Coût computationnel

Le temps de calcul moyen pour l'ensemble de l'algorithme de prétraitement est d'environ 2,3 secondes, sans compter le temps d'interaction à travers l'interface graphique. L'ordinateur utilisé pour cette estimation a les spécifications suivantes : 94-bit OS, Intel Core™

i7-8665U, CPU à 1.9 GHz et RAM 16 GB DDR4.

5 Extraction de paramètres quantitatifs

L'analyse quantitative du profil d'intensité OCT moyenne dans le stroma cornéen est basée sur le modèle de diffusion détaillé au Chapitre 1 en partie 5.2 [Bocheux, 2019]. La résolution de l'équation de transfert radiatif pour un milieu homogène non absorbant (l'atténuation étant uniquement due à la diffusion donc $\mu_T = \mu_s$) et faiblement diffusant (hypothèse de diffusion simple des photons) implique **la décroissance exponentielle de l'intensité balistique du rayonnement incident lors de sa propagation dans le tissu**. L'intensité balistique correspond à la moyenne cohérente de l'intensité.

Cette approche est applicable à l'OCT, méthode d'imagerie cohérente, pour des objectifs à faible ouverture numérique [Tricoli and Carminati, 2019] ce qui est le cas pour les dispositifs d'OCT spectrale à focalisation fixe. Dans ces conditions et après correction des contributions artefactuelles propres aux différentes modalités d'imagerie OCT, on peut quantifier l'atténuation de l'intensité moyenne cohérente mesurée par OCT en termes de libre parcours moyen de diffusion. Dans un milieu homogène, l'intensité du signal OCT en profondeur (hors *roll-off* et fonction confocale, voir parties 2.1.3 et 2.1.4) s'écrit donc :

$$I(z) \propto I_0 \exp\left(\frac{-2z}{\ell_s}\right) + C \quad (\text{II.12})$$

où I_0 reflète la directionnalité des processus de diffusion (et est donc lié à la fonction de répartition mentionnée dans le Chapitre 1 en partie 5.2.3) et où C est une constante liée à la diffusion multiple. Ici, le terme d'atténuation fait intervenir 2 fois la distance au plan d'imagerie z du fait de l'aller-retour du signal réfléchi dans le bras échantillon.

La mesure des paramètres physiques de transparence présentée ci-après a été validée par OCT plein champ sur des cornées humaines *ex vivo* [Bocheux et al., 2019a].

Ajustement par inférence bayésienne

On cherche à ajuster la moyenne cohérente par une courbe exponentielle décrite par l'équation (II.12) avec 3 paramètres à ajuster : I_0 , ℓ_s et C .

La façon la plus simple d'évaluer la qualité d'un ajustement est l'utilisation du coefficient de détermination R^2 qui compare la variance des résidus de l'ajustement à la variance des données [Irsch et al., 2015]. Avec les images cliniques, il serait cependant impossible de distinguer le stroma d'une cornée hétérogène de celui d'une cornée normale avec beaucoup de bruit ; la définition d'un seuil de R^2 serait donc arbitraire et peu appropriée.

Une collaboration avec Pascal Pernot (DR CNRS, Institut de Chimie-Physique⁶) lors de la thèse de Romain Bocheux a permis l'établissement d'une méthode d'analyse du signal par inférence bayésienne qui différencie un signal bruité d'un signal intrinsèquement non exponentiel [Pernot, 2019]. **Le principe de l'inférence bayésienne** est le calcul de la distribution des paramètres d'une fonction ajustée aux données (ici une fonction exponentielle), où des itérations font converger la distribution *a priori* des paramètres

6. Tutelles : Université Paris-Saclay, CNRS.

vers leur distribution d'équilibre la plus probable *a posteriori*. Cela permet de définir une incertitude statistique sur les paramètres mesurés. Ici, la méthode de Monte-Carlo génère des valeurs pour les paramètres suivant leurs lois de probabilité définies au départ (qui peuvent être contraintes par des réalités physiques, comme $\ell_s > 0$) puis les chaînes de Markov explorent l'espace des paramètres. L'algorithme est codé en stan [Gelman et al., 2015].

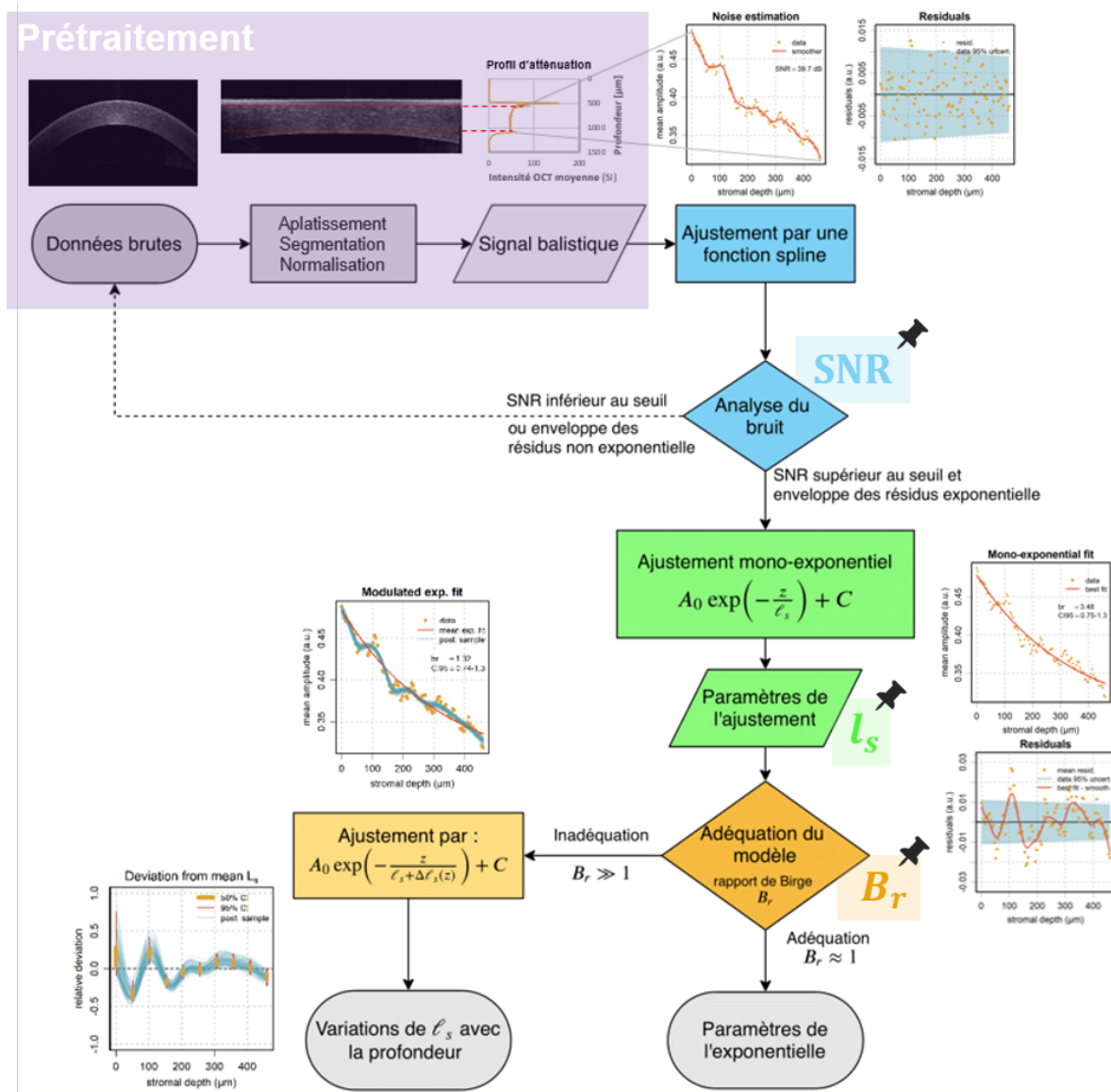


Figure II.24 – Diagramme de flux de la méthode d'extraction de quantificateurs de la transparence à partir d'images OCT cliniques. Les paramètres objectifs permettant l'évaluation de la transparence cornéenne sont « épinglés » là où ils apparaissent dans la chaîne de traitement des données. Figure adaptée de [Bocheux, 2019].

Le diagramme de flux présenté en Figure II.24 illustre les étapes de l'analyse des images cliniques et notamment l'ajustement exponentiel du profil d'intensité moyenne en profondeur. Il se décompose en deux parties :

1. la modélisation du bruit (en bleu), dont les fluctuations servent d'estimation de l'incertitude sur les données ;

2. l'ajustement des données par un modèle d'atténuation ;
 - (a) un modèle simple d'une atténuation mono-exponentielle (en vert) ;
 - (b) si insuffisant, ajustement par une fonction exponentielle dans laquelle on permet au libre parcours moyen d'évoluer avec la profondeur (en orange).

Chaque ajustement est réalisé par inférence bayésienne. Le détail des choix statistiques est donné dans [Bocheux, 2019].

Les trois couleurs évoquées dans les étapes ci-dessus font écho aux trois paramètres physiques et statistiques de quantification de la transparence cornéenne « épinglés » sur le diagramme de flux :

Le rapport signal-à-bruit (SNR_{profil}). Il quantifie l'amplitude du signal sur l'amplitude du bruit (dont la distribution aléatoire des résidus doit s'atténuer exponentiellement). Si le rapport signal-à-bruit est trop bas, le profil d'intensité moyenne n'est pas exploitable et il faut refaire une acquisition.

Le libre parcours moyen de diffusion (ℓ_s). Comme décrit dans l'équation (II.12), le libre parcours moyen de diffusion caractérise l'atténuation de l'intensité balistique due aux phénomènes de diffusion dans la cornée. Il inclut les contributions des deux familles de diffuseurs cornéens, les fibrilles de collagène et les kératocytes et lacs, comme cela est traduit dans l'équation (I.5) du Chapitre 1. Comme il n'y a pas d'absorption par l'eau aux longueurs d'onde OCT considérées, alors ℓ_s quantifie la distance typique d'extinction du stroma cornéen. On peut directement en déduire la fraction de lumière cohérente transmise par le stroma, qui est une métrique plus claire pour les orthoptistes et ophtalmologues :

$$T_{\text{coh(stroma)}} = \exp\left(-\frac{\text{épaisseur}}{\ell_s}\right) \quad (\text{II.13})$$

Le rapport de Birge (B_r). C'est un paramètre statistique qui traduit l'adéquation entre le modèle mono-exponentiel et les données (il correspond au χ^2 divisé par le nombre de degrés de liberté, donc normalisé). B_r doit rester proche de 1 pour que l'ajustement soit considéré comme valide et que l'on ait accès aux paramètres et à leur incertitude. Concrètement, cela signifie qu'une valeur de B_r proche de 1 (empiriquement fixée inférieure à 10) lors de l'ajustement d'un profil d'intensité moyenne en profondeur traduit **l'homogénéité du stroma analysé**. Si $B_r \gg 1$ alors le stroma est hétérogène et l'on ne peut pas estimer une unique valeur de libre parcours moyen de diffusion pour le caractériser [Bocheux et al., 2019b].

Coût computationnel

L'exécution de l'algorithme d'analyse dure environ 2,5 minutes par profil d'intensité pour une inférence bayésienne de 1000 itérations.

6 Conclusion et discussion

L'algorithme présenté dans ce chapitre permet le transfert à la pratique clinique de la méthode de quantification de la transparence cornéenne précédemment développée par l'équipe [Bocheux et al., 2019a]. Ce transfert est basé sur la standardisation et la correction d'artefacts d'images SD-OCT cornéennes issues d'un dispositif SD-OCT standard non modifié largement répandu en ophtalmologie clinique, le système RTVue-XR Avanti de la société américaine Optovue (Fremont, CA, États-Unis).

La standardisation des images cliniques consiste en la segmentation automatique et l'aplatissement numérique de la cornée imagée, afin d'extraire le profil d'intensité moyenne en profondeur dans le stroma cornéen qui sera ensuite analysé en termes de paramètres physiques et statistiques par un algorithme dédié [Pernot, 2019]. Nous avons identifié et corrigé numériquement deux types d'artefacts récurrents sur les images acquises en OCT spectrale, appelés ici « artefact de saturation centrale » et « artefact du stroma postérieur ». Ils sont liés au positionnement des patient-es et à la configuration instrumentale du système. La méthode de prétraitement proposée est robuste, notamment car son automatisation tient compte de la diversité inhérente aux milieux biologiques imagés *in vivo*. Par ailleurs, la souplesse des étapes de détection automatique et de correction d'artefacts laisse présager d'un transfert facile de l'algorithme à d'autres dispositifs standards, sous réserve qu'ils fournissent des images en coupe avec un rapport signal-à-bruit suffisant.

L'implémentation de cet algorithme de prétraitement a été pensée pour et avec les praticien·nes de l'hôpital d'ophtalmologie des Quinze-Vingts. L'objectif a été de leur fournir un outil convivial, facile à prendre en main et dont les paramètres d'intérêt sont compréhensibles et pertinents du point de vue clinique. L'utilisation du code dans le cadre de plusieurs stages et d'une collaboration à une thèse de médecine ont montré sa facilité d'utilisation. Les fenêtres graphiques interactives ont été appréciées. La centralisation et l'hébergement sur un serveur de l'hôpital de tous les codes associés à la méthode ont été envisagés, afin de faciliter leur utilisation par les praticien·nes.

Un point de vigilance reste celui des paramètres instrumentaux et logiciels du dispositif clinique auxquels nous n'avons pas eu accès, faute d'accord de l'entreprise. Nous sommes notamment parti-es du constat d'une relation linéaire apparente entre la rétrodiffusion cornéenne et l'intensité OCT, ce qui ne va pas de soi car l'une des étapes usuelles du traitement des interférogrammes est l'ajustement de la dynamique d'affichage par une fonction logarithmique. Cependant, l'observation d'une décroissance exponentielle de l'intensité OCT moyenne dans le stroma homogène de cornées normales avec des valeurs de transmittance cohérente compatibles avec celles de la littérature (discutées dans le chapitre suivant) suggère que l'atténuation observée relève bien du régime de diffusion simple et qu'il n'existe pas d'étape non linéaire dans la chaîne de traitement des interférogrammes.

En ce qui concerne les spécificités propres à l'OCT spectrale, à savoir le *roll-off* et la fonction de détection confocale, nous avons pris le parti de les compenser numériquement à défaut d'avoir eu accès aux spécifications techniques complètes et d'avoir pu les mesurer avec un fantôme adapté. La détection de l'artefact du stroma postérieur par analyse par composantes principales du signal OCT met effectivement en évidence une composante artefactuelle dans la zone centrale, en profondeur. Nous pouvons accéder à un ordre de grandeur de l'impact de la fonction de détection confocale par le calcul de la profondeur de

champ associée aux données constructeur fournies (en Annexe C) : d'après l'équation (II.3) une résolution latérale d'une dizaine de micromètres et une longueur d'onde centrale à 840 nm impliquent un objectif ouvert à $ON \sim 0,05$ si le système est limité par la diffraction ; on s'attend effectivement à une faible ouverture en OCT spectrale à focalisation fixe. D'après l'équation (II.4), la profondeur de champ (égale à 2 fois la longueur de Rayleigh) est de l'ordre de 850 μm . L'étendue spatiale de cette profondeur de champ est illustrée en Figure II.25, dans la zone d'intérêt centrée de 6 mm que nous analysons. Le cadre a été arbitrairement aligné avec l'apex cornéen, mais on constate que les deux parties les plus périphériques de la zone d'intérêt sont localisées hors volume focal ; ces zones périphériques subissent probablement une perte de rapport signal-à-bruit en profondeur.

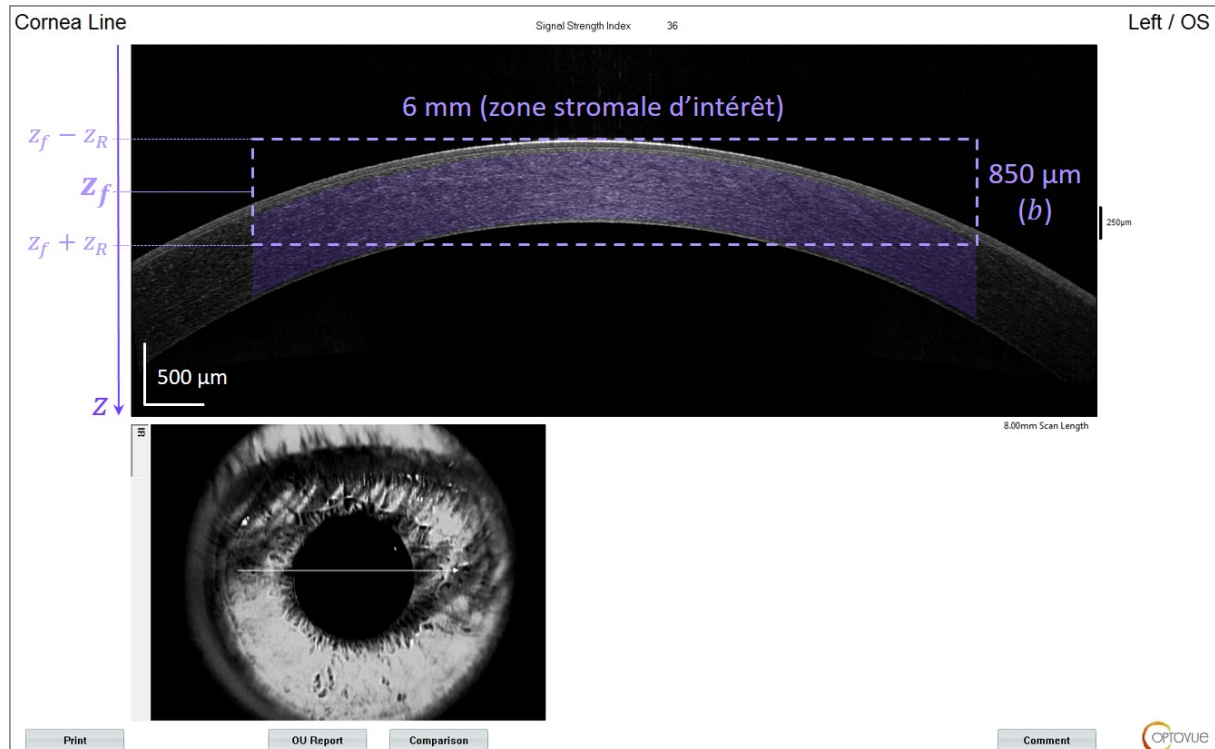


Figure II.25 – Zone d'intérêt analysée et profondeur de champ. Le rectangle violet, superposé à une copie d'écran du logiciel Optovue, a pour largeur les 6 mm de la zone d'intérêt et pour hauteur la profondeur de champ $b = 2z_R$ du dispositif SD-OCT, estimée à environ 850 μm d'après les spécifications constructeur. La zone stromale d'intérêt analysée par la présente méthode est surlignée en violet.

Il est possible de nuancer ce point en notant que la longueur de Rayleigh apparente a été mesurée doublée dans les milieux diffusants [van Leeuwen et al., 2003, Faber et al., 2004] : cela atténue potentiellement l'impact de la fonction de détection confocale sur l'intensité périphérique dans la cornée. Il est cependant important de mesurer son impact effectif, car il a été montré que le coefficient d'atténuation par diffusion simple est surestimé lorsque le plan focal est situé dans l'échantillon et sous-estimé lorsqu'il est situé près de ses bords [Faber et al., 2004].

Quant au *roll-off* du signal SD-OCT en profondeur, nous n'avons pas eu accès aux spécifications techniques permettant de calculer son ordre de grandeur (il faudrait connaître la résolution spectrale du spectromètre). Nous avons estimé son impact négligeable dans la zone d'intérêt de nos images cornéennes (les 6 mm centraux) étant donné que la zone

d'intérêt occupe une bande axiale assez restreinte, fortement contrainte lors de l'acquisition par les orthoptistes : deux lignes horizontales délimitent le positionnement correct de la cornée des patient·es afin d'optimiser la qualité d'imagerie. Le systématisme d'acquisition et d'analyse des images cliniques, assorti de l'excellente répétabilité des mesures et de leur compatibilité avec les valeurs de la littérature (présentées dans le chapitre suivant), nous invitent à penser que ce choix est satisfaisant en première approche.

La présente méthode gagnerait à être implémentée directement à partir des interférogrammes bruts en sortie de l'OCT clinique, afin de contrôler la chaîne de traitement et de travailler avec des données non compressées. La collaboration avec les industriels est à ce stade indispensable. Idéalement, cet outil numérique serait intégré aux dispositifs médicaux après validation par une étude clinique.

Chapitre II : Résumé des principaux résultats

- ✓ Nous avons implémenté un algorithme automatisé de standardisation d'images SD-OCT issues d'un dispositif ophtalmique standard non modifié. L'algorithme est interactif et utilisable en autonomie par des utilisateur·trices non expert·es après une brève formation.
- ✓ Nous avons identifié deux types d'artefacts récurrents sur les images SD-OCT cornéennes, liés à la configuration instrumentale et à la position des patient·es. L'algorithme de prétraitement inclut la détection et la correction automatique des deux types d'artefacts d'acquisition, notamment via une approche par analyse par composantes principales du signal OCT.
- ✓ L'algorithme de prétraitement permet l'extraction du profil d'intensité OCT moyenne en profondeur dans le stroma des cornées saines et pathologiques. Son ajustement monoexponentiel par inférence bayésienne fournit trois paramètres physiques et objectifs caractérisant le stroma analysé :
 - ◇ le rapport signal-à-bruit $\text{SNR}_{\text{profil}}$ du profil d'intensité analysé, qui évalue la qualité des données d'entrée ;
 - ◇ le rapport de Birge B_r qui traduit l'homogénéité du stroma analysé (homogène si $B_r < 10$) ;
 - ◇ le libre parcours moyen de diffusion ℓ_s des cornées homogènes, qui quantifie l'atténuation de l'intensité balistique par diffusion dans le stroma. La prise en compte de l'épaisseur du tissu traversé permet d'exprimer la transmittance cohérente T_{coh} du stroma cornéen analysé :

$$T_{\text{coh}(\text{stroma})} = \exp(-\text{épaisseur}/\ell_s)$$

Chapitre III

Mesures de transparence cornéenne *in vivo*



Sommaire

1	Mesures sur cornées normales : groupe contrôle	68
1.1	Matériel et méthode	68
1.2	Répétabilité	69
1.3	Résultats numériques	71
1.4	Conclusion et discussion	76
2	Mesures sur cornées pathologiques : dystrophie de Fuchs . .	82
2.1	Évaluation clinique de la dystrophie de Fuchs	82
2.2	Suivi post-greffe : matériel et méthode	83
2.3	Résultats numériques	84
2.4	Conclusion et discussion	87

Après avoir mis en place un algorithme permettant le transfert à l’ophtalmologie clinique de la méthode d’évaluation de la transparence cornéenne développée par l’équipe, nous l’avons appliqué à deux groupes de cornées normales et pathologiques.

Dans un premier temps, nous délimitons les conditions d’application de la méthode aux données accessibles sur le dispositif SD-OCT standard disponible à l’hôpital d’ophtalmologie des Quinze-Vingts par l’étude d’un groupe contrôle incluant des cornées normales. Cela nous permet d’établir une base de données normative de nos paramètres objectifs de transparence pour les cornées normales et d’explorer les corrélations éventuelles avec des variables cliniques (épaisseur cornéenne, âge).

Dans un second temps, nous étendons l’application de la méthode à un groupe de cornées pathologiques incluant des cornées atteintes de dystrophie de Fuchs et suivies pendant 6 mois après une greffe endothéliale. Nous verrons dans quelle mesure notre méthode de quantification de la transparence cornéenne constitue effectivement une aide au diagnostic et au suivi de cette pathologie, tout en étudiant le lien entre nos paramètres de transparence et les variables cliniques (épaisseur cornéenne, âge, acuité visuelle).

Dans ce chapitre, toutes les images proviennent de patient·es ayant fourni un consentement oral éclairé à l’utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche, avec l’approbation du Comité de Protection des Personnes « Île-de-France 5 » et conformément aux principes de la Déclaration d’Helsinki¹. Les données relatives aux patient·es sont systématiquement anonymisées.

1 Mesures sur cornées normales : groupe contrôle

Cette partie comporte la contribution de Faustine Dumont, stagiaire orthoptiste en Licence 2 en 2020 et Licence 3 en 2021 à Sorbonne Université, ainsi que de Hugo Lama, interne en ophtalmologie à l’hôpital des Quinze-Vingts en 2021, qui ont établi la liste des patient·es conformes aux critères d’inclusion de l’étude et exporté une bonne partie des images OCT des dispositifs cliniques.

1.1 Matériel et méthode

Le groupe étudié ici inclut 83 cornées de 44 sujets sains âgés de 22 à 50 ans. Les patient·es ont été identifié·es dans la base de données des consultations du service de Pr Borderie entre 2018 et 2021 pour un bilan pré-opératoire en vue d’une chirurgie réfractive cornéenne (PKR ou LASIK), qui implique l’absence de pathologies oculaires connues. Ont été exclu·es les patient·es sans image OCT pré-opératoire, présentant une baisse d’acuité visuelle corrigée non justifiée ou une pathologie oculaire à l’examen clinique ou ayant été refusé pour l’opération de chirurgie réfractive. Les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe) ainsi que les variables cliniques (meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), pachymétrie cornéenne) au moment de l’examen ont été recueillies.

Des images OCT en coupe ont été réalisées lors des examens de routine avec le dispositif SD-OCT RTVue-XR Avanti d’Optovue (voir spécifications techniques en partie 2.2).

1. Élaborée par l’Association Médicale Mondiale (AMM), la Déclaration d’Helsinki est un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

Nous avons collecté rétrospectivement deux images OCT par cornée, soit 166 images antérieures à la chirurgie et acquises dans la direction de coupe horizontale (naso-temporale) avec deux modes d'acquisition différents : une image en coupe optimisée pour l'affichage ('Line' ou 'Cross') et une image plus bruitée extraite des cartographies d'épaisseur ('Pachy' ou 'PachyWide' ; voir description des différents modes d'acquisition page 44).

Les images OCT ont été prétraitées puis analysées via les algorithmes décrits respectivement en parties 4 et 5 du Chapitre 2, dont le diagramme de flux présenté en Figure II.24 synthétise la chaîne de traitement.

Les paramètres d'entrée de l'algorithme de prétraitement des images cliniques pour le groupe contrôle sont les suivants :

- champ de vue latéral : 6 mm
- marge post-couche de Bowman (limite antérieure du stroma analysé) : 50 μm
- marge pré-membrane de Descemet (limite postérieure du stroma analysé) : 30 μm

1.2 Répétabilité

Pour obtenir une idée de la répétabilité de notre méthode, deux cornées normales du même sujet adulte ont été mesurées prospectivement (avec son consentement éclairé) par la même opératrice, le même jour, 10 fois pour chacun des 4 modes d'acquisition OCT : 'Cross', 'Line', 'Pachy', 'PachyWide'. Les estimations des coefficients de corrélation intraclasse ($\text{ICC}_{3,k}$ et $\text{ICC}_{3,1}$) et de leurs intervalles de confiance à 95% [Shrout and Fleiss, 1979, Koo and Li, 2016] ont été calculées à l'aide du langage de programmation Python (Python Software Foundation, v2.7.4) et de la fonction `pingouin.intraclass_corr` du package statistique `Pingouin` (version 0.3.12) [Vallat, 2018], avec un modèle *two-way mixed-effects*. Les coefficients de corrélation intraclasse (ICC) permettent respectivement d'estimer la répétabilité d'une mesure unique ($\text{ICC}_{3,1}$) ou de la moyenne de k mesures ($\text{ICC}_{3,k}$) réalisées avec le même « évaluateur », ici le mode d'acquisition du dispositif clinique.

Il apparaît que les différents modes d'acquisition du système RTVue-XR Avanti fournissent des images de rapports signal-à-bruit inégaux, ce qui se répercute sur la fiabilité des données analysées pour lesquelles on perçoit deux tendances. D'une part, nos quantificateurs de la transparence cornéenne (le rapport de Birge B_r , le libre-parcours moyen ℓ_s et la transmittance cohérente du stroma $T_{coh(stroma)}$) ont **une excellente répétabilité inter-mode pour les modes d'acquisition dédié à la visualisation d'images en coupe**, les modes 'Line' et 'Cross', que ce soit pour la moyenne de k mesures (p -values $\ll 0,05$, $\text{ICC}_{3,k}$ égaux à 0.999 pour les trois paramètres) ou pour une mesure unique (p -values $\ll 0,05$, $\text{ICC}_{3,1}$ supérieurs à 0.995 pour les trois paramètres ; les intervalles de confiance à 95% pour détaillés en Figure D.2 de l'Annexe D). D'autre part, un test de Tukey (HSD, *honest significant difference*) pour les comparaisons multiples révèle **un biais fixe des images issues du mode d'acquisition 'Pachy'** de +10% pour l'œil gauche et +40% (significatif) pour l'œil droit que l'on constate également sur les diagrammes de Bland-Altman en Figure III.1.

La dispersion de ces mesures répétées permet d'établir la **précision** avec laquelle sont mesurés nos quantificateurs de la transparence cornéennes extraits des images OCT cliniques, lors d'une mesure unique. On écrit Δx l'incertitude sur une variable x mesurée

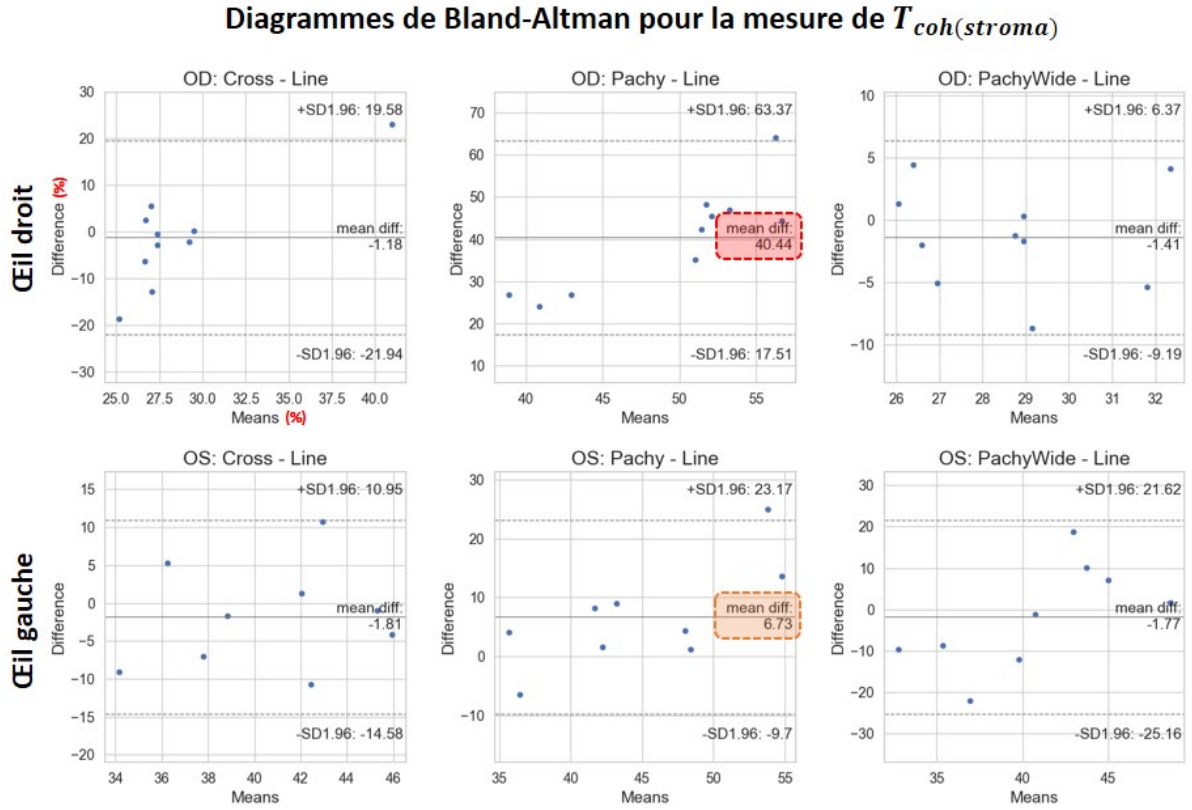


Figure III.1 – Diagrammes de Bland-Altman pour la comparaison entre les modes d’acquisition du dispositif RTVue-XR Avanti, avec le mode ‘Line’ utilisé comme référence [Martin Bland and Altman, 1986]. Les comparaisons sont relatives à la valeur de fraction de lumière cohérente mesurée sur chacune des 40 images par cornée, les trois graphes supérieurs présentant les résultats pour l’œil droit (OD) et les trois inférieurs pour l’œil gauche (OS). Les encadrés colorés mettent en évidence un biais fixe du mode ‘Pachy’ de +10% pour l’œil gauche et +40% pour l’œil droit (cet écart de +40% est donné significatif par un test de Tukey pour les comparaisons multiples).

avec un écart-type SD; $\Delta x = \pm tSD$ avec $t = 2,26$ le coefficient de Student pour un échantillon de 10 mesures et un degré de confiance à 95%. On obtient ainsi les incertitudes suivantes :

- pour le mode ‘Line’ $\Delta \ell_s = \pm 120 \mu\text{m}$ et $\Delta T_{coh(stroma)} = \pm 9\%$;
- pour le mode ‘Cross’ $\Delta \ell_s = \pm 230 \mu\text{m}$ et $\Delta T_{coh(stroma)} = \pm 18\%$;
- pour le mode ‘Pachy’ $\Delta \ell_s = \pm 1500 \mu\text{m}$ et $\Delta T_{coh(stroma)} = \pm 25\%$;
- pour le mode ‘PachyWide’ $\Delta \ell_s = \pm 800 \mu\text{m}$ et $\Delta T_{coh(stroma)} = \pm 22\%$;

L’incertitude sur ℓ_s se répercute sur celle de $T_{coh(stroma)} = \exp(-\text{épaisseur}/\ell_s)$ (l’incertitude sur l’épaisseur stromale est négligeable devant celle sur ℓ_s).

La Figure III.2 illustre que **la précision pourrait être améliorée en moyennant les valeurs obtenues sur plusieurs images successives** de la même cornée. Ainsi, en moyennant plusieurs mesures de $T_{coh(stroma)}$ obtenues avec des images acquises dans un mode de visualisation en coupe (‘Line’ ou ‘Cross’), on obtiendrait une précision de $\pm 5\%$ par la moyenne de 3 images et de $\pm 3\%$ par la moyenne d’au moins 5 images. Pour les modes dédiés à la cartographie d’épaisseur (‘Pachy’ et ‘PachyWide’), il faut 6 images similaires pour obtenir une précision de $\pm 5\%$ sur la mesure de $T_{coh(stroma)}$ et au moins 8

images pour une précision de $\pm 3\%$.

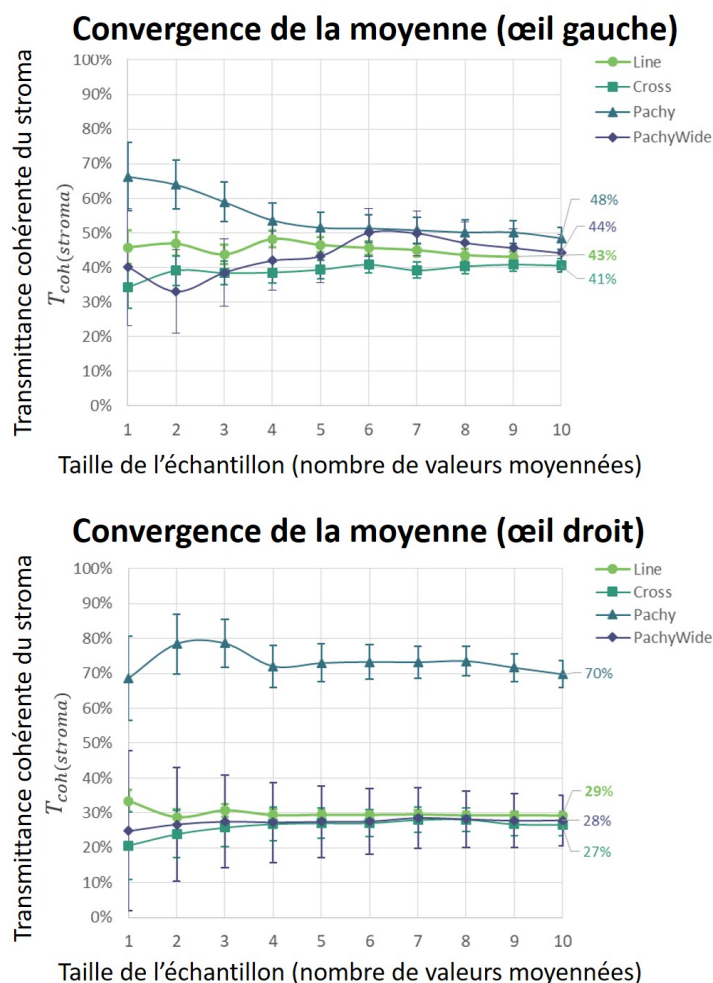


Figure III.2 – Convergence des mesures moyennes de transmittance stromale cohérente $T_{coh(stroma)}$ pour deux cornées en fonction de la taille de l'échantillon considéré. La taille de l'échantillon fait référence au nombre d'images OCT dont a été extraite puis moyennée $T_{coh(stroma)}$. Les images OCT ont été acquises le même jour, au même moment, par la même opératrice.

L'ensemble de ces observations implique que **les images OCT acquises avec les modes dédiés à la cartographie d'épaisseur ne doivent pas être utilisés dans un but d'analyse quantitative.**

Pour les cornées de cette étude de répétabilité, nous n'avons pas observé de corrélation entre la largeur de l'artefact de saturation et la valeur de $T_{coh(stroma)}$ (test de Pearson : p-value $\gg 0,05$ dans tous les modes d'acquisition).

1.3 Résultats numériques

Cette section présente les résultats de quantification de la transparence cornéenne obtenus pour le groupe contrôle incluant 83 cornées normales, chacune ayant été imagée deux fois : une fois dans un mode de visualisation en coupe ('Line' et 'Cross') et une fois

dans un mode dédié à la cartographie d'épaisseur ('Pachy' et 'PachyWide'). Le risque alpha pour les tests statistiques est fixé à $\alpha = 0,05$ soit une exigence de certitude à 95% sur les résultats.

Les résultats sont statistiquement présentés de la façon suivante :

- ◇ pour des valeurs normalement distribuées, **la valeur moyenne et l'intervalle de confiance à 95% (CI₉₅)** sont fournis. L'intervalle de confiance à 95% est déterminé via le coefficient t de la loi de Student, qui dépend de la taille de l'échantillon considéré. Pour une variable x , l'intervalle de confiance à 95% sur la mesure s'écrit $CI_{95} = \bar{x} \pm tSD$ où SD est l'écart-type de la distribution normale. $t = 1,96$ pour des échantillons de taille $n \geq 30$. **L'intervalle de confiance sur la moyenne** est $\pm tSEM$ avec $SEM = SD/\sqrt{n}$ l'erreur standard (de l'anglais *standard error of mean*);
- ◇ en l'absence de distribution normale des résultats considérées, **la valeur médiane et l'écart interdécile (IDR)** sont fournis. L'écart interdécile est un intervalle de confiance égal à l'intervalle entre le 10^{ème} et le 90^{ème} centile de la distribution.

1.3.1 Qualité des images et des données

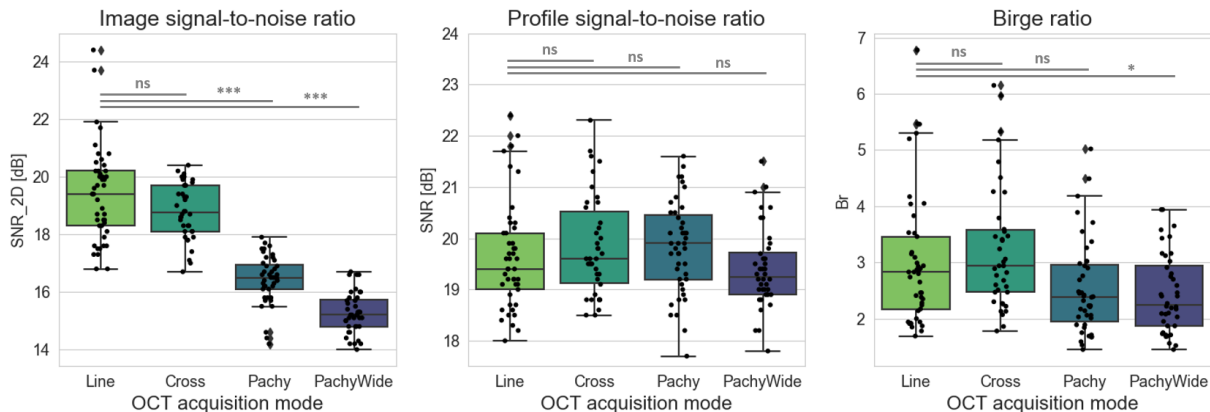


Figure III.3 – *Distribution statistique des valeurs des rapports signal-à-bruit SNR_{image} et SNR_{profil} et du rapport de Birge B_r obtenues pour le groupe contrôle. (A) SNR_{image} des images cliniques. (B) SNR_{profil} des profils d'intensité OCT moyenne en profondeur. (C) Rapport de Birge (B_r) de l'ajustement mono-exponentiel des profils d'atténuation en profondeur. Les résultats de tests de Tukey pour les comparaisons multiples sont indiqués au-dessus des diagrammes : « ns » indique un résultat non significatif (p -value $> 0,05$) tandis que les étoiles renseignent sur les résultats significatifs (* signifie $p < 0,05$; ** signifie $p < 0,01$; *** signifie $p < 0,001$). Un total de 166 images SD-OCT *in vivo* issues de 83 cornées normales a été analysé, incluant 83 images acquises dans les modes de visualisation en coupe 'Line' (45) et 'Cross' (38) ainsi que 83 images tirées des cartographies d'épaisseur 'Pachy' (43) et 'PachyWide' (40).*

La « qualité » des images OCT cliniques est quantifiée par leur rapport signal-à-bruit SNR_{image} . Celui-ci **dépend significativement du mode d'acquisition clinique** (voir Figure III.3.A). En effet, les images OCT issue des modes de visualisation en coupe 'Line' et 'Cross' ont un rapport signal-à-bruit SNR_{image} plus élevé (IDR : 17,5 – 20,5 dB) que les images extraites des cartographies d'épaisseur 'Pachy' et 'PachyWide' (IDR : 14,6 – 17,2 dB). La différence de 3 dB entre ces deux types de d'acquisition n'a cependant pas

d'impact significatif sur le rapport signal-à-bruit des profils d'atténuation en profondeur extraits des images OCT (voir Figure III.3.B) : le rapport signal-à-bruit SNR_{profil} calculé est équivalent pour les 4 modes d'acquisition, sans variation significative entre les groupes 'Line + Cross' (IDR : 18,6 – 21,4 dB) et 'Pachy + PachyWide' (IDR : 18,7 – 20,9 dB). Tous les profils d'intensité OCT moyenne du groupe contrôle sont donc *a priori* équivalents pour l'analyse ultérieure.

1.3.2 Homogénéité du stroma (rapport de Birge)

Le rapport de Birge (B_r) est un paramètre statistique qui quantifie l'adéquation d'un ajustement mono-exponentiel au profil d'atténuation de l'intensité OCT moyenne en profondeur ; il traduit donc l'homogénéité du stroma analysé.

Dans le groupe contrôle, les valeurs mesurées du rapport de Birge (B_r) varient légèrement entre les modes d'acquisition mais de façon non significative (voir Figure III.3.C). Leurs valeurs restent basses ($B_r < 10$) avec un écart interdécile IDR : 1,9 – 5,1. Par conséquent, chaque cornée normale incluse dans notre étude est considérée comme ayant **un stroma homogène** et peut donc être utilisée pour établir une base de données normative de nos quantificateurs de transparence cornéenne, via le calcul du libre parcours moyen ℓ_s .

1.3.3 Libre parcours moyen et fraction de lumière cohérente transmise

Bien que toutes les images OCT recueillies pour cette étude puissent théoriquement être analysées afin d'établir notre base de données normative des quantificateurs de transparence cornéenne, nous avons choisi de **restreindre l'analyse aux images de bonne qualité**, c'est-à-dire avec un rapport signal-à-bruit suffisant, acquises via les modes de visualisation d'images en coupe ('Line' et 'Cross') afin de disposer d'un échantillon homogène garantissant une meilleure précision sur les résultats obtenus.

Nous constatons qu'il existe un impact de la suppression de l'artefact de saturation centrale sur les mesures de transparence cornéenne (voir Figure III.4) : plus la zone saturée est large, plus $T_{coh(stroma)}$ est basse (test non-paramétrique de corrélation de Spearman entre la largeur détectée de l'artefact et la transmittance stromale cohérente, $\rho = -0,44$ avec $p-value = 10^{-5}$). Cet impact est significatif pour les artefacts de largeur supérieure à 300 μm . **Nous avons donc restreint le groupe contrôle aux images sans artefact de saturation centrale** afin de garantir le systématisme et la répétabilité des analyses.

RÉSULTATS POUR LE GROUPE CONTRÔLE ($n = 30$)

- ★ rapport de Birge : valeur médiane de 2,8 et écart interdécile 1,9–4,0 ; minimum à 1,8 et maximum à 5,3 ;
- ★ libre parcours moyen de diffusion ℓ_s : valeur médiane de 1250 μm , écart interdécile 400 – 2500 μm , valeur moyenne de 1340 ± 300 μm , écart-type de 830 μm , minimum à 230 μm et maximum à 3000 μm ;
- ★ transmittance cohérente du stroma cornéen $T_{coh(stroma)}$: valeur médiane de 73%, écart interdécile 34 – 84%, minimum à 14%, maximum à 87%.

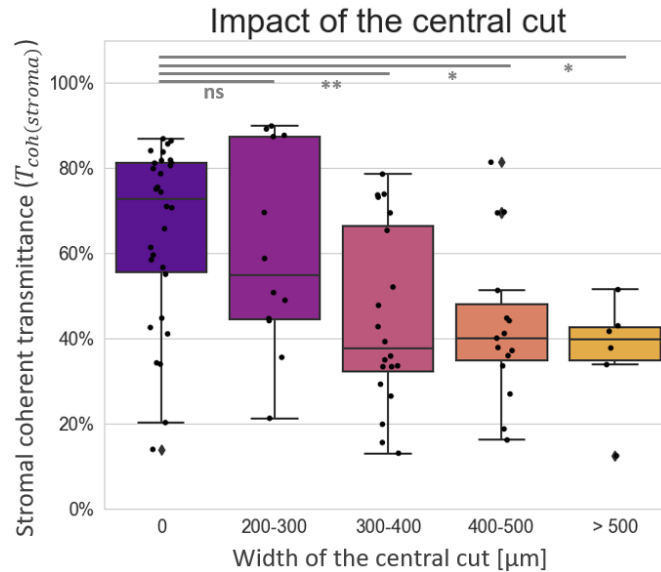


Figure III.4 – Impact de la suppression de l’artefact de saturation centrale sur la transmittance stromale cohérente. La suppression de l’artefact de saturation centrale consiste en une coupure de l’image OCT clinique sur la largeur de la zone artefactuelle, détectée automatiquement (étape B de l’algorithme de prétraitement décrit en partie 4 de ce chapitre). Les résultats de tests de Tukey pour les comparaisons multiples sont indiqués au-dessus des diagrammes : « ns » indique un résultat non significatif (p -value $> 0,05$) tandis que les étoiles renseignent sur les résultats significatifs (* signifie $p < 0,05$; ** signifie $p < 0,01$; *** signifie $p < 0,001$).

Les mesures de libre parcours moyen de diffusion ℓ_s et de transmittance cohérente $T_{coh(stroma)}$ sont présentées en Figure III.5 : les graphiques de gauche incluent les $n = 83$ images cliniques du groupe contrôle et les graphiques de droite incluant les $n = 30$ images sans artefact de saturation centrale, à titre de comparaison.

Pour information, nous obtenons dans le groupe contrôle « complet » des $n = 83$ cornées normales une distribution log-normale des valeurs de libre parcours moyen avec une valeur médiane à $570 \mu\text{m}$, un minimum à $190 \mu\text{m}$, un maximum à $4100 \mu\text{m}$ et un écart interdécile $270 - 2400 \mu\text{m}$. Cela se traduit en une distribution bimodale de la fraction de lumière cohérente transmise avec deux pics de fréquence à 28% et 80%, une valeur médiane à 51%, un minimum à 13%, un maximum à 90% et un écart interdécile $22 - 83\%$. Les distributions statistiques des résultats sont données en Annexe D, Figure D.3.

La valeur moyenne des épaisseurs cornéennes, ou **pachymétrie**, mesurées dans ce groupe est $540 \mu\text{m}$ ($\text{CI}_{95} = 470 - 600 \mu\text{m}$). La profondeur moyenne du stroma analysé constitue 74% (écart-type 4%) de l’épaisseur cornéenne. Ce nombre est inférieur aux 90% que représente l’épaisseur stromale totale par rapport à l’épaisseur cornéenne, car des marges sont prises de part et d’autre de la zone d’analyse afin d’éviter les contributions de la couche de Bowman et de la membrane de Descemet ($50 \mu\text{m}$ de marge dans le stroma antérieur et $30 \mu\text{m}$ dans le stroma postérieur).

Enfin, **l’appartenance de deux cornées à un même sujet** a un impact significatif sur les variables mesurées, d’après le calcul du coefficient de corrélation intraclass ICC_{1,1} [Koo and Li, 2016]. Cette appartenance de deux cornées à un même sujet explique :

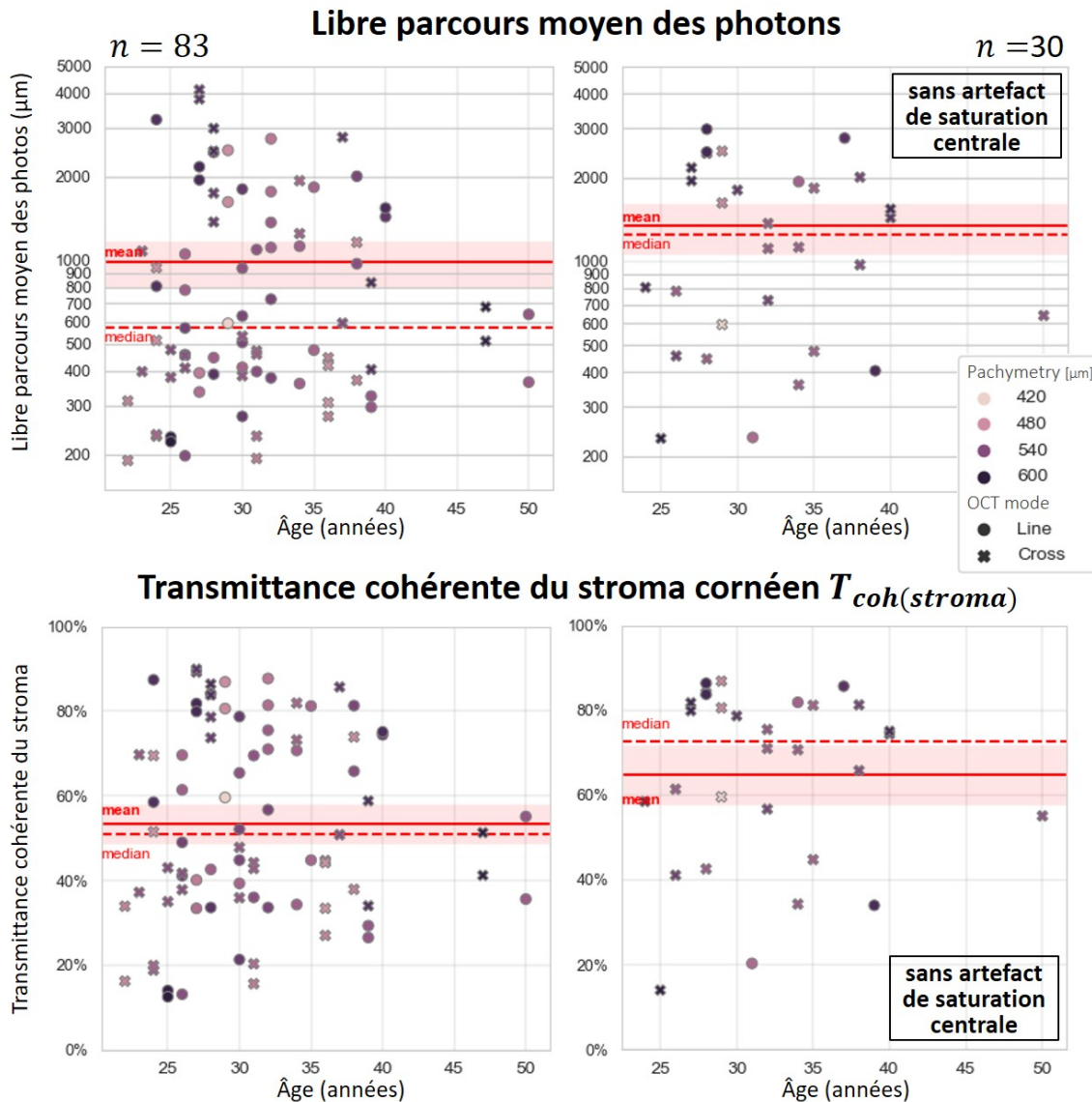


Figure III.5 – Mesures des quantificateurs de transparence cornéenne in vivo obtenues pour le groupe contrôle en fonction de l'âge. Les graphiques de gauche incluent les $n = 83$ images cliniques du groupe contrôle et les graphiques de droite incluant les $n = 30$ images sans artefact de saturation centrale. Le libre parcours moyen ℓ_s est quantifié sur les graphiques supérieurs, la transmittance cohérente $T_{coh}(stroma)$ sur les graphiques inférieurs. L'épaisseur cornéenne (ou pachymétrie) code pour la couleur des marqueurs et leur forme indique s'il s'agit d'une image acquise en mode 'Line' ou 'Cross'. La zone colorée de part et d'autre de la moyenne correspond à $\pm 1,96SEM$ avec SEM l'erreur standard sur la moyenne ($SEM=SD/\sqrt{n}$).

- 99% [$CI_{95} = 96\% - 99\%$] de la valeur de pachymétrie centrale. Deux cornées d'un même sujet sain ont donc très probablement la même épaisseur ;
- 55% [$CI_{95} = 30\% - 73\%$] de la valeur de $T_{coh}(stroma)$ mesurée. Deux cornées ont 55% de chance de plus d'avoir la même transmittance stromale si elles appartiennent au même sujet que si elles sont prises au hasard.

Il n'existe pas de tendance majoritaire de l'œil gauche ou de l'œil droit pour les mesures d'épaisseur cornéenne ou de transmittance stromale (test de Wilcoxon pour la pachymétrie centrale et $T_{coh}(stroma)$; $p > 0,05$).

1.3.4 Corrélation de nos mesures avec les variables cliniques

En ce qui concerne les variables cliniques, l'âge du sujet et l'épaisseur du stroma analysée ne sont pas significativement corrélées à la fraction de lumière cohérente transmise $T_{coh(stroma)}$ (test de Pearson ; $p > 0,05$).

1.4 Conclusion et discussion

La méthode décrite au Chapitre 2 permet l'extraction de paramètres objectifs et quantitatifs liés à la transparence cornéenne à partir d'images SD-OCT issues de dispositifs cliniques standards non modifiés. L'homogénéité du stroma cornéen et sa transmittance cohérente sont respectivement quantifiées par le rapport de Birge B_r et par la fraction de lumière cohérente transmise $T_{coh(stroma)}$, elle-même dérivée de la mesure du libre parcours moyen de diffusion ℓ_s dans le stroma cornéen.

Choix des images cliniques

Nous avons montré que tous les modes d'acquisition du dispositif clinique étudié (système SD-OCT RTVue-XR Avanti de l'entreprise Optovue) ne permettent pas d'extraire des paramètres quantitatifs des images OCT. Parmi les 4 modes d'acquisition les plus répandus pour les examens de routine à l'hôpital des Quinze-Vingts, seuls ceux dédiés à la visualisation d'images pour les praticien-nes ont un rapport signal-à-bruit suffisant et permettent l'analyse des images en termes de paramètres de transparence avec une excellente répétabilité. Les images bruitées issues des modes dédiés à la cartographie d'épaisseur ont un rapport signal-à-bruit moindre et sont source de biais dans les mesures ; par conséquent, elles ne doivent pas être utilisées pour l'extraction de paramètres quantitatifs. En effet, le bruit plus important de ces images, probablement lié à un compromis entre vitesse d'acquisition et nombre de B-scans moyennés, se traduit par une forte variabilité dans l'échantillonnage des premiers pixels du signal OCT moyen en z dans le stroma antérieur, d'où un biais dans l'ajustement mono-exponentiel en profondeur qui induit une perte en répétabilité.

Base de données normative de la transparence cornéenne

Nous avons déterminé une base de données normatives de nos paramètres de transparence pour un échantillon de $n = 30$ cornées normales sans artefact de saturation centrale. Nous obtenons un libre parcours moyen de diffusion ℓ_s médian de 1250 μm (IDR : 400 – 2500 μm) dans des zones d'intérêt stromales homogènes (IDR : 1,9 – 4,0) de largeur 6 mm et de profondeur moyenne 400 μm (SD 30 μm), soit 74% (SD 4%) de l'épaisseur cornéenne totale (en moyenne 540 μm ; SD 40 μm). La transmittance stromale $T_{coh(stroma)}$ associée, prenant en compte l'épaisseur du stroma analysé, a pour médiane 73% et pour écart interdécile 34 – 84%. La Figure III.6 présente quatre cas cliniques à titre indicatif, afin d'illustrer la signification physique des paramètres de transparence mesurés.

Si la divergence des valeurs de libre parcours moyen est attendue pour des milieux très transparents (la modélisation indique que ℓ_s tend vers plusieurs millimètres pour une

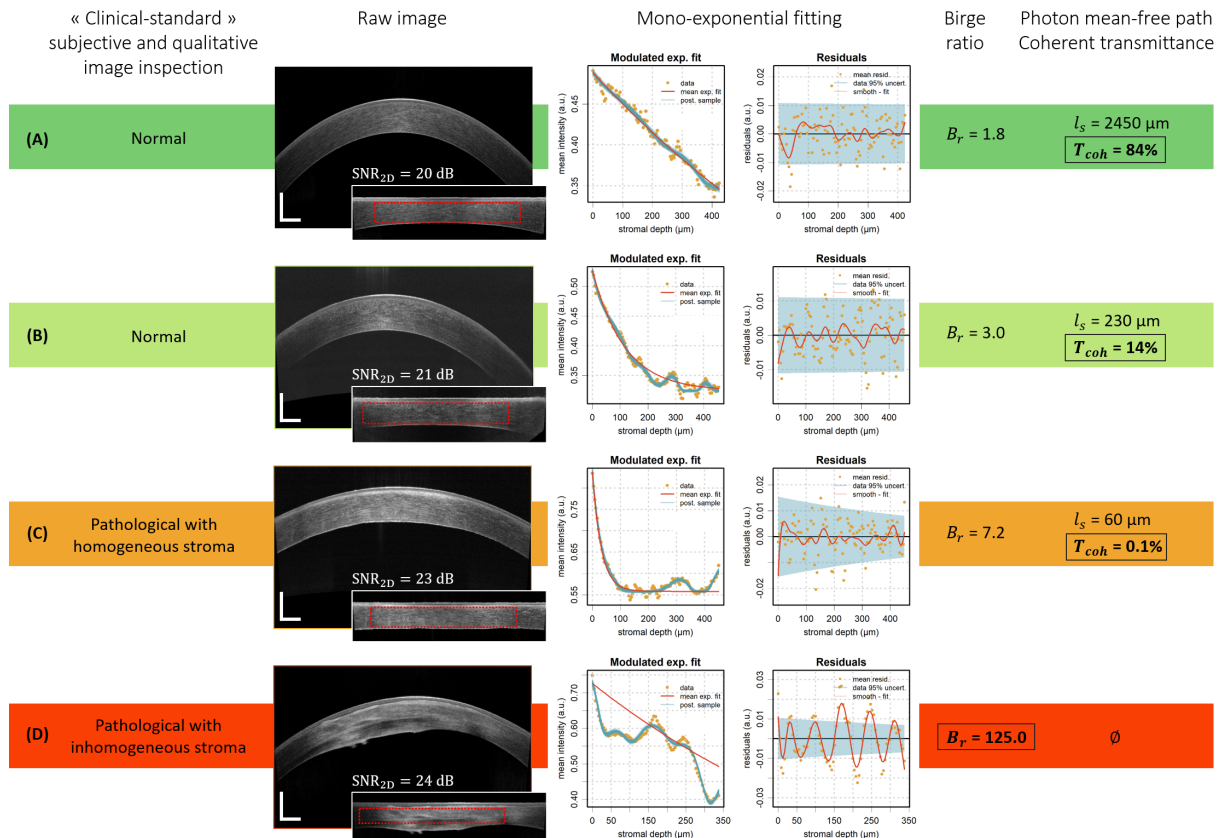


Figure III.6 – Illustration de quatre cas cliniques représentatifs de transparence cornéenne normale et pathologique. Chaque ligne de la figure comprend une image SD-OCT clinique, son équivalent aplati et standardisé (où la région d'intérêt est délimitée par un cadre rouge), le profil d'intensité OCT moyenne en profondeur dans le stroma ainsi que l'ajustement mono-exponentiel et les quantificateurs de transparence l_s et $T_{coh(stroma)}$. (A,B) Cornées normales (acuité visuelle excellente de 10/10 ou 0,0 logMAR) à l'homogénéité B_r comparable, pour lesquelles (B) montre une décroissance plus rapide de l'intensité stromale avec z , ce qui se traduit par des valeurs plus basses de l_s et $T_{coh(stroma)}$. (C,D) Cornées pathologiques à la transparence compromise : (C, dystrophie de Fuchs) Forte diffusion homogène dans le stroma ($B_r < 10$) qui se manifeste pas une décroissance exponentielle rapide et des valeurs très basses des quantificateurs de transparence ; (D, kératocône) Diffusion très hétérogène dans le stroma, visible à l'oeil et traduite par un rapport de Birge élevé ($B_r \gg 1$). Il n'est pas possible de mesurer une unique valeur de libre parcours moyen de diffusion dans ce cas.

cornée normale [Bocheux, 2019], ce qu'on observe ici avec un maximum à 3000 μm), l'obtention de **valeurs relativement basses de transmittance stromale cohérente** par rapport aux valeurs de transmittance cornéenne rapportées dans la littérature (voir Figure III.7) questionne. Cela s'explique en partie par la configuration de détection des dispositifs d'OCT spectrale à **objectif faiblement ouvert** qui favorisent la profondeur de champ ($ON \sim 0, 1$) : la rétrodiffusion par le stroma cornéen étant intégrée sur 2 fois l'ouverture numérique du bras échantillon, cela se traduit par un angle d'acceptance relativement faible et sélectif de l'ordre de 10^{-2} sr. Les mesures de transmittance stromale cohérente ainsi réalisées sont donc inférieures à celles effectuées avec une sphère intégrante mais sont bien cohérentes avec celles des systèmes expérimentaux où la détection est confinée au voisinage de la direction de propagation balistique [Peyrot et al., 2010, Crotti et al., 2013]. Les valeurs décroissantes de transmittance stromale obtenues avec un artefact de satura-

tion centrale de largeur supérieure à 300 μm peuvent s'expliquer par une dégradation du rapport signal-à-bruit SD-OCT en profondeur, qui se manifeste en périphérie de la cornée (voir discussion du Chapitre 1 et Figure II.25). Il est donc nécessaire de procéder à une analyse systématique des images (avec notamment l'exclusion de l'artefact de saturation centrale) afin de garantir la répétabilité de la méthode.

Year	Reference	Set-up	Wavelength (nm)	Solid angle (sr)	Measurement (sample size)	Corneal transmittance	Age (yr) Mean [range]
1962	Boettner & Wolter ¹⁹	<i>in vitro</i>	840	10^1 (total)*	Average (6 in 9)	95%	35 [0.3–75]
			840	10^{-4} (direct) [†]	Single (best observed)	80%	4.5
				10^{-4} (direct) [†]	Single (<i>near the av. of 8</i>)	67%	53
1984	Lerman ²⁰	<i>in vitro</i>	750	—	Single	90%	8
				—	Single	77%	24
				—	Single	68%	80
1990	Beems & van Best ²¹	<i>in vitro</i>	700	— [‡]	Average (8)	96% SD \leq 9%	61 [22–87]
1994	van den Berg & Tan ²²	<i>in vivo</i>	700	10^1 (total)*	Average (10)	94%	51 [14–75]
			700	10^{-4} (direct) [†]	Average (10)	89%	51 [14–75]
2010	Peyrot <i>et al.</i> ²³	<i>in vitro</i>	840	10^{-7} (direct)	Single <i>desvollen cornea</i>	67%	—
2013	Crotti <i>et al.</i> ²⁴	<i>in vitro</i>	840	10^{-7} (direct)	Single <i>mildly edematous cornea</i>	48%	—
2021	Present study	<i>in vivo</i>	840	~ 0	Average (83)	51% [§] IDR: [22–83]%	31 [22–50]
					Average (30)	73% [§] IDR: [34–84]%	32 [24–39]

* Solid angle measured for an integrating sphere with an acceptance angle close to 180° ($\Omega = 2\pi[1-\cos(170/2)] = 5.7 \text{ sr} \approx 10^1 \text{ sr}$).

[†] Solid angle measured for an acceptance angle of 1° ($\Omega = 2\pi[1-\cos(1/2)] \approx 10^{-4} \text{ sr}$).

[‡] The acceptance angle was not specified. They used a 2.7 mm wide square photodiode implanted in the anterior chamber (if the distance between the front of this photodiode and the centre of the cornea was 1.5 mm, the acceptance angle and the solid angle were around 80 degrees and 10^0 sr , respectively).

[§] Median coherent transmittance of the corneal stroma (the stromal ROI is defined in the present article). IDR stands for interdecile range, i.e. the range between the 10th percentile and the 90th percentile.

^{||} This reduced sample ($n=30$ corneas) corresponds to OCT images with no saturation artifact.

Figure III.7 – Comparaison des mesures de transmittance cornéenne précédemment rapportées dans la littérature [Boettner and Wolter, 1962, Lerman, 1984, Beems and Van Best, 1990, van den Berg and Tan, 1994, Peyrot *et al.*, 2010, Crotti *et al.*, 2013]. La longueur d'onde considérée est 840 nm ou celle la plus proche disponible. Les écarts types des valeurs moyennes de transmittance sont indiqués lorsqu'ils ont été rapportés.

On constate par ailleurs **une importante dispersion des mesures de transmittance stromale** (écart interdécile : 34 – 84%). Il est regrettable que la plupart des études mentionnées dans la Figure III.7 ne mentionnent pas les écarts-types de leurs mesures, à titre de comparaison. Quoiqu'il en soit, la comparaison avec quelques mesures réalisées sur des cornées pathologiques (voir Figure III.6) semble indiquer que le seuil de $T_{coh(stroma)}$ entre les cornées normales et pathologiques est de l'ordre du pourcent : la dispersion des valeurs de transmittance pour les cornées normales, au-dessus de ce seuil, serait donc simplement le reflet de la variabilité biologique intrinsèque aux cornées humaines *in vivo*

en termes de transmission d'une lumière cohérente. Une étude sur environ 600 patient-es par densitométrie Scheimpflug a également rapporté une variabilité importante de la rétrodiffusion cornéenne dans des cornées cliniquement normales [Cankaya et al., 2018].

Corrélation avec les variables cliniques

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre l'âge et l'épaisseur cornéenne centrale dans l'échantillon de $n = 83$ cornées normales, qui est un groupe relativement jeune (de 22 à 50 ans, moyenne à 31 ans) du fait du critère d'inclusion : en effet, l'inscription pour une chirurgie réfractive concerne plutôt des sujets jeunes. Cette absence de corrélation entre l'âge et la pachymétrie centrale a déjà été rapportée pour des sujets sains de moins de 50 ans [Rüfer et al., 2007]. Dans l'échantillon restreint de $n = 30$ cornées, nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre l'âge et la transmittance stromale cohérente, mesurée ici à une longueur d'onde de 840 nm, ce qui est en accord avec d'autres mesures effectuées sur l'épaisseur totale de la cornée [Boettner and Wolter, 1962, Lerman, 1984, Beems and Van Best, 1990, van den Berg and Tan, 1994] (on peut noter qu'une dépendance à l'âge avait été soulevée dans [Lerman, 1984] pour être ensuite réfutée dans [van den Berg and Tan, 1994]). L'absence de corrélation entre l'âge et la biréfringence cornéenne a également été rapportée (la biréfringence étant, comme la transparence, liée à la structure cornéenne) [Irsch and Shah, 2012].

Il serait intéressant d'élargir le groupe contrôle à des sujets sains plus âgés que 50 ans, afin d'étudier l'impact de l'âge sur la transparence cornéenne dans le proche infrarouge. Des modifications structurelles de la cornée ont en effet été rapportées à partir de cet âge-là [Rüfer et al., 2007].

Enfin, nous avons constaté que **l'individu est un facteur explicatif** des variations de pachymétrie et de transparence cornéenne. En effet, deux cornées saines de la même personne ont certainement la même épaisseur cornéenne centrale (à 99% de certitude) et ont 55% de chances supplémentaires d'avoir la même transmittance stromale que deux cornées prises au hasard ($CI_{95} = 30 - 73\%$). Cette convergence des mesures pour un même individu est un indicateur de fiabilité de la méthode. La variance résiduelle dans la mesure de $T_{coh(stroma)}$ peut s'expliquer par des variations intra-individuelles, liées à l'histoire médicale unique de chaque oeil, ainsi que par l'incertitude liée aux mesures uniques. Il n'existe pas de tendance liée à la latéralité (oeil droit/oeil gauche), comme cela a été rapporté pour la pachymétrie centrale [Rüfer et al., 2007] et la biréfringence cornéenne [Irsch and Shah, 2012].

Apport clinique de la méthode

Si l'observation subjective et qualitative de référence par lampe à fente permet effectivement de distinguer les cornées présentant des hétérogénéités pathologiques ($B_r \gg 1$) des cornées homogènes, elle est moins adaptée pour **distinguer les cornées légèrement diffusantes** ($\ell_s < \text{épaisseur cornéenne}$) **des cornées transparentes** ($\ell_s \gg \text{épaisseur cornéenne}$). C'est ce que notre méthode propose de quantifier (voir l'illustration des 4 cas cliniques présentés en Figure III.6, qui illustre le lien entre images cliniques et quantificateurs de transparence). Certaines valeurs de transmittance stromale relativement basses obtenues pour des cornées étiquetées « cliniquement normales » soulèvent la question de l'impact de l'atténuation stromale sur les attributs psychophysiques de la vision hu-

maine, notamment **l'acuité visuelle**. Les sujets sains pour lesquels sont mesurées des transmittances stromales entre 13 et 30% (par exemple en Figure III.6.B) ont en effet une acuité visuelle corrigée optimale (10/10 ou 0,0 logMAR). La comparaison avec une base de données équivalente pour les cornées pathologiques permettrait de définir où se situent les seuils de diffusion associés aux différents stades de pathologies induisant une augmentation de la diffusion lumineuse dans le stroma cornéen.

Chapitre III.1 : Résumé des principaux résultats

- ✓ Nous avons délimité les conditions d'application de notre méthode d'évaluation de la transparence cornéenne à partir d'images SD-OCT disponibles sur des dispositifs ophtalmiques standards. Les images doivent avoir un rapport signal-à-bruit suffisant, sans artefact de saturation centrale ; l'analyse doit exclure les contributions de la couche de Bowman et de la membrane de Descemet.
- ✓ La répétabilité des mesures effectuée à partir d'images dédiées à la visualisation en coupe *in vivo* des cornées du dispositif RTVue XR-Avanti de l'entreprise Optovue est excellente (modes 'Line' et 'Cross'). Les images acquises avec les modes dédiés à la cartographie d'épaisseur ('Pachy' et 'PachyWide') ne doivent en revanche pas être utilisés dans un but d'analyse quantitative.
- ✓ Dans le groupe contrôle sans artefact de saturation centrale ($n = 30$ d'âge 26–39 ans), les cornées sont homogènes avec un rapport de Birge $B_r < 5,3$. La valeur médiane de la transmittance stromale cohérente $T_{coh(stroma)}$ est 73%, avec un écart interdécile 34 – 84% pour une épaisseur cornéenne centrale 430 – 600 μm . Ces mesures se basent sur le libre parcours moyen de diffusion ℓ_s mesuré dans le stroma cornéen, de valeur médiane 1250 μm et d'écart interdécile 400 – 2500 μm .
- ✓ Moyenner plusieurs images cliniques successives permettrait d'améliorer la précision de notre méthode, en passant de $\pm 9\%$ (respectivement $\pm 18\%$) pour une mesure unique de $T_{coh(stroma)}$ à $\pm 3\%$ pour la moyenne de 5 mesures dans le mode d'acquisition 'Line' (resp. 'Cross').
- ✓ Nous n'observons pas de corrélation entre la transmittance du stroma et l'épaisseur cornéenne ou l'âge des patient·es dans le groupe contrôle, constitué de sujets jeunes.

2 Mesures sur cornées pathologiques : dystrophie de Fuchs

Cette partie a fait l'objet de la thèse de médecine en ophtalmologie d'Hugo Lama sous la supervision du professeur Vincent Borderie à l'hôpital des Quinze-Vingts. La thèse a été présentée et soutenue à l'hôpital Cochin à Paris le 15 octobre 2021 [Lama, 2021]. Faustine Dumont, étudiante en orthoptie à Sorbonne Université en L2 puis L3 et en stage dans le service en 2020 et 2021, a également contribué à l'export des images cliniques incluses dans cette étude.

La transparence du stroma cornéen peut être quantifiée par une unique valeur de libre parcours moyen de diffusion si le stroma est homogène : c'est l'hypothèse de notre méthode d'évaluation de la transparence du stroma cornéen. Nous avons donc ciblé l'étude d'une pathologie, la dystrophie de Fuchs (présentée au Chapitre 1 en partie 4.1), dont les symptômes et la procédure thérapeutique n'induisent pas l'apparition de fortes hétérogénéités locales dans le stroma. Nous comparerons les résultats obtenus pour le groupe Fuchs avec ceux du groupe contrôle détaillé dans la partie précédente.

2.1 Évaluation clinique de la dystrophie de Fuchs

Les moyens actuels d'évaluation *in vivo* de la dystrophie de Fuchs sont :

- ◇ l'observation subjective de la mosaïque endothéliale par lampe à fente [Ong Tone and Jurkunas, 2019], pouvant être objectivée par le comptage automatisé de cellules endothéliales sur des photographies en rétro-illumination [Soh et al., 2021] ;
- ◇ la microscopie confocale, examen techniquement plus complexe qui nécessite un contact avec l'œil des patient-es. Elle bénéficie d'un meilleur contraste d'imagerie que la lampe à fente dans toutes les couches cornéennes, ce qui permet l'observation d'indicateurs précoces de la pathologie, comme une diminution de la densité des nerfs sous-épithéliaux ou la présence de fibroblastes avant l'apparition d'une fibrose avérée [Patel and McLaren, 2013, Aggarwal et al., 2018] ;
- ◇ la topographie par caméra Scheimpflug qui met en évidence des aberrations de haut degré en cas d'œdème cornéen [Wacker et al., 2015]. Le niveau de gris moyen de ces images, appelé densitométrie cornéenne, permet d'estimer l'intensité de la rétrodiffusion cornéenne [McLaren et al., 2016, Wertheimer et al., 2020]
- ◇ la tomographie par cohérence optique. Les images en coupe renseignent sur l'épaisseur et la topographie des couches cornéennes. Des développements sont en cours pour adapter l'OCT plein champ (FF-OCT) à la caractérisation de la mosaïque endothéliale avec un grand champ de vue [Mazlin et al., 2018].

La sévérité de la dystrophie de Fuchs est évaluée sur l'échelle de Krachmer qui décrit les différents stades de la pathologie sur la base d'une observation à la lampe à fente des *guttae* endothéliales [Krachmer, 1978, Lama, 2021] :

- ◇ Stade 0 (négatif) : entre 0 et 12 gouttes centrales non confluentes
- ◇ Stade 1 : plus de 12 gouttes centrales non confluentes
- ◇ Stade 2 : gouttes centrales confluentes sur 1 à 2 mm
- ◇ Stade 3 : gouttes centrales confluentes sur 2 à 5 mm

- ◇ Stade 4 : gouttes centrales confluentes sur plus de 5 mm
- ◇ Stade 5 (ou 4+) : gouttes centrales confluentes sur plus de 5 mm associées à un œdème stromal ou épithélial.

Œdème, fibrose et signal OCT

Par la perte de l'ordre local de la matrice de collagène et l'infiltration d'eau dans la matrice extracellulaire (qui décuple les sauts locaux d'indice optique et crée des lacs fortement diffusants), l'œdème cornéen s'accompagne d'une augmentation de la rétrodiffusion lumineuse dans le tissu stromal [Meek et al., 2003b].

Dans les stades avancés de la pathologie, la dystrophie de Fuchs se caractérise par une fibrose sous-épithéliale, traduite en OCT par une zone fortement hyperréfléctive dans le stroma antérieur. La Figure III.8 illustre cette caractéristique morphologique marquée, en comparaison avec une cornée normale.

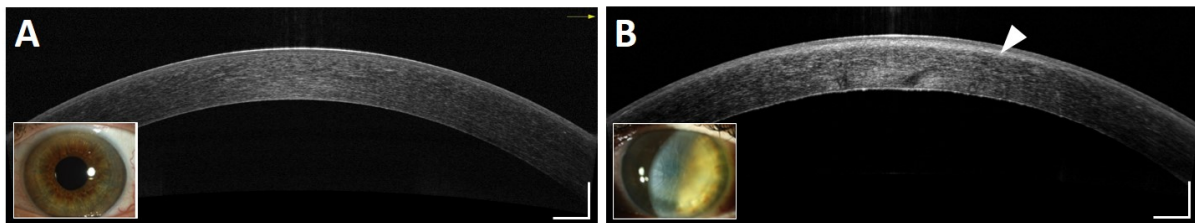


Figure III.8 – *Comparaison d'images SD-OCT d'une cornée normale (A) et d'une cornée avec dystrophie de Fuchs à un stade avancé (B). La zone de fibrose sous-épithéliale est indiquée par la flèche blanche. Les images ont été acquises avec le dispositif SD-OCT clinique RTVue-XR Avanti d'Optovue. Photographies macro reproduites d'après [Van den Bogerd et al., 2018]. Barres d'échelle : 500 μ m.*

2.2 Suivi post-greffe : matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant des patient-es opéré-es par greffe endothéliale, dite DMEK, pour une dystrophie de Fuchs entre janvier 2019 et février 2020. Les greffes ont été réalisées au CHNO des Quinze-Vints par un même opérateur. Les dossiers médicaux des patient-es devaient présenter au moins une image OCT pré-opératoire et deux images OCT post-opératoires avec un suivi minimal de 6 mois afin d'être inclus dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient la présence d'autres pathologies oculaires susceptibles d'entraîner une baisse de l'acuité visuelle, l'interruption du suivi pendant plus de 6 mois et les antécédents chirurgicaux de greffe sur l'œil opéré. La réalisation d'une chirurgie combinée DMEK et cataracte (par phacoémulsification) n'est pas un critère d'exclusion.

Les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe) ainsi que les antécédents des patient-es ont été recueillis (antécédents de chirurgie de la cataracte, nécessité de rebullage post-greffe ou rejet du greffon). À chaque visite ont également été recueillies l'acuité visuelle, la pachymétrie centrale, l'existence ou non de signe de rejet. L'âge moyen du groupe étudié est 72 ans (écart-type 7 ans).

Le groupe contrôle utilisé est celui ayant été constitué pour l'élaboration d'une base de données normative relative à notre approche de quantification de la transparence cornéenne, décrite en partie 1.1.

Les images OCT en coupe ont été réalisées avec le dispositif SD-OCT RTVue-XR Avanti d'Optovue (voir spécifications techniques en Annexe C). Étant données les conclusions tirées de l'étude sur les cornées normales, seules des images OCT issues des modes de visualisation en coupe de cornées ont été analysées (modes 'Line' et 'Cross'), afin de garantir l'homogénéité de qualité des données d'entrée et la répétabilité des paramètres calculés. Ces images ont été prétraitées puis analysées via les algorithmes décrits au Chapitre 2, respectivement en parties 4 et 5, dont le diagramme de flux présenté en Figure II.24 synthétise la chaîne de traitement.

Les paramètres d'entrée de l'algorithme de prétraitement des images cliniques pour le groupe contrôle sont les suivants :

- champ de vue latéral : 6 mm
- marge post-couche de Bowman (limite antérieure du stroma analysé) : 90 μm
- marge pré-membrane de Descemet (limite postérieure du stroma analysé) : 30 μm

Le choix d'une marge d'analyse antérieure de 90 μm pour le groupe pathologique (contre 50 μm pour le groupe contrôle) a été motivé par l'impact non négligeable de la fibrose sous-épithéliale sur le signal OCT dans cette zone : l'augmentation importante de la rétro-diffusion stromale du fait des modifications structurelles due à la fibrose est incompatible avec l'hypothèse d'un stroma homogène pour l'analyse. Nous avons donc élargi la marge d'analyse côté stroma antérieur afin de stabiliser la répétabilité de la méthode en excluant la contribution hétérogène de la fibrose sous-épithéliale en début de région d'intérêt. Les analyses ont été réitérées pour le groupe contrôle avec ces marges-là.

2.3 Résultats numériques

Le risque alpha pour les tests statistiques est fixé à $\alpha = 0.05$, soit une exigence de certitude à 95% sur les résultats. Lorsque les données sont normalement distribuées, la moyenne est fournie avec son incertitude égale à $1.96 \times \text{SEM} = 1.96 \times \text{SD} / \sqrt{n}$ avec SEM l'erreur standard, SD l'écart-type et n la taille de l'échantillon. Les comparaisons multiples sont réalisées par le test post-hoc de Tukey.

Le Tableau III.1 présente les résultats obtenus pour le groupe contrôle et le groupe Fuchs. Les résultats complets sont synthétisés en Figure D.4 page 139.

Évolution des variables cliniques

L'acuité visuelle et la pachymétrie centrale évoluent comme attendu après greffe (voir Figure III.9). **L'acuité visuelle**², égale en pré-opératoire à 0,50 logMAR en moyenne (SD 0,20 logMAR), est significativement améliorée dès le premier mois post-opératoire

2. La MAVC, ou meilleure acuité visuelle corrigée, se mesure en logMAR et quantifie la puissance de résolution de l'oeil via la mesure du plus petit angle résolu (*minimum angle of resolution*, MAR). Plus la mesure en logMAR tend vers 0 meilleure est l'acuité visuelle, contrairement à l'acuité visuelle décimale : une acuité de 1/10 correspond à 1,0 logMAR tandis qu'une acuité de 5/10 correspond à 0,3 logMAR et de 10/10 à 0,0 logMAR.

	groupe contrôle	groupe Fuchs
temps (n)	- (30)	pré-op (24)
acuité visuelle (logMAR)	0,0 / 0,0 [0,0 – 0,0]	0,5 / 0,5 [0,3 – 0,6]
pachymétrie	550 μm / 540 μm [510 – 580 μm]	610 μm / 620 μm [570 – 680 μm]
B_r	2,8 / 2,9 [1,9 – 4,0]	5,3 / 5,2 [3,0 – 7,4]
ℓ_s	1250 μm / 1340 μm [400 – 2500 μm]	450 μm / 610 μm [240 – 1250 μm]
$T_{coh(stroma)}$	73% / 65% [34 – 84%]	40% / 40% [16 – 69%]

Table III.1 – Synthèse des résultats obtenus pour le groupe contrôle et le groupe Fuchs avant greffe endothéliale. Le format des résultats est « médiane / moyenne » puis [écart interdécile]. Les résultats concernent uniquement les images OCT sans artefact de saturation centrale.

(0,20 logMAR en moyenne ; SD 0,10) puis se stabilise autour de 0,05 logMAR (SD 0,07) à partir du sixième mois post-greffe. D'autre part, **l'œdème cornéen se résorbe** significativement dès le premier mois post-opératoire : la pachymétrie centrale n'est alors plus significativement différente du groupe contrôle. La pachymétrie centrale diminue significativement entre la situation pré-opératoire (620 \pm 20 μm en moyenne ; SD 50 μm) et le premier mois post-greffe (550 \pm 20 μm en moyenne ; SD 50 μm) puis atteint un palier bas à partir du troisième mois post-opératoire autour de 520 \pm 20 μm (SD 30 μm).

Qualité des images cliniques

Le rapport signal-à-bruit de toutes les images cliniques collectées pour le groupe Fuchs, en mode d'acquisition 'Line' ou 'Cross', est similaire à celui du groupe contrôle. $\text{SNR}_{\text{image}}$ est en moyenne égal à 21,2 \pm 0,3 dB (SD 1,6 dB) contre 19,1 \pm 0,3 dB (SD 1,4 dB) en moyenne pour le groupe contrôle.

Le rapport signal-à-bruit des profils d'intensité en profondeur est également équivalent à celui du groupe contrôle et suffisant pour l'analyse ultérieure de toutes les cornées incluses dans l'étude. En moyenne, $\text{SNR}_{\text{profil}}$ est égal à 21,4 \pm 0,2 dB (1,4 dB) dans le groupe Fuchs contre 19,7 \pm 0,2 dB (SD 1,0 dB) en moyenne pour le groupe contrôle.

Évolution des quantificateurs de transparence

La Figure III.10.A montre l'évolution post-opératoire du **rapport de Birge** (B_r) par rapport au groupe contrôle, c'est-à-dire l'évolution de l'homogénéité du stroma calculée à partir du profil d'intensité OCT moyenne en profondeur. En pré-opératoire, le rapport

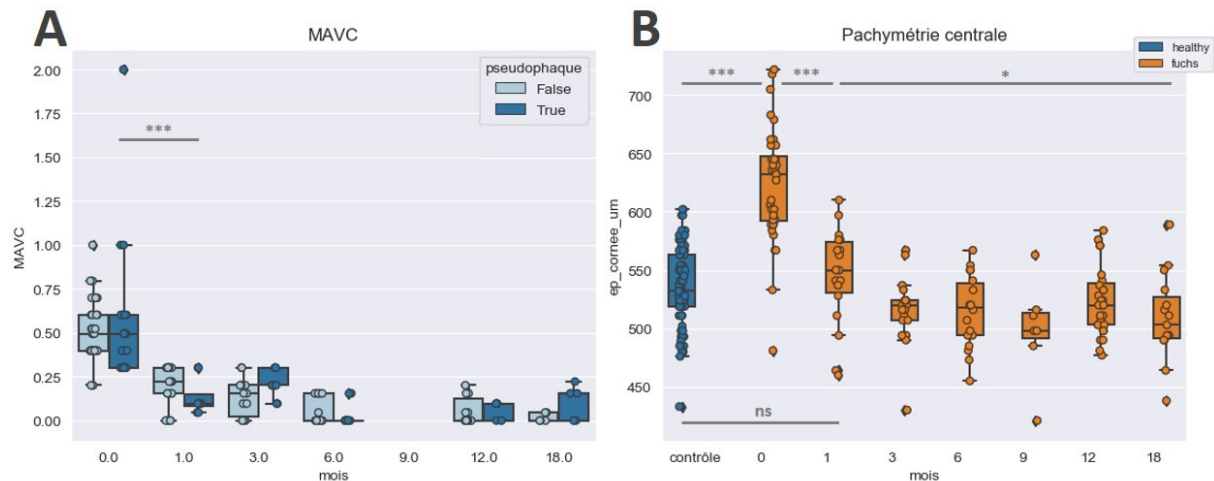


Figure III.9 – Évolution de l'acuité visuelle (A) et de la pachymétrie cornéenne (B) après greffe DMEK. Le mois 0 correspond à la mesure pré-opératoire. Les résultats de tests de Tukey pour les comparaisons multiples sont indiqués au-dessus/dessous des diagrammes : seuls les résultats significatifs sont indiqués (* signifie $p < 0,05$; ** signifie $p < 0,01$; *** signifie $p < 0,001$).

de Birge (médiane à 4,9 ; IDR : 3,1 – 9,5) est significativement supérieur à celui du groupe contrôle (médiane à 2,9 ; IDR : 1,9 – 5,1) ; cela reste le cas jusqu'au 18^{ème} mois post-opératoire (médiane à 3,7 ; IDR : 2,5 – 7,5) où la différence n'est plus significative entre les groupes. On peut noter quelques valeurs de B_r très supérieures à la distribution (*outliers*) en pré-opératoire : cela montre l'hétérogénéité relative de quelques unes des cornées imagées.

En ce qui concerne la **transmittance stromale cohérente**, elle est significativement différente entre le groupe contrôle et le groupe Fuchs avant la greffe. La Figure III.10.B présente son évolution post-opératoire, uniquement pour les images cornéennes n'ayant pas d'artefact de saturation centrale (choix motivé par les biais relevés en partie 1.3.3 et illustrés en Figure III.4). Les résultats indiqués pour le groupe contrôle sur la Figure III.10.B ont été recalculés pour une marge d'analyse 90 μm (valeur médiane à 52%, minimum à 11%, maximum à 90% et écart interdécile IDR : 22 – 78% ; il n'y a pas de différence significative entre ces résultats avec une marge d'analyse post-Bowman de 50 μm ou de 90 μm).

Après greffe, on constate une **augmentation globale mais non significative de la transmittance stromale cohérente**. En effet, ses valeurs moyennes [écart-type] sont successivement égales à $40 \pm 8\%$ [21%] en pré-opératoire, $45 \pm 15\%$ [27%] à M1, $55 \pm 18\%$ [32%] à M3, $50 \pm 17\%$ [30%] à M6, $45 \pm 12\%$ [24%] à M12 et $58 \pm 14\%$ [SD 24%] à M18.

Corrélation avec les variables cliniques

Dans le groupe Fuchs, nous n'observons pas de corrélation entre l'acuité visuelle (MAVC) et la transmittance stromale cohérente, ni entre la pachymétrie centrale et la transmittance stromale cohérente (test non paramétrique de Spearman ; $p > 0,05$).

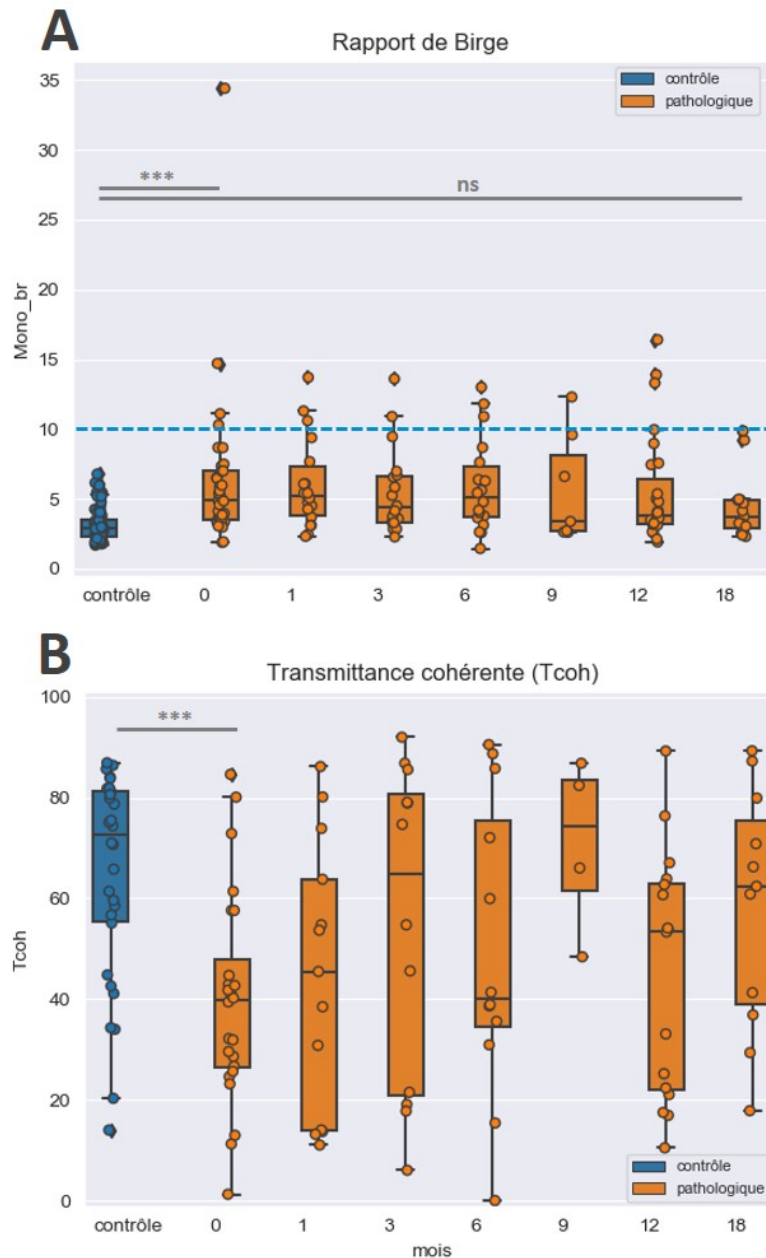


Figure III.10 – Évolution post-opératoire par rapport au groupe contrôle du rapport de Birge (A) et de la fraction de lumière cohérente transmise par le stroma cornéen (B) dans le groupe suivi pour la dystrophie de Fuchs. (A) La ligne horizontale bleue représente le seuil empirique de distinction entre les cornées homogènes ($B_r < \text{seuil}$) et moins homogènes ($B_r > \text{seuil}$). (B) Seules les images sans artefact de saturation centrale ont été intégrées à ce graphe, pour les deux groupes.

2.4 Conclusion et discussion

Cette étude est, à notre connaissance, la première rapportant l'évolution de la transparence cornéenne (stromale) mesurée de manière objective par l'analyse d'images SD-OCT dans le cadre du suivi post-greffe endothéliale (DMEK) pour une dystrophie de Fuchs.

Variabes cliniques et quantificateurs de transparence cornéenne

Dans le zone analysée des cornées atteintes de dystrophie de Fuchs, hors fibrose, le stroma des cornées pathologiques est globalement homogène. Les valeurs du rapport de Birge (B_r) obtenues avant et après greffe endothéliale restent toujours inférieures au seuil empirique fixé pour les cornées homogènes ($B_r = 10$) et très inférieures aux valeurs obtenues pour des cornées hétérogènes telles que celle présentée en Figure III.6.D ($B_r = 125 \pm 3$). Cependant, les valeurs calculées pour le rapport de Birge (B_r) restent significativement plus élevées dans le groupe Fuchs que dans le groupe contrôle durant toute la première année post-opératoire : l'homogénéité totale du stroma cornéen ne se rétablit donc que lentement après la greffe, ce qui est cohérent avec l'observation par microscopie confocale du lent remodelage cornéen après DMEK [Kobayashi et al., 2013].

L'hétérogénéité résiduelle du stroma cornéen fait écho aux aberrations de haut degré persistantes rapportées dans de précédentes études [Wacker et al., 2015, Rudolph et al., 2012, Satue et al., 2018]. Cela expliquerait les variations de l'acuité visuelle observées dans le groupe Fuchs : l'acuité visuelle connaît une amélioration significative dès le premier mois post-opératoire, comme rapporté dans la littérature [Droutsas et al., 2010, Deng et al., 2018], mais ne retrouve jamais le niveau du groupe contrôle lors des 18 mois de suivi alors que l'œdème cornéen s'est totalement résorbé (la pachymétrie est similaire au groupe contrôle dès le premier mois post-opératoire, puis stabilisée à un palier bas à 520 ± 20 μm à partir du troisième mois). Le lent remodelage du stroma après une dystrophie de Fuchs traitée par greffe endothéliale induirait donc des aberrations persistantes de haut degré qui ne permettent pas une récupération totale de l'acuité visuelle des patient-es. Les aberrations persistantes de haut degré peuvent éventuellement être traitées *a posteriori* au laser si elles sont clairement identifiées par aberrométrie.

En ce qui concerne la transmittance stromale cohérente, nous obtenons bien une différence significative entre le groupe contrôle et le groupe pathologique avant la greffe. Cette différence n'est plus significative dès le premier mois post-opératoire et on peut noter une amélioration graduelle de $T_{coh(stroma)}$ sur la durée du suivi. Nous n'observons pas de corrélation entre le rétablissement de la transmittance stromale et l'acuité visuelle : l'hypothèse de la persistance d'aberrations de haut degré pourrait expliquer ce constat.

Les valeurs de transmittance stromale assez élevées dans le groupe Fuchs posent cependant question, notamment au regard de la Figure III.6.C qui présente une cornée pathologique avec dystrophie de Fuchs pour laquelle une marge antérieure de 50 μm a été appliquée (contre 90 μm dans l'étude présentée) : la contribution de la fibrose sous-épithéliale est très nette dans le profil d'atténuation en profondeur et se répercute fortement sur les quantificateurs de transparence, avec une transmittance stromale égale à $0,1\%$. Un paramètre-clé de cette approche est donc le choix de la marge antérieure pour l'analyse du stroma, qui a un très fort impact sur les données extraites du profil d'atténuation en profondeur.

Segmentation en profondeur

La marge antérieure de 90 μm après la membrane de Bowman, choisie pour délimiter pour la zone d'intérêt d'analyse, a pour but premier d'assurer la répétabilité des mesures extraites des images SD-OCT cliniques. En effet, l'ajustement mono-exponentiel du profil d'intensité OCT moyenne en profondeur est très sensible à de fortes variations d'intensité en début de courbe : la contribution inhomogène d'une fibrose peut donc avoir un impact

majeur sur les résultats de l'analyse. En choisissant une marge de 90 μm , nous surestimons la valeur de transmittance en la mesurant uniquement dans une zone stromale effectivement homogène, alors qu'une atténuation importante de l'onde incidente a lieu dans les quelques dizaines de micromètres qui la précèdent. Cette contribution du stroma antérieur (symptomatique de la pathologie en raison d'un voile, ou *haze*, post-opératoire persistant [van Dijk et al., 2014]) est confirmée par les mesures de densitométrie cornéenne par caméra Scheimpflug [Ní Dhubhghaill et al., 2014]. La prise en compte de la fibrose sous-épithéliale fait l'objet du chapitre suivant.

Représentativité de l'échantillon

Afin d'établir un panorama plus représentatif de la variation des paramètres de transparence cornéenne après greffe, il faudrait un échantillon mieux résolu temporellement et plus complet (plusieurs dossiers de suivi étaient incomplets en termes d'images OCT). Nous n'avons par ailleurs pas pu intégrer l'étude de rejets de greffe, faute de données suffisantes. Il faudrait pour cela réaliser une étude prospective, ce qui implique d'importants moyens temporels et humains.

Chapitre III.2 : Résumé des principaux résultats

- ✓ L'application de notre méthode à un groupe de patient-es suivi pour une greffe endothéliale après dystrophie de Fuchs ($n = 31$) montre que nos quantificateurs de transparence permettent de distinguer significativement un groupe de cornées saines (groupe contrôle du Chapitre III.1) d'un groupe de cornées atteintes d'une dystrophie de Fuchs.
- ✓ La transmittance stromale et la pachymétrie centrale des cornées du groupe Fuchs retrouvent un niveau similaire au groupe contrôle dès le premier mois post-greffe, tandis que l'homogénéité normale du stroma cornéen n'est rétablie qu'après 18 mois et que l'acuité visuelle reste supérieure au groupe contrôle au terme du suivi, probablement du fait d'aberrations de haut degré persistantes.
- ✓ Nous n'observons pas de corrélation entre la transmittance du stroma et l'âge des patient-es, l'acuité visuelle et l'épaisseur cornéenne dans le groupe suivi pour une dystrophie de Fuchs traitée par greffe endothéliale.

Chapitre IV

Classification d'images de cornées saines et pathologiques



Sommaire

1	Évaluation clinique du <i>haze</i> cornéen	92
2	Matériel et méthodes	93
2.1	Paramètres morphologiques de fibrose sous-épithéliale	93
2.2	Bases de données	95
2.3	Apprentissage à partir de la dystrophie de Fuchs	96
3	Répétabilité	97
4	Résultats	98
5	Conclusion et discussion	99

Une approche quantitative de mesure de l'atténuation du signal SD-OCT dans la cornée humaine nous a permis de séparer significativement un groupe de cornées saines de cornées pathologiques avec une dystrophie de Fuchs. Cette comparaison s'est cependant focalisée sur une zone restreinte du stroma cornéen, limitée par son homogénéité; l'information relative à la fibrose sous-épithéliale, symptomatique des stades avancés de la dystrophie de Fuchs, n'a pas été exploitée. Ce symptôme d'hyperréflexivité sous-épithéliale est partagé avec une autre pathologie, le haze cornéen, réaction inflammatoire faisant parfois suite à un type d'opération de chirurgie réfractive de la cornée. Les praticien·nes ne disposent pas d'un outil objectif et fiable pour son évaluation et rencontrent par conséquent des difficultés de diagnostic du haze, notamment dans les cas transitoires.

Dans ce chapitre, nous présentons une approche de classification automatique des cornées saines et pathologiques basée sur la caractérisation morphologique de la zone de fibrose sous-épithéliale visible en OCT clinique. Après explicitation des quantificateurs de fibrose, nous décrirons l'entraînement d'un modèle d'intelligence artificielle pour la classification d'images cliniques sur la base de la dystrophie de Fuchs puis son extension au diagnostic du haze cornéen. Nous détaillerons comment cette approche permet de fournir aux praticien·nes un outil d'aide au diagnostic mesurable et interprétable.

Les travaux présentés dans ce chapitre ont été menés collaborativement dans le cadre du projet de Master 2 en bio-informatique de Corentin Soubeiran (École polytechnique-ENSTA), co-encadré au LOB en 2022 par Anatole Chessel (maître de conférence à l'École polytechnique spécialiste en bioinformatique), Karsten Plamann et moi-même. La sélection des patient·es a été effectuée par le docteur junior Benjamin Memmi au CHNO des Quinze-Vingts, dans le service du Professeur Borderie, avec qui nous avons régulièrement interagi à propos des cas cliniques ambigus.

1 Évaluation clinique du haze cornéen

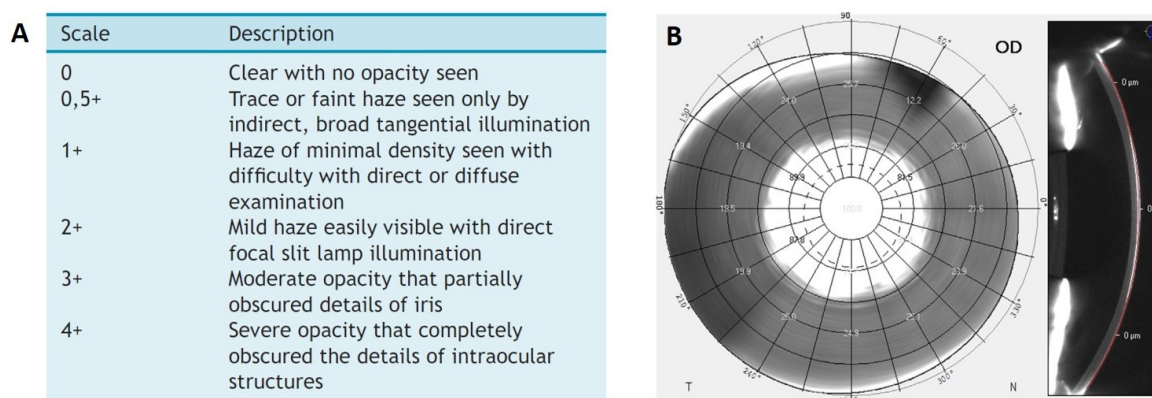


Figure IV.1 – Moyens cliniques d'évaluation du haze cornéen. (A) Échelle arbitraire de notation du degré de haze à partir d'une observation à la lampe à fente, tirée de [Fantes et al., 1990]. (B) Carte de densitométrie cornéenne (à gauche) basée sur des photographies Scheimpflug acquises au Pentacam® (à droite). Figure adaptée de [Charpentier et al., 2021].

Les moyens actuels d'évaluation du haze cornéen sont des échelles de notation arbitraires (dont un exemple est donné en Figure IV.1.A) et la mesure de densitométrie

cornéenne : il s'agit du niveau de gris moyen de photographies acquises par caméra rotative Scheimpflug, caractérisant de façon objective la diffusion cornéenne mais sans extraire des paramètres physiques liés aux propriétés du tissu [Ní Dhubhghaill et al., 2014] (voir Figure IV.1.B).

2 Matériel et méthodes

Le choix d'une approche simple par classification automatique est motivé par la volonté d'interprétabilité de nos paramètres par les médecins : ils et elles sont plus à même d'intégrer de tels paramètres à leur pratique clinique s'ils-elles ne perçoivent pas d'aspect « boîte noire » dans le traitement des données.

2.1 Paramètres morphologiques de fibrose sous-épithéliale

La fibrose sous-épithéliale du *haze* cornéen, caractérisée par une augmentation de la diffusion lumineuse due aux myofibroblastes matures et aux interstices entre les fibrilles de collagène de type III, se manifeste sur les images OCT cliniques par une zone hyperréfléctive dans le stroma antérieur (voir Figure IV.2). Les ophtalmologues soulignent que cette zone de fibrose fausse les algorithmes de segmentation automatique des couches cornéennes intégrés aux dispositifs cliniques, ce qui fournit un indice indirect quant à la présence d'un *haze* cornéen : la zone hyperréfléctive entraîne une surestimation de l'épaisseur de la couche épithéliale lors de la détection automatique, que les algorithmes de cartographie d'épaisseur cornéenne interprètent comme une hyperplasie épithéliale [Boderie and Georgeon, 2020a].

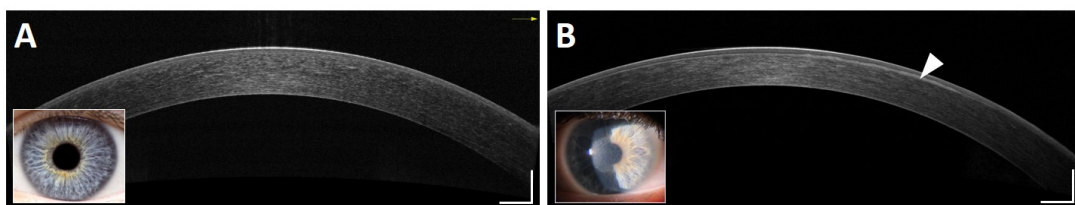


Figure IV.2 – *Comparaison d'images SD-OCT d'une cornée normale (A) et d'une cornée avec un haze avancé (B). La zone de fibrose sous-épithéliale est indiquée par la flèche blanche. Les images ont été acquises avec le dispositif SD-OCT clinique RTVue-XR Avanti d'Optovue. Photographies macro reproduites d'après le site myloview.fr et de [Charpentier et al., 2021]. Barres d'échelle : 500 μm .*

Nous nous sommes basé-es sur l'existence de ces caractéristiques morphologiques marquées, déjà décrites qualitativement en termes de profil de réflectivité sur des images confocales [Møller-Pedersen et al., 2000], afin d'extraire des paramètres objectifs de caractérisation de la fibrose sous-épithéliale à partir d'images OCT. L'objectif est d'utiliser ces quantificateurs comme paramètres d'entrée pour établir un modèle de classification automatique des images cliniques. Une de nos préoccupations majeures a été de garantir l'interprétabilité de ces paramètres par les médecins.

Standardisation des images cliniques

Les images SD-OCT sont aplaties et standardisées suivant la chaîne de traitement décrite au Chapitre 2, en partie 4, et dans [Vilbert et al., 2021] : l'exposition est ajustée si nécessaire, l'artefact de saturation centrale est détecté et coupé, l'image de la cornée est numériquement aplatie et normalisée latéralement et l'artefact du stroma postérieur est compensé s'il est détecté par ACP. Les quantificateurs sont définis à partir du profil moyen d'intensité en profondeur du signal OCT cornéen extrait d'une zone d'intérêt latérale de 6 mm.

Définition des quantificateurs de fibrose sous-épithéliale

La caractérisation morphologique des fibroses sous-épithéliales repose sur l'identification des pics d'intérêt dans le profil moyen d'intensité en profondeur du signal OCT cornéen : entres autres, le premier pic correspond à l'interface air/film lacrymal et le deuxième à l'interface membrane basale épithéliale/couche de Bowman (voir Figure IV.3.A-B). C'est ce deuxième pic qui constitue notre signal d'intérêt car le laser excimer agit à partir de cette profondeur pour le remodelage du stroma cornéen, à environ 100 μm de profondeur dans la cornée ; c'est donc environ à cette profondeur que se développe la réaction cicatricielle qui donne éventuellement lieu à une inflammation voire à une fibrose se traduisant en OCT par l'élargissement en profondeur du pic d'intérêt.

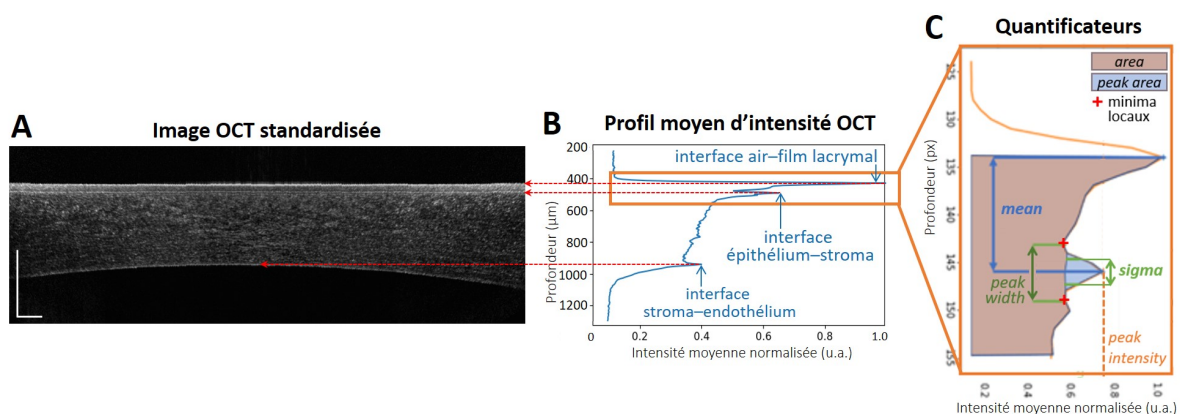


Figure IV.3 – *Extraction de quantificateurs morphologiques associés à l'interface épithélium/stroma à partir d'une image OCT de cornée normale.* (A) Image OCT standardisée d'une cornée normale, limitée aux 6 mm centraux (pour un champ de vue total de 8 mm lors de l'acquisition). (B) Profil d'intensité OCT moyenne en profondeur extrait de l'image standardisée. (C) Zoom sur les deux premiers pics d'intensité en profondeur et définition de quelques quantificateurs morphologiques du pic associé à l'interface entre la couche de Bowman et le stroma cornéen. Barres d'échelle : 500 μm .

Le pic d'intensité associé à l'interface entre la couche de Bowman et le stroma est identifié via les deux minima locaux autour du pic. Il est défini par sa localisation en profondeur et délimité par la distance entre la position axiale du pic et la localisation des deux minima locaux (voir Figure IV.3.C). Une interpolation est réalisée afin d'améliorer l'échantillonnage dans cette zone et une régression gaussienne est appliquée au profil d'intensité correspondant au pic. La régression gaussienne fournit quatre quantificateurs :

- ★ la position axiale de la moyenne « *mean* » : elle traduit la profondeur du pic relativement à la position de la surface de la cornée (μm) ;
- ★ l'écart-type « *sigma* » : il quantifie l'étalement du pic en profondeur (μm). Dans le cas d'une fibrose, il en caractérise donc l'étendue en profondeur ;
- ★ distance entre les deux minima locaux « *peak width* » : elle caractérise également l'étalement du pic en profondeur mais avant régression. Elle est donc plus sensible au bruit du signal OCT moyen ;
- ★ l'intensité du pic « *peak intensity* » : elle correspond à l'intensité maximale du second pic par rapport l'intensité maximale du premier pic. Elle caractérise donc l'intensité relative de la rétrodiffusion à l'interface épithélium/stroma par rapport à la réflexion à l'interface air/film lacrymal.

Deux paramètres quantifient la qualité de la régression gaussienne :

- ★ l'erreur quadratique moyenne « *MSE* » : elle caractérise l'écart entre la régression et les valeurs réelles du profil ;
- ★ la covariance entre le profil et la régression « *DataCov* » : elle quantifie l'écart conjoint entre les espérances du profil et de la gaussienne.

Ces deux derniers paramètres ont été défini suite à l'observation des images et notamment au constat que la gaussienne est parfois mal résolue pour les cornées pathologiques. Des valeurs élevées d'erreur quadratique ou une mauvaise covariance peuvent alerter sur la présence d'une pathologie.

Une régression exponentielle est ensuite réalisée entre le premier pic et l'endothélium afin de caractériser l'atténuation de l'intensité OCT lors de la propagation lumineuse dans le stroma. Deux quantificateurs supplémentaires correspondent aux variables d'ajustement de la fonction de régression $f(x) = \alpha \exp(-\beta x) + C$:

- ★ l'amplitude α ;
- ★ le taux de décroissance β .

Enfin, un dernier quantificateur caractérise le contraste optique. Il s'agit du ratio entre l'aire sous la courbe du profil d'intensité avec et sans le second pic, enlevé par ajustement linéaire entre les deux minima locaux de part et d'autre du pic :

- ★ ratio d'aires sous la courbe « *area ratio* » (voir Figure IV.3.C).

Le calcul de ces 9 quantificateurs est codé en Python avec une architecture de classe, qui permet le traitement rapide d'un grand nombre d'images sous forme d'objets et de leurs attributs. Les résultats de traitement pour toutes les images sont accessibles simultanément.

La séparation des distributions des quantificateurs pour un groupe de cornées saines (163 images OCT) et un groupe de cornées avec dystrophie de Fuchs (315 images OCT ; le critère d'inclusion est la sélection pour une greffe endothéliale, sans stade de pathologie précisé) est statistiquement significative pour 5 de ces quantificateurs : *sigma*, *mean*, *peak width*, *area ratio* et *MSE* (voir illustration Figure D.5 en Annexe D, page 143).

2.2 Bases de données

Notre objectif est la classification automatique des images OCT cliniques en deux catégories « images saines » et « images avec *haze* cornéen ». Du fait de la difficulté du

diagnostic clinique du *haze*, notamment dans les cas légers, il n'existe cependant pas assez d'images cliniques validées pour constituer une base de données d'entraînement suffisante. Nous avons donc adopté la stratégie suivante : **entraîner un modèle de classification sur une pathologie aux symptômes similaires et appliquer ce même modèle aux images avec *haze* cornéen**. La pathologie vers laquelle nous nous sommes orientés est la dystrophie de Fuchs, présentée au Chapitre 1 en partie 4.2. À un stade avancé, elle se caractérise notamment par une fibrose localisée dans le stroma antérieur ; les 9 quantificateurs morphologiques précédemment définis sont donc **a priori** adaptés pour décrire cette pathologie.

Les bases de données que nous avons exportées des dispositifs SD-OCT cliniques RTVue-XR Avanti pour alimenter cette approche de classification sont listées dans le Tableau IV.1.

Description de la base de données	Étiquette	Nombre de cornées imagées
Cornées normales	<i>healthy</i>	163
Cornées avec <i>haze</i>	<i>haze</i>	9 avec suivi temporel
Cornées avec dystrophie de Fuchs	<i>fuchs</i>	315
Répétabilité	<i>healthy</i>	10×5 répétitions
	<i>fuchs</i>	6×5 répétitions
Validation	<i>healthy</i>	12
	<i>haze</i>	6

Table IV.1 – *Bases de données utilisées pour l'approche de classification automatique des cornées saines et pathologiques. Les pathologies d'intérêt (le haze cornéen et la dystrophie de Fuchs) ont en commun le développement d'une fibrose sous-épithéliale dans leurs stades avancés.*

2.3 Apprentissage à partir de la dystrophie de Fuchs

Une première approche de « *one-class SVM* » (*Support Vector Machine*) [He et al., 2011], qui consiste à décrire très précisément une classe (ici la classe normale) afin d'y confronter ensuite des images normales ou pathologiques, s'est révélée insatisfaisante : les cornées pathologiques qui ont été confrontées à cette caractérisation ont été comparativement classées saines avec plus de 99% de chance. Nous avons donc séparé aléatoirement les bases de données des 163 cornées saines et 315 cornées avec dystrophie de Fuchs en deux ensembles pour entraîner des modèles de classification classiques : un ensemble d'entraînement, comprenant 80% des données, et un ensemble de test avec les 20% restants. Les paramètres d'entrée des modèles de classification sont les 9 quantificateurs morphologiques ; le paramètre de sortie est la **probabilité de classification saine** p prédite par le modèle, qui indique le **degré de confiance** accordé à la classification. On considèrera qu'une cornée est classée saine si $p > 50\%$ et pathologique si $p < 50\%$.

Le choix du modèle de classification a été évalué par validation croisée à 10 plis. Par l'entraînement itératif de différents modèles sur $9/10^e$ des données puis le test sur le dernier $1/10^e$, la validation croisée permet d'obtenir une idée de la précision des modèles dans le cas général, sans privilégier l'un des modèles en sur-apprentissage. Parmi les modèles de

classification testés, c'est la **forêt aléatoire** ou *Random Forest*¹ qui s'est avérée la plus performante avec 97,0% de précision. La classification est à la fois **spécifique** (taux de vrais positifs à 96,8% avec 34/35 images correctement classées) **et sensible** (taux de vrais négatifs à 97,1% avec 30/31 images correctement classées). Les cas ambigus que constituent les deux images mal classifiées seront abordés dans la discussion. La distribution des probabilités de classification saine par le modèle pour les bases de données normale (163 images) et avec dystrophie de Fuchs (315 images) est illustrée en Figure IV.4 et montre une séparation significative entre les groupes contrôle (cornées normales) et pathologique (dystrophie de Fuchs). Ce résultat illustre la rareté des ambiguïtés et souligne l'intérêt d'étudier les quelques images mal classées.

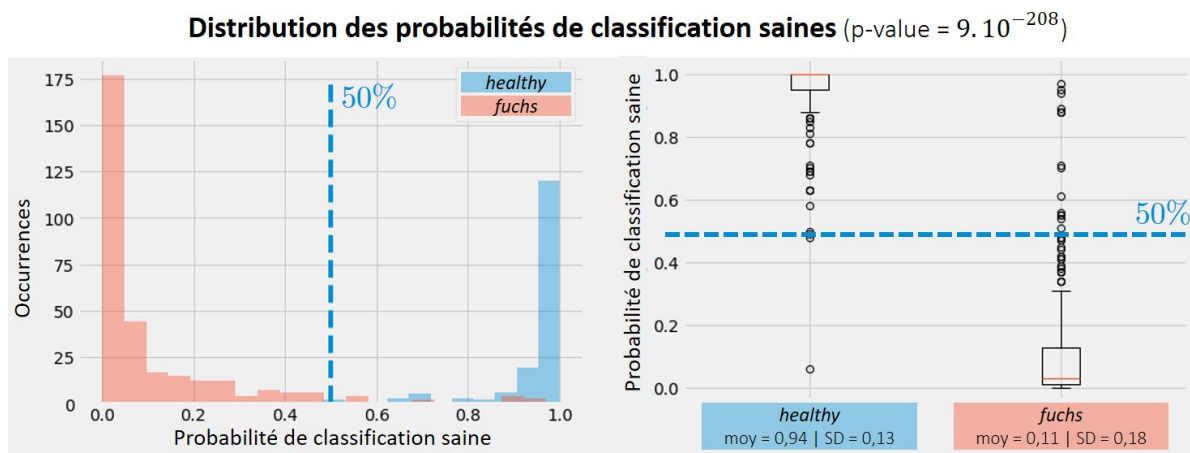


Figure IV.4 – Distribution des probabilités de classification saine par le modèle pour les groupes contrôle (étiquette healthy, 163 images) et pathologique (étiquette fuchs, 315 images). La $p\text{-value}$ indiquée correspond à un $t\text{-test}$ avec correction de Welch.

3 Répétabilité

Une étude de répétabilité a été réalisée afin de tester la robustesse de la classification. Nous avons testé le modèle sur des séries de 5 images acquises le même jour par la même orthoptiste sur les mêmes patient·es, incluant 10 sujets sains (10 cornées) et 3 patient·es avec dystrophie de Fuchs (5 cornées). Les résultats de l'étude de répétabilité sont illustrés en Figure IV.5. La précision de classification par le modèle est 100%, avec une séparation compacte et statistiquement significative des groupes sain et pathologique. Les diagrammes de répartition statistique des résultats en Figure IV.5.C mettent en évidence que l'écart-type est moins bon pour les cornées normales (0,09) que pour les cornées pathologiques (0,05). Nous n'avons pas identifié de variable explicative de ce constat ; le rapport signal-à-bruit des images n'est notamment pas corrélé à la dispersion des résultats pour un·e même patient·e.

1. L'algorithme des « forêts aléatoires » ou « forêt d'arbres décisionnels » est l'un des modèles de classification parmi les plus populaires en *machine learning* pour la stabilité de ses résultats malgré un prétraitement réduit des données d'entrée. Son principe consiste en un apprentissage parallèle du modèle sur de multiples arbres de décision indépendants construits aléatoirement puis entraînés sur des sous-ensembles de données différents ; chaque arbre produit une estimation et la combinaison des résultats donne la prédiction finale, traduite par une variance réduite [Breiman, 2001].

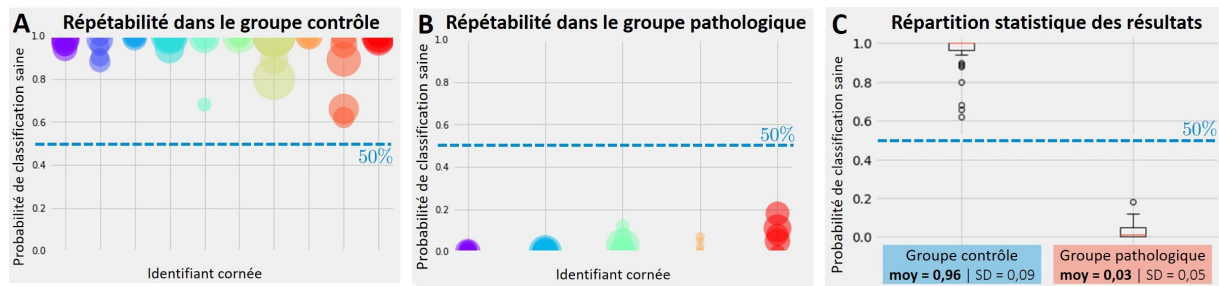


Figure IV.5 – Résultats de l'étude de répétabilité sur 10 cornées normales (groupe contrôle) et 5 cornées avec dystrophie de Fuchs (groupe pathologique). (A-B) Probabilités de classification saine pour les 5 images par cornées, respectivement normales et pathologiques. La taille des points est relative au rapport signal-à-bruit de l'image OCT analysée. (C) Diagramme de répartition statistique des résultats, avec indication de la valeur moyenne et de l'écart-type pour chaque groupe.

4 Résultats

La robustesse du modèle d'intelligence artificielle entraîné pour la classification des cornées saines et avec dystrophie de Fuchs est démontrée, avec une précision de 97% et une excellente répétabilité. L'objectif de notre approche est l'application de ce même modèle à des cornées ayant subi une opération de chirurgie réfractive par PKR et développé un *haze* cornéen, qui se manifeste également par une hyperréflexivité sous-épithéliale.

Validation

Dans un premier temps, nous avons validé l'extension d'application de ce modèle à une petite base de données aux cornées clairement identifiées comme normale ou avec *haze* : la base de données « Validation » du Tableau IV.1 avec 12 cornées normales et 6 avec *haze* cliniquement validé. La précision de classification est à nouveau 97%, avec toutes les cornées pathologiques classées comme telles et seulement une cornée saine mal classée (avec $p = 49\%$ proche de $p = 50\%$, ce qui traduit une ambiguïté de classification).

Suivi post-opératoire

Afin d'évaluer le potentiel de notre approche pour le suivi post-opératoire des chirurgies réfractives par PKR, nous avons rassemblé les images OCT du suivi clinique jusqu'à 8 mois de 5 patient-es opéré-es par chirurgie réfractive (9 cornées opérées). Le critère d'inclusion est le diagnostic d'un *haze* cornéen post-opératoire, sans distinction quant à la sévérité d'inflammation : la réaction cicatricielle peut donc éventuellement être légère.

Les suivis quantitatifs, illustrés en Figure IV.6.A, mettent tous en évidence la survenue de *haze* cornéen dans les quelques mois suivant l'opération, avec une plongée de la probabilité de classification saine des images OCT. On distingue deux régimes sur la Figure IV.6.B : le premier avec des cornées classées normales en pré-opératoire (ce qui est attendu) et le second avec des cornées classées pathologiques en pré-opératoire. Ces résultats seront discutés en section suivante.

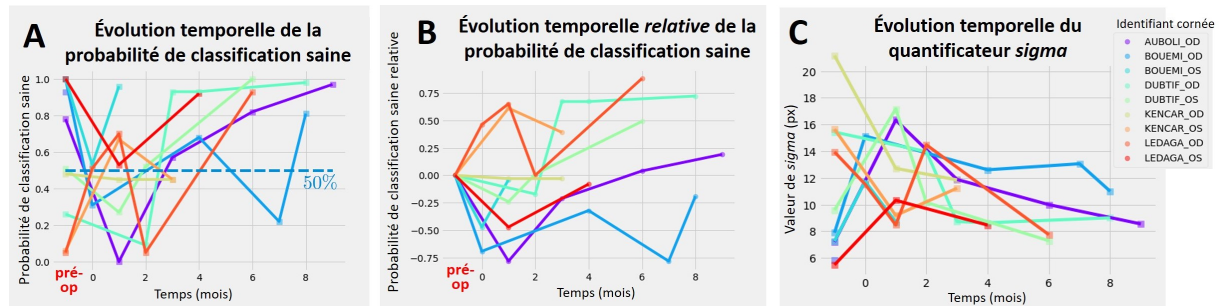


Figure IV.6 – Évolution temporelle de la classification des images cliniques dans le temps, avant et après chirurgie réfractive par PKR. (A) Évolution de la probabilité p de classification saine; $p < 50$ correspond à la détection d'un haze cornéen. (B) Évolution de probabilité de classification saine relative à la valeur pré-opératoire, donnée sur le graphe (A) pour le temps antérieur au mois 0. (C) Évolution de la valeur du quantificateur σ , qui caractérise l'étendue en profondeur du pic associé à l'interface couche de Bowman/stroma.

Interprétabilité

L'analyse de l'importance des quantificateurs en entrée du modèle montre que le paramètre σ a notamment un fort impact sur la classification (voir Figure IV.7.A). En effet, l'entraînement du modèle avec le paramètre σ seul conduit à une précision de classification de 92,7%. La répétabilité spécifique à ce quantificateur est correcte (ceci est illustré en Annexe D en Figure D.6.D-F).

Appliqué à la base de données de validation du *haze*, le quantificateur σ permet bien de séparer les groupes sain et pathologique mais de façon moins marquée qu'avec le modèle complet (voir Figure IV.7.B-C). C'est un constat important en termes d'interprétabilité des quantificateurs par les médecins car ce paramètre décrit l'étalement du pic d'intérêt en profondeur, ce que les ophtalmologues peuvent facilement se représenter. On peut d'ailleurs noter que la valeur du quantificateur σ pour les cornées normales est en moyenne de 8,1 pixels avec un écart-type de 1,4 pixels (Figure D.6.F); c'est effectivement vers cette valeur moyenne que semblent converger les quantificateurs σ des 9 cornées étudiées en suivi post-opératoire pour un *haze* cornéen (voir Figure IV.6). L'observation de deux régimes dans les variations temporelles de σ corrobore l'impact important de ce paramètre sur le modèle, dont la probabilité de classification exprime des variations similaires.

5 Conclusion et discussion

Nous proposons une méthode robuste de classification d'images OCT cornéennes saines et pathologiques dans le cas de fibroses sous-épithéliales. Les codes associés à cette approche sont librement disponibles dans le répertoire GitHub suivant : https://github.com/Cooherentiin/Quantification_of_corneal_surgery_antecedent.

Erreurs de classification et évaluation des ophtalmologues

Les deux images cornéennes ayant entraîné une confusion de classification lors de l'entraînement du modèle sont représentées en Figure IV.8. Dans les deux cas, la probabilité p de classification saine est proche des 50% : la classification automatique n'est pas net-

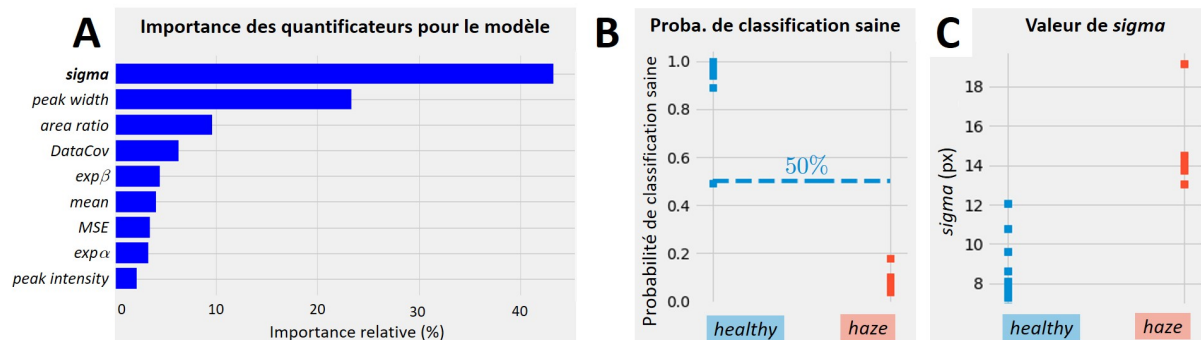


Figure IV.7 – Résultats liés au quantificateur sigma qui caractérise l'étendue axiale de la fibrose. (A) Importance relative des 9 quantificateurs morphologiques dans le modèle de classification proposé. (B-C) Résultats de classification obtenus pour la petite base de données « Validation » incluant 10 cornées normales (groupe contrôle) et 5 cornées avec dystrophie de Fuchs (groupe pathologique), respectivement pour la probabilité de classification saine (B) et la valeur du quantificateur sigma (C).

tement tranchée. Nous avons soumis les images OCT originales de ces cas ambigus à 5 ophtalmologues, sans concertation ni indication de contexte : pas de dossier médical, pas de résultat de classification. Ils et elles ont répondu à la question « À quel point ces cornées sont-elles normales ? » en leur attribuant une notation de 0/10 (certainement pathologique) à 10/10 (certainement normale).

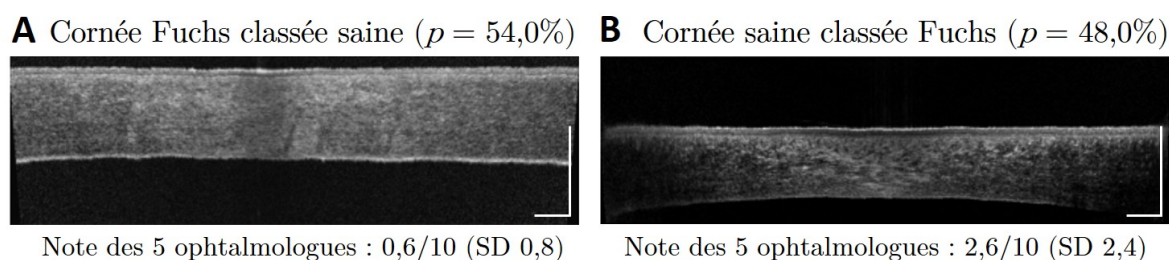


Figure IV.8 – Images OCT ayant entraîné une erreur du modèle de classification par forêt aléatoire. (A) Cornée avec dystrophie de Fuchs classée saine par le modèle. (B) Cornée saine classée pathologique par le modèle. p correspond à la probabilité de classification saine par le modèle pour chaque image. La « note des ophtalmologues » correspond à une évaluation indépendante de l'état des cornées par 5 médecins, sur une échelle de 0/10 (certainement pathologique) à 10/10 (certainement normale) ; la valeur moyenne et l'écart-type (SD) sont renseignés. Barres d'échelle : 500 μm .

La première image en Figure IV.8.A, issue d'un·e patient·e avec dystrophie de Fuchs, est clairement perçue comme pathologique par les médecins, avec une note de 0,6/10 et un faible écart-type (0,8). Du point de vue médical, il n'y a donc pas d'ambiguïté dans l'évaluation de l'image cornéenne, contrairement au point de vue du modèle. La seconde image en Figure IV.8.B, issue d'un sujet sain, est classée pathologique par le modèle et par les médecins avec une note de 2,6/10 et un écart-type assez important (SD = 2,4). Cette ambiguïté médicale pourrait expliquer l'erreur de classification du modèle.

L'extraction de paramètres graphiques supplémentaires, tels que des informations de texture, serait certainement pertinente pour identifier les biais d'interprétation sources

d'erreur dans la classification des images. De façon plus générale, une approche complémentaire par réseaux de neurones convolutifs (CNNs) [Nguyen et al., 2019] ferait probablement gagner en robustesse la classification des cas ambigus, par la prise en compte de paramètres pertinents automatiquement extraits des images. Cette approche ne devrait cependant pas remplacer la classification basée sur les quantificateurs morphologiques, afin de préserver l'interprétabilité des paramètres extraits des images cliniques.

Suivi post-opératoire après chirurgie réfractive

D'après les données cliniques, on attend typiquement le « *transient haze* » dans les 2 à 6 semaines post-op, avec une arrivée à maturité entre 1 et 3 mois puis une régression en quelques semaines à 12 mois [Charpentier et al., 2021]. On constate effectivement la survenue d'une dégradation de la probabilité de classification saine p entre 1 et 3 mois post-opératoires (voir section Résultats et la Figure IV.6.A).

La Figure IV.9 montre la pertinence du critère objectif et mesurable obtenu par notre approche dans le cas de *haze* cornéen léger : il est difficile de distinguer d'un coup d'œil les images normales (pré-op et à M9) et avec *haze* (à M1). L'algorithme est quant à lui catégorique.

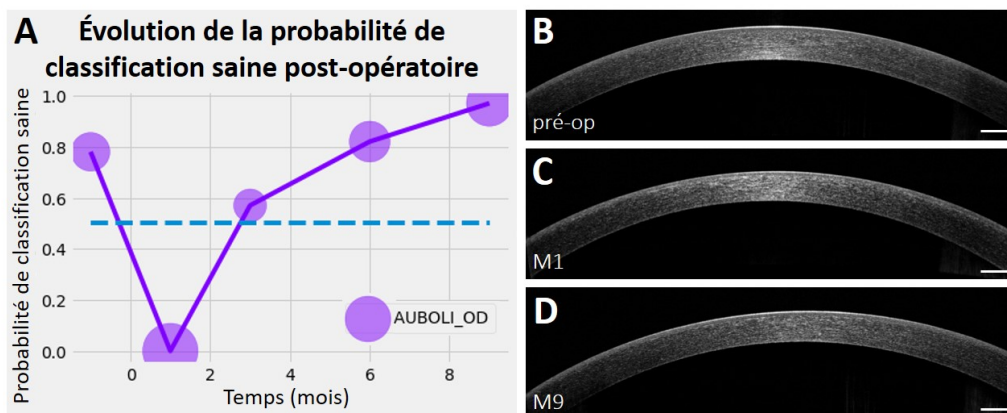


Figure IV.9 – Suivi temporel d'un.e patient.e ayant développé un haze cornéen léger après une opération de chirurgie réfractive par PKR. (A) Évolution de la probabilité de classification saine des images OCT. (B-D) Images OCT cliniques respectivement associées aux visites du/de la patiente en pré-opératoire (B), au premier mois après l'opération (C) et au neuvième mois après l'opération (D). Barres d'échelle : 500 μm .

L'échantillon de cornées étudié (9 yeux) est cependant trop restreint pour tirer des conclusions quant à la validité de cette approche pour un suivi fin du *haze* dans le temps. Il faudrait étendre l'étude à un échantillon plus important et mieux résolu temporellement afin de valider la présente approche. Une étude par densitométrie révèle la persistance de diffusion stromale plus de vingt ans après l'opération pour les interventions avec une importante profondeur d'ablation [Montorio et al., 2020] : il serait pertinent de comparer l'estimation du modèle pour des cas similaires.

Outil d'aide au diagnostic

L'obtention d'un critère unique en sortie du modèle, ici la probabilité de classification saine p des images OCT, est à envisager comme un indicateur parmi d'autres dans un contexte d'aide au diagnostic. La probabilité p traduit le degré de confiance dans la classification : en cas de valeur très tranchée, proche de 0 ou 1, l'ophtalmologue a une confirmation claire de son constat clinique (les cas extrêmes sont généralement bien interprétables à la lampe à fente) ; les valeurs proches de 0,5 (ou allant à l'encontre de la classification attendue) tiennent lieu d'alerte pour les ophtalmologues. Dans ce second cas, les autres quantificateurs constituent autant d'indicateurs potentiels de pathologie, par exemple *mean* qui renseigne sur la profondeur de la fibrose ou *MSE* qui traduit l'allure gaussienne ou non de son profil en profondeur.

Il serait tentant de se baser sur l'unique quantificateur *sigma* pour le diagnostic clinique, étant donnée la précision de classification de 93% qu'il permet à lui seul. Ce n'est cependant pas suffisant : ce paramètre a certes beaucoup d'impact sur le modèle et possède une forte interprétabilité en termes d'étendue axiale de la fibrose, mais une précision de classification de 93% est inférieure au risque α communément fixé à 95% dans les statistiques médicales. L'utilisation du jeu complet des 9 quantificateurs permet de dépasser ce seuil (précision de 97%), ce qui confirme la viabilité clinique de notre approche du point de vue de la précision de classification.

Chapitre IV : Résumé des principaux résultats

- ✓ Nous proposons une approche robuste de classification automatique d'images SD-OCT cliniques pour la détection d'éventuelles fibroses sous-épithéliales. Le modèle, basé sur 9 quantificateurs morphologiques et entraîné sur la dystrophie de Fuchs, est spécifique, sensible et fiable à 97%.
- ✓ Le transfert de ce même modèle permet la détection du *haze* post-chirurgie réfractive par PKR avec une précision de 97%.
- ✓ Un unique critère de « probabilité de classification saine » d'une image OCT est fourni par le modèle. Il renseigne sur le degré de confiance associé à la classification. Ce critère, objectif et mesurable, est fortement lié à l'étendue axiale de la fibrose ce qui garantit son interprétabilité par les praticien·nes.

Chapitre V

Systeme OCT compact à bas coût : extensions d'applications



Sommaire

1	Choix du dispositif	106
2	Évaluation <i>in situ</i> de l'intégrité optique de greffons cornéens	107
2.1	Besoins en banque des yeux	107
2.2	Imagerie de greffons en conditions d'aseptie	108
2.3	Cicatrisation de lenticules greffées	109
3	Mesures d'épaisseur sur cornées fraîches œdémateuses	110
3.1	Contexte expérimental	111
3.2	Suivi d'œdème et grattage épithélial	112
4	Cartographie d'épaisseur d'objets patrimoniaux vernis	113
4.1	Correction d'artefacts et détection d'interfaces	114
4.2	Cartographie d'épaisseur	115
4.3	Comparaison des systèmes OCT	116
5	Conclusion et discussion	116

Le dernier chapitre présente plusieurs applications de l'imagerie OCT à partir d'un système commercial compact et à bas coût, sur des greffons cornéens et des matériaux du patrimoine. Il s'agit de l'évaluation du potentiel de ce système ; nous ne procéderons pas ici à des mesures de transparence cornéenne.

L'acquisition de ce dispositif part d'un besoin exprimé par les préparatrices de la Banque Française des Yeux : dans les années qui viennent, les donneurs et donneuses décédés seront susceptibles d'avoir eu recours à une chirurgie réfractive au cours de leur vie. Or, il est essentiel de connaître les éventuelles modifications de propriétés réfractives des greffons cornéens afin de déterminer leur éligibilité aux différents types de greffes ; il est donc essentiel de pouvoir détecter les antécédents de chirurgie réfractive in situ, en banque des yeux.

Après une description du dispositif commercial, nous présenterons son adaptation à l'imagerie de greffons cornéens en environnement stérile et son potentiel pour la détection d'antécédents de chirurgie réfractive, via l'exemple d'images OCT cornéennes de lapin greffé avec une lentille stromale dessiquée. Nous montrerons ensuite la pertinence du dispositif commercial pour le suivi d'épaisseur lors d'expérimentations sur des cornées fraîches œdémateuses. Enfin, nous présenterons l'adaptation des algorithmes de détection d'interface développés dans cette thèse à la cartographie d'épaisseur de vernis d'objets patrimoniaux extraite d'images OCT à haute résolution.

1 Choix du dispositif

Martin Gardinetti, étudiant en troisième année à l'Institut d'Optique Graduate School, a réalisé la caractérisation du système lors de son stage au LOB en 2022 avec Gaël Lator, maître de conférence à l'Université Paris-Saclay et chercheur au LOB.

Le prix 2019 de la Banque des Yeux nous a permis de financer un imageur SD-OCT compact (OQ Labscope 2.0 ; Lumedica, Durham, NC, US ; voir Figure V.1.A). Le choix s'est porté sur un système SD-OCT dans le proche infrarouge, centré à 840 nm, de résolutions axiale de 7 μm et latérale de 15 μm . L'affichage en temps réel est une vue en coupe (512×512 pixels²) mais le dispositif permet également l'acquisition d'images tridimensionnelle via un balayage en translation ou radial. La profondeur maximale d'imagerie est 1,93 mm et le champ de vue latéral $5,12 \times 5,12$ mm².

Ce système a une résolution axiale moindre que les OCT plein champ de laboratoire mais il présente un triple avantage pour notre application : la mesure est rapide (1,5 seconde d'acquisition pour 30 images moyennées), elle ne requiert pas de contact optique entre l'objectif et l'échantillon avec un gel ophtalmique et le système est remarquablement abordable (10 k€), ce qui en fait un équipement relativement accessible par rapport aux autres systèmes du marché.

Nous avons fait adapter le statif standard vendu avec le dispositif afin **d'imager des greffons cornéens à travers leur flacon de conservation scellé**, par en-dessous. Un support sur-mesure permet de positionner la tête fibrée du bras échantillon du dispositif verticalement et de placer le flacon au-dessus, sur une plateforme imprimée en 3D (voir Figure V.1.B-C).

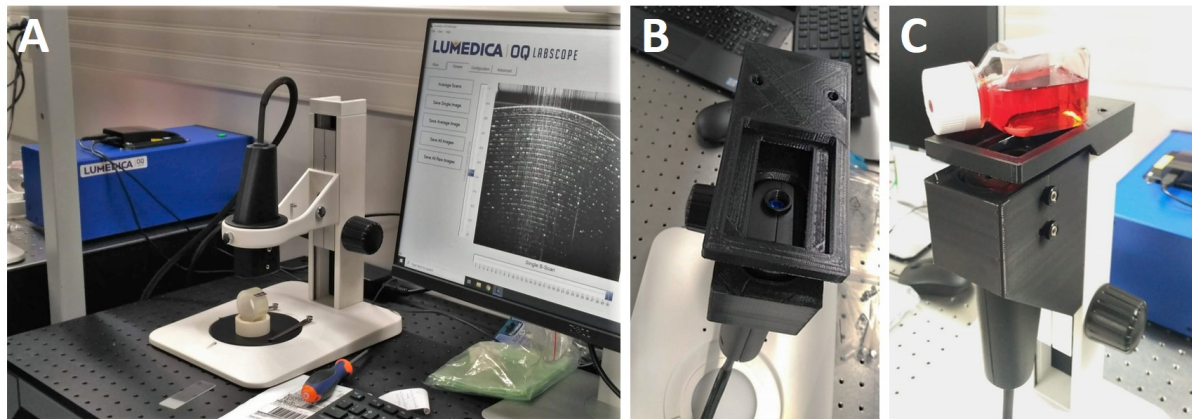


Figure V.1 – *Système SD-OCT compact OQ Labscope 2.0 par Lumedica avec statif sur-mesure.* (A) *Vue globale du dispositif : le boîtier bleu comprend la source, le système optique du bras de référence et de la collimation du bras échantillon, le détecteur, l'ordinateur. L'échantillon observé est un rouleau de scotch, dont on voit l'image à l'écran.* (B) *Vue de dessus de la tête fibrée du bras échantillon et de la plateforme sur-mesure.* (C) *Bras échantillon avec un flacon de conservation contenant une cornée à usage scientifique positionnée pour l'imagerie.*

2 Évaluation *in situ* de l'intégrité optique de greffons cornéens

Les banques des yeux sont des organismes responsables du prélèvement, de la sélection, de la conservation et de la distribution de greffons cornéens pour la transplantation. Lors du processus de sélection et de préparation des greffons en banque des yeux, une quarantaine de tests microbiologiques (bactériologiques, mycologiques, sérologiques) est réalisée. La densité des cellules endothéliales, indispensables au maintien des propriétés optiques et biomécaniques du stroma, est contrôlée sous microscope en conditions d'asepsie stricte (voir Figure V.2.A). Environ 50% des cornées prélevées passent ce contrôle qualité : à titre indicatif, cela représente un volume de 9 214 cornées prélevées et 4 466 distribuées en France en 2020 (soit 27% de moins qu'en 2019, avec un fort impact de la crise sanitaire) [Agence de la biomédecine, 2020].

2.1 Besoins en banque des yeux

Des échanges avec les pharmaciennes spécialisées et le président de la Banque Française des Yeux nous ont permis d'identifier deux moments critiques des processus de gestion des greffons au cours desquels leur évaluation optique objective serait nécessaire.

Identification des greffons ayant subi une chirurgie réfractive. Si la chirurgie réfractive est un type d'intervention relativement récent (démocratisé par l'arrivée de l'assistance laser LASIK dans les années 2000), il devient de plus en plus probable que les donneurs et donneuses de cornées y aient eu recours dans leur vie. Cette intervention chirurgicale modifie les propriétés réfractives de la cornée, voire entraîne des modifications structurelles dans le cas de la découpe d'un capot cornéen au LASIK (voir Figure I.9 au Chapitre 1). Aussi, il devient nécessaire de pouvoir **détecter les traces d'antécédents de chirurgie réfractive** sur les greffons reçus en banque des yeux afin de garantir leur intégrité réfractive et biomécanique, même

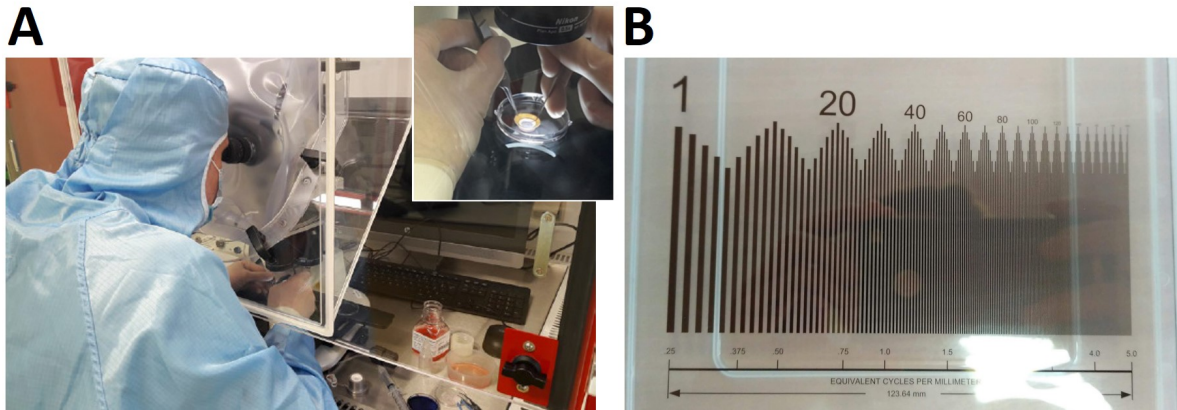


Figure V.2 – Préparation des greffons en banque des yeux. (A) Inspection d'un greffon de cornée à la Banque Française des Yeux (source : banquefrancaisedesyeux.org). (B) Mire de résolution utilisée pour le contrôle de la déturgescence (Sayce Target T-60-1-P-RM; Applied Image Inc., NY, USA).

en cas d'oubli de mention de cette chirurgie « de confort » dans le dossier médical des donneurs et donneuses.

Contrôle de la déturgescence du greffon. Après prélèvement, le greffon est conservé dans un milieu d'organoculture où il peut être stocké jusqu'à 30 jours dans une étuve à +31°C. La pression de gonflement du stroma n'est alors plus compensée par l'action des pompes ioniques endothéliales ni par l'osmolarité de la solution : l'œdème cornéen se développe (doublement de l'épaisseur de la cornée), provoquant une forte diffusion lumineuse due à la désorganisation des fibrilles de collagène et à l'apparition de lacs dans le stroma (voir Chapitre 1 partie 3). Pour restaurer la transparence cornéenne avant la transplantation, le greffon est transféré dans un milieu contenant une macromolécule hyperosmolaire (actuellement le Dextran T500) : c'est la « mise en déturgescence » limitée à 48h-72h en raison de la toxicité du Dextran pour les cellules endothéliales [Laverne-Acquart, 2013]. À l'issue de la déturgescence, la cornée s'est affinée pour **atteindre un plateau d'épaisseur et de fonctionnement physiologique** : elle est de nouveau transparente et prête à être greffée. À l'heure actuelle, la déturgescence est validée par contrôle visuel du greffon placé devant une mire de résolution (voir Figure V.2.B)

Le plateau d'épaisseur des greffons en déturgescence peut cependant être atteint en 12h : étant donnée la toxicité du Dextran pour les cellules endothéliales, il serait pertinent pour les préparatrices de disposer une méthode simple de contrôle d'épaisseur, en condition d'aseptie, afin de limiter l'immersion des cornées dans le milieu de déturgescence à une durée strictement nécessaire.

2.2 Imagerie de greffons en conditions d'aseptie

L'imagerie des cornées à travers le flacon scellé permet de s'affranchir de précautions sanitaires supplémentaires, le protocole de préparation des greffons étant déjà très lourd pour les préparateur·trices. Nous avons imagé une quinzaine de cornées fraîches à usage scientifique avec le dispositif SD-OCT à bas coût, dont la Figure V.3 présente une sélection. Ces images SD-OCT ne sont pas corrigées pour la réfraction aux interfaces.

Le large champ de vue ($5,12 \times 1,93 \text{ mm}^2$) permet un bon confort d'observation sur

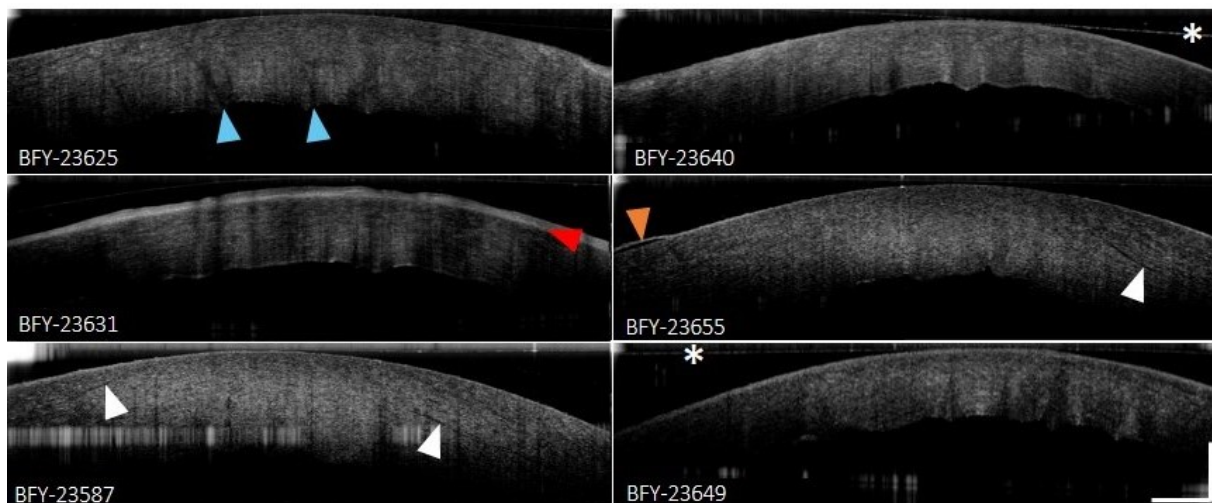


Figure V.3 – Images SD-OCT de greffons cornéens acquises à travers leur flacon de conservation. Le symbole * indique l'interface plastique/liquide de conservation sur les images où elle est la plus visible. Les flèches bleues indiquent des plis de la cornée (comme elle n'est pas sous pression), les blanches des interstices dans la matrice de collagène, la flèche orange signale un décollement d'épithélium et la flèche rouge met en évidence une zone de forte hétérogénéité optique de l'une des cornées. Barres d'échelle : 500 μm .

toute l'épaisseur de la cornée, avec une résolution suffisante pour obtenir des informations structurales (interstices dans le stroma, décollement d'épithélium, etc.) et résoudre des structures micrométriques telles que les kératocytes, que l'on visualise comme des points blancs. Le contraste OCT permet de mettre en évidence des zones optiquement hétérogènes, comme celle indiquée par la flèche rouge sur la Figure V.3 (nous ne savons pas de quoi il s'agit ici).

Ces images laissent présager de la possibilité de détecter un antécédent de chirurgie réfractive par LASIK via la présence d'une nette interface hyperréfléctive au niveau du capot cornéen, comme illustrée en OCT clinique *in vivo* au premier chapitre (voir Figure I.9) et dans la sous-partie suivante.

2.3 Cicatrisation de lentilles greffées

Les images qui vont suivre font écho à une problématique rencontrée à la Banque Française des Yeux. Elles proviennent d'un début de collaboration avec Marc Muraine, chef du service d'ophtalmologie du CHU de Rouen et président de la Banque Française des Yeux. Il s'agit ici de caractériser la cicatrisation de cornées de lapins greffées avec une lentille cornéenne conservée par dessiccation (sans eau dans les tissus). Cette lentille est une fine couche cornéenne prélevée dans le stroma cornéen (aussi appelée SMILE, *Small Manual Intra-Lenticular Extraction*). Après conservation et réhydratation, elle est greffée à l'intérieur du stroma de la cornée d'un autre lapin, *in vivo*, via l'ouverture d'un capot cornéen refermé par-dessus la lentille : il s'agit d'une greffe lamellaire. Les cellules de la lentille stromale (kératocytes) sont détruites par la dessiccation.

Nous avons utilisé notre algorithme de standardisation d'images OCT cliniques afin d'extraire le profil d'intensité moyenne en profondeur dans le stroma de la cornée greffée de lapin. La Figure V.4 illustre deux points :

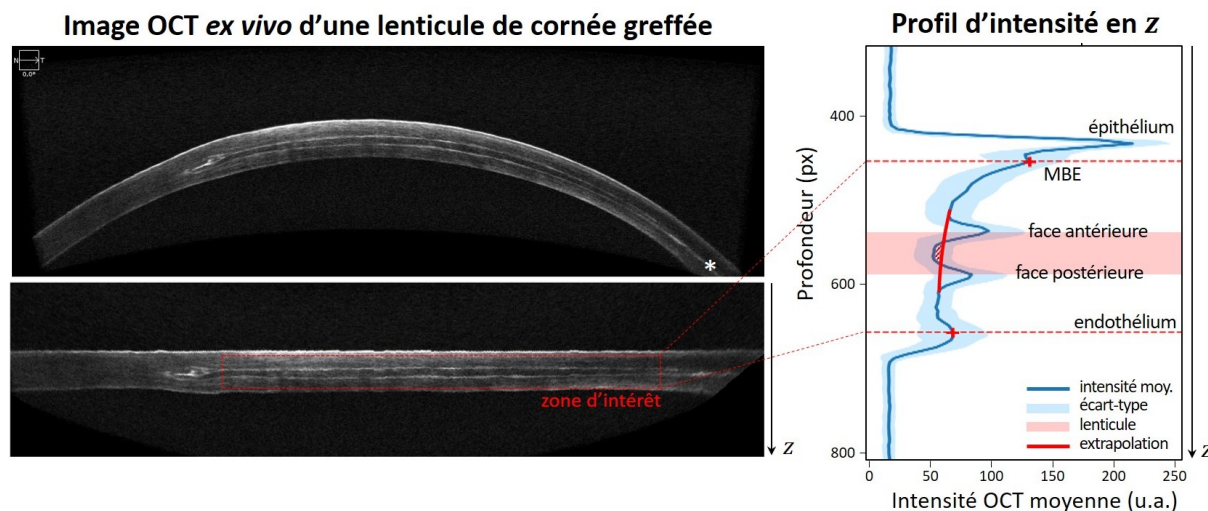


Figure V.4 – Extraction du profil d'intensité OCT en profondeur d'une cornée greffée avec une lenticule dessiquée réhydratée. La cornée est numériquement aplatie à l'aide de notre algorithme de standardisation d'images OCT cliniques. Le profil d'intensité moyenne en profondeur est obtenue par moyennage de chaque ligne de l'image aplatie. Les pics de ce profil mettent en évidence les principales interfaces cornéennes (air/épithélium, membrane basale épithéliale (MBE)-couche de Bowman/stroma, endothélium/humeur aqueuse) et les deux faces de la lenticule. Le symbole * indique une zone de découpe du capot cornéen.

- ◇ L'imagerie OCT révèle bien les interfaces entre la cornée et le greffon : le contraste optique est très marqué au niveau des bords du greffon et du capot cornéen ;
- ◇ Le signal OCT dans la lenticule reflète sa nature acellulaire : l'intensité est moindre que dans le stroma normal environnant, comme le montre l'extrapolation de l'intensité stromale à travers la lenticule sur la Figure V.4. L'absence des kératocytes rétrodiffusants explique cette baisse d'intensité locale.

Ces deux éléments montrent la possibilité d'établir une démarche de caractérisation qualitative voire quantitative de la lenticule greffée de façon similaire à celle développée dans le Chapitre 4 de cette thèse. Des quantificateurs morphologiques peuvent être décrits pour évaluer l'étendue axiale des interfaces stroma-greffon ; le suivi longitudinal (dans le temps) de l'intensité des pics associés aux interfaces témoignerait des modifications structurales du tissu liées au processus de cicatrisation [Ivarsen, 2003]. Enfin, la mesure du niveau de rétrodiffusion relatif entre la lenticule et le stroma serait un indicateur de recolonisation du greffon par les kératocytes.

3 Mesures d'épaisseur sur cornées fraîches œdémateuses

Parmi les 50% de cornées de banque des yeux non éligibles pour la greffe, une partie est donnée aux laboratoires de recherche à des fins scientifiques, avec l'accord des familles. Lorsqu'elles sont fraîches, les cornées sont particulièrement sensibles à l'osmolarité de l'environnement dans lequel elles sont immergées : hors solution de déturgescence, le stroma gonfle. L'œdème cornéen survient inévitablement lors d'expérimentations sur cornées non fixées.

L'OCT commercial dont il est question dans ce chapitre est un outil adapté au suivi d'épaisseur cornéenne lors de mesures réalisées sur des cornées fraîches : nous l'avons testé à l'occasion d'une collaboration entre notre équipe au LOB et l'équipe DIMABIO de l'Institut Fresnel, au Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED) de Marseille (voir installation en Figure V.5.A).



Figure V.5 – *Installation expérimentale au CERIMED de Marseille. (A) Système SD-OCT OQ Labscope 2.0 installé à proximité du diffusomètre. (B,C) Porte-échantillon cornéen dédié à des mesures sous pression en transmission : face antérieure (B) et face postérieure (C).*

3.1 Contexte expérimental

L'objet de la collaboration scientifique avec Laure Siozade (enseignante-chercheuse à l'Université Aix-Marseille), Julien Fade (enseignant-chercheur à l'École Centrale de Marseille) et Valentin Espinas (ingénieur de recherche) de l'Institut Fresnel est la mesure de PSF cornéennes via l'adaptation du dispositif de diffusométrie à haute résolution angulaire du CERIMED dans une configuration en transmission, afin d'évaluer l'impact de l'œdème cornéen sur les différents domaines angulaires de la PSF visuelle associés aux paramètres psychophysiques de la vision humaine [van den Berg et al., 2009, van den Berg, 2017]. L'aspect exploratoire traité ici est la mise en place des mesures en transmission sur des cornées fraîches sous pression physiologique grâce à un porte-échantillon adapté alimenté par un injecteur.

La cornée est positionnée sur le porte-échantillon présenté en Figure V.5.B-C : la face postérieure est en contact avec le milieu d'injection (ici du milieu de déturgescence STEM α 3) et la face antérieure en contact avec l'air, hydratée par du gel ophtalmique (Lacrygel) ou du sérum physiologique. L'acquisition d'une figure de transmission (*bidirectional transmittance distribution function*, BTDF) avec une très haute résolution angulaire prend une quarantaine de minutes. Pour une telle durée d'acquisition dans les conditions sus-mentionnées, il est nécessaire de **mesurer l'épaisseur cornéenne avant et après l'acquisition** afin de s'assurer de la relative stabilité du tissu pendant la mesure. Par ailleurs, une mesure d'épaisseur permet de **contrôler le niveau d'œdème** obtenu après immersion de la cornée fraîche dans une solution saline dite BSS (*balanced salt solution*).

3.2 Suivi d'œdème et grattage épithélial

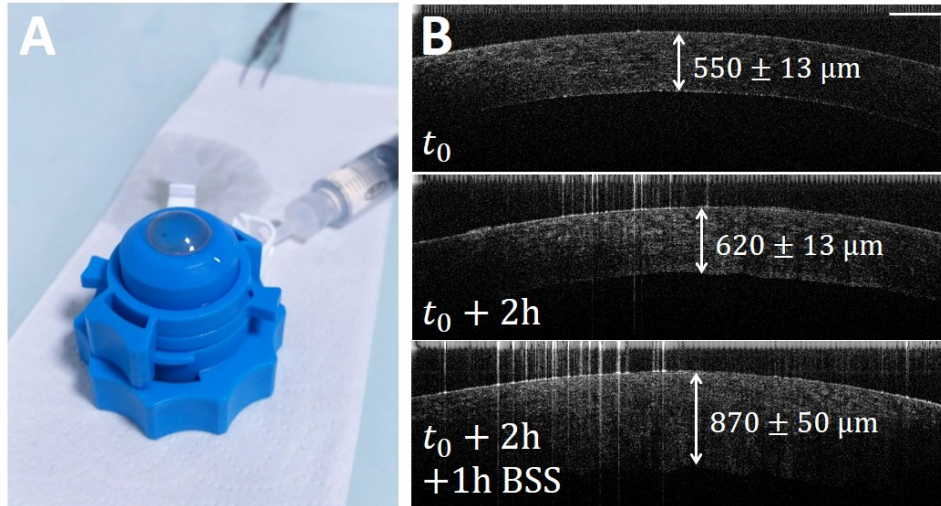


Figure V.6 – Suivi d'épaisseur d'une cornée fraîche par OCT. (A) Cornée montée sur une chambre antérieure artificielle sous pression. (B) Images OCT d'une cornée fraîche respectivement après déturgescence (t_0), après 2h de mesure ($t_0 + 2h$) puis après 1h d'immersion dans une solution saline équilibrée ($t_0 + 2h + 1h$ BSS). Les valeurs indiquées sont la mesure d'épaisseur cornéenne centrale (à proximité de l'apex cornéen), répétée 5 fois. L'incertitude indiquée à $\pm tSEM = \pm 2,57SD/\sqrt{5}$ avec SEM l'erreur standard sur la moyenne et SD l'écart-type. Barres d'échelle : $500 \mu m$.

La mesure d'épaisseur de greffons cornéens en laboratoire est habituellement réalisée sur une chambre antérieure artificielle (voir Figure V.6.C) à l'aide d'un **pachymètre**, sonde échographique ultrasonore dédiée à cette utilisation. La mesure est cependant peu répétable car il est difficile de se repositionner au même endroit en maintenant une pression adéquate ; elle est même impossible en cas d'œdème trop important (> 1 mm).

Le dispositif OQ Labscope 2.0 nous a permis de réaliser un suivi d'épaisseur et de degré d'œdème, comme illustré en Figure V.6.B. Les mesures d'épaisseur sont ici réalisées sur ImageJ, répétées 5 fois. On constate une augmentation d'épaisseur de 14% pendant les deux heures correspondant deux mesures consécutives (cas de figure pessimiste par rapport à la stabilité du tissu car longue durée d'acquisition), puis une nouvelle augmentation de 40% due à l'immersion de la cornée dans un bain de BSS pendant 1h.

Par ailleurs, la reconstruction tridimensionnelle des images OCT met en évidence des variations de réflectivité entre plusieurs zones de la surface cornéenne. Il existe donc des différences locales dans les propriétés de rétrodiffusion de la surface de l'échantillon, qui révèlent probablement **des résidus de la couche épithéliale enlevée par grattage mécanique** avant les mesures (voir Figure V.7). Le grattage de l'épithélium est une étape réalisée à la main sous loupe binoculaire, rendue difficile par la finesse et la transparence de l'épithélium. Disposer d'un outil de contrôle de cette étape représente un atout expérimental car la diffusion lumineuse par les résidus d'épithélium peut influencer les mesures.

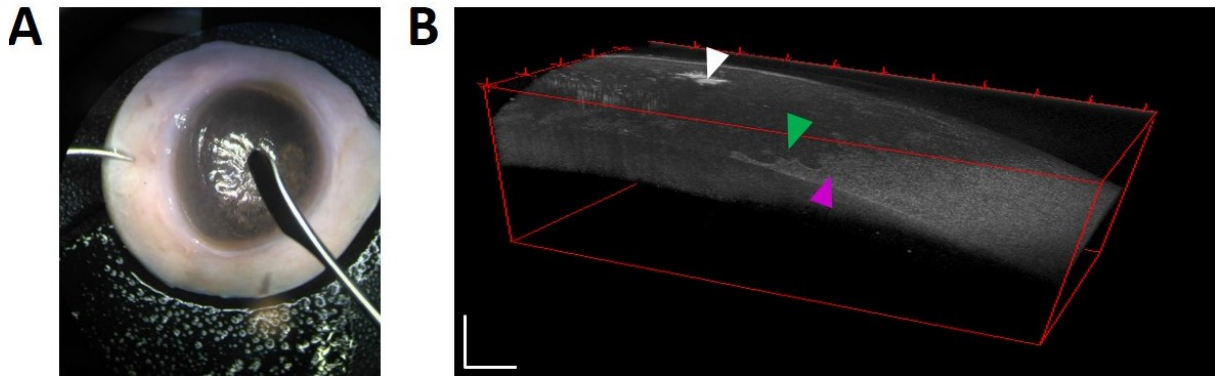


Figure V.7 – Grattage de l'épithélium cornéen et résidus. (A) Grattage mécanique de l'épithélium à la loupe binoculaire. (B) Reconstruction 3D d'un cube d'images OCT d'une cornée fraîche avant mesure (numéro BFY-25691). La flèche rose met en évidence des résidus d'épithélium en périphérie, qui se distinguent de la zone moins réfléchive où l'épithélium a été gratté (flèche verte). La flèche blanche indique la localisation de l'apex cornéen, identifié par une saturation du signal OCT due à une réflexion spéculaire sur la cornée. Barres d'échelle : 500 μm .

4 Cartographie d'épaisseur d'objets patrimoniaux vernis

Cette dernière partie s'inscrit dans le cadre du stage de M2 de Giulia Galante, étudiante du Master MIO de l'Université Paris-Saclay, encadré au LOB en 2021 par Gaël Latour, maître de conférence à l'Université Paris-Saclay et chercheur au LOB.

La problématique de l'imagerie résolue en profondeur, non invasive et sans contact, est partagée par l'ophtalmologie et les sciences du patrimoine [Latour and Robinet, 2019]. En l'occurrence, l'OCT s'impose comme une méthode de référence pour l'imagerie tridimensionnelle à résolution micrométrique des milieux translucides ou transparents tels que les vernis. Je suis intervenue pour l'adaptation de mes codes de détection d'interfaces optiques à la mesure d'épaisseur de couches de vernis déposées sur des cuirs dorés polychromes répandus en Europe du 16^{ème} au 18^{ème} siècle. Les échantillons et l'expertise sur les cuirs dorés ont été apportées par Laurianne Robinet, ingénieure de recherche au Centre de Recherche sur la Conservation des Collections¹.

Le système OCT utilisé dans cette partie est un dispositif LC-OCT à haute résolution (*line-field confocal optical coherence tomography* [Dubois et al., 2018]) développé par l'entreprise française Damae Medical pour l'imagerie de la peau et spécialement adapté pour le LOB aux contraintes liées à la manipulation des objets patrimoniaux (mode sans contact sans immersion). Ce dispositif permet l'acquisition d'images tridimensionnelles sur un champ de vue de $1230 \times 500 \times 700 \mu\text{m}^3$ avec une résolution isotrope inférieure à $1,3 \mu\text{m}$ (voir spécifications techniques complètes en Annexe C).

1. Tutelles : Muséum national d'Histoire naturelle, CNRS, Ministère de la Culture.

4.1 Correction d'artefacts et détection d'interfaces

La stratigraphie d'un cuir doré consiste en la superposition d'un cuir tanné, de colle, d'une feuille d'argent, d'une couche de protection protéique, d'une couche de vernis jaune et d'éventuelles couches picturales colorées [Bonnot-Diconne et al., 2021]. La vignette en haut à gauche de la Figure V.8 présente les différentes couches visibles d'un cuir doré imagé par OCT. La visibilité des différentes interfaces par OCT dépend du saut d'indice de réfraction entre les couches ; la couche de protection et le vernis ont par exemple un indice optique trop proche pour être distinguées.

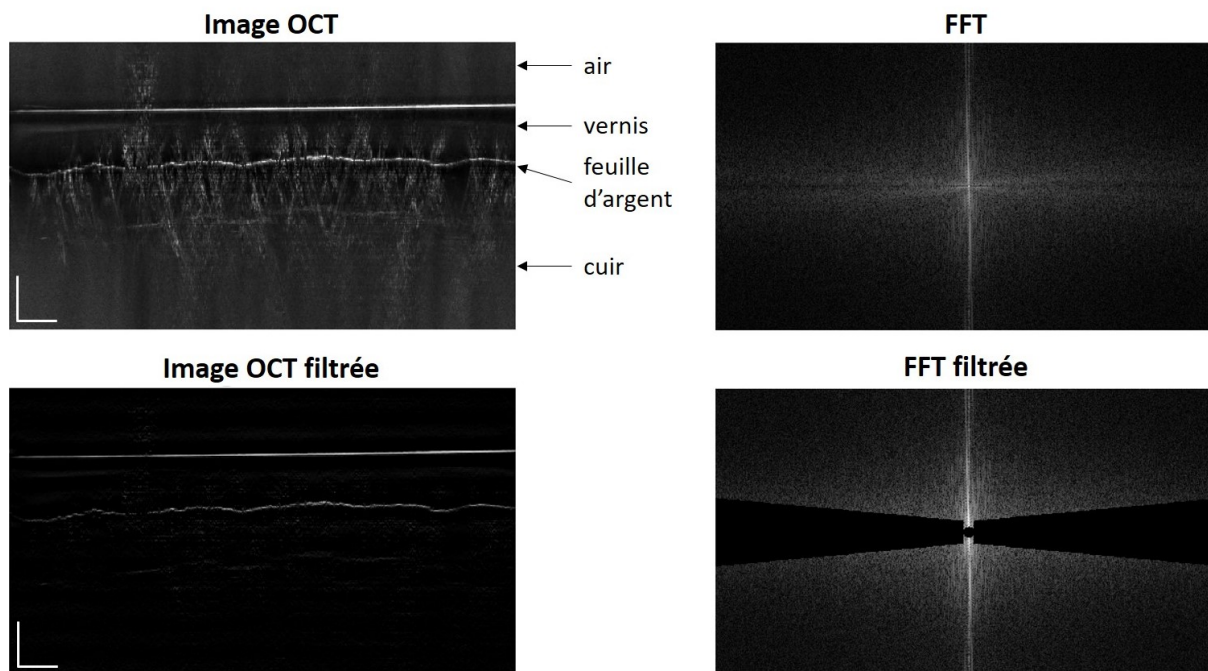


Figure V.8 – Stratigraphie OCT d'un cuir doré et filtrage spatial. La première vignette représente une image en coupe d'un cuir doré imagé par LC-OCT. Un filtrage spatial directionnel des artefacts de réflexion spéculaire de l'image est réalisé dans l'espace de Fourier (FFT = fast Fourier transform). Barres d'échelle : 100 μm .

La feuille d'argent réfléchit totalement la lumière infrarouge incidente : elle ne permet pas d'imager le cuir en-dessous et provoque des artefacts de réflexion spéculaire verticaux, ayant ici une inclinaison maximale de $\pm 10^\circ$ par rapport à la verticale. **Un filtrage directionnel de l'image dans l'espace de Fourier** permet de s'affranchir de ces artefacts de réflexion spéculaire, comme illustré sur la Figure V.8.

La détection d'interfaces adaptée de mes algorithmes consiste en :

1. Une **détection de pics** dans le profil d'intensité moyenne de l'image subdivisée en N colonnes (voir Figure V.9.A) ;
2. Une sélection des pics d'intérêt par rapport à leur **proximité avec les pics de variance maximale** de l'intensité en profondeur. Cette étape a été adaptée avec une colonne glissante afin d'améliorer la détection des interfaces inclinées ;
3. Un **lissage des interfaces détectées** par un filtre polynomial (Savitsky-Golay).

Les paramètres d'entrée de l'algorithme sont le nombre d'interfaces présumé, la largeur des colonnes de discrétisation et la fenêtre de tolérance en profondeur pour la localisation

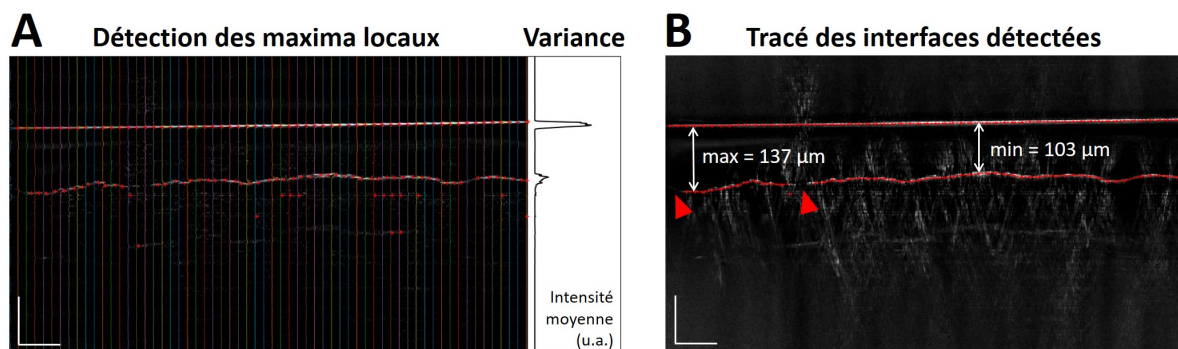


Figure V.9 – Détection d’interfaces sur une image OCT de cuir doré. (A) Détection de pics basée sur la discrétisation de l’image initiale en colonnes de 15 pixels de largeur; la courbe noire représente la variance du signal moyen de toute l’image en fonction de la profondeur. (B) Tracé lissé des interfaces détectées. Les épaisseurs maximale et minimale de la couche de vernis sont précisées; les flèches rouge indiquent des discontinuités d’interface. Barres d’échelle : 100 µm.

des pics d’intérêt. Le code accepte des discontinuités d’interface en cas d’absence de pics dans la fenêtre concernée pour plusieurs colonnes successives (voir Figure V.9.B). Le diagramme de flux complet de l’algorithme est disponible en Annexe D.7.

4.2 Cartographie d’épaisseur

La mise en place d’une boucle sur tous les *B-scans* d’une image OCT tridimensionnelle permet l’extraction d’une cartographie d’épaisseur (voir Figure V.10.A). Le champ de vue d’un bloc tridimensionnel est $1,2 \times 0,5 \times 0,7 \text{ mm}^3$ et peut être étendu par mosaïquage. Le temps d’acquisition reste cependant important : l’acquisition d’un bloc 3D dure 170 secondes.

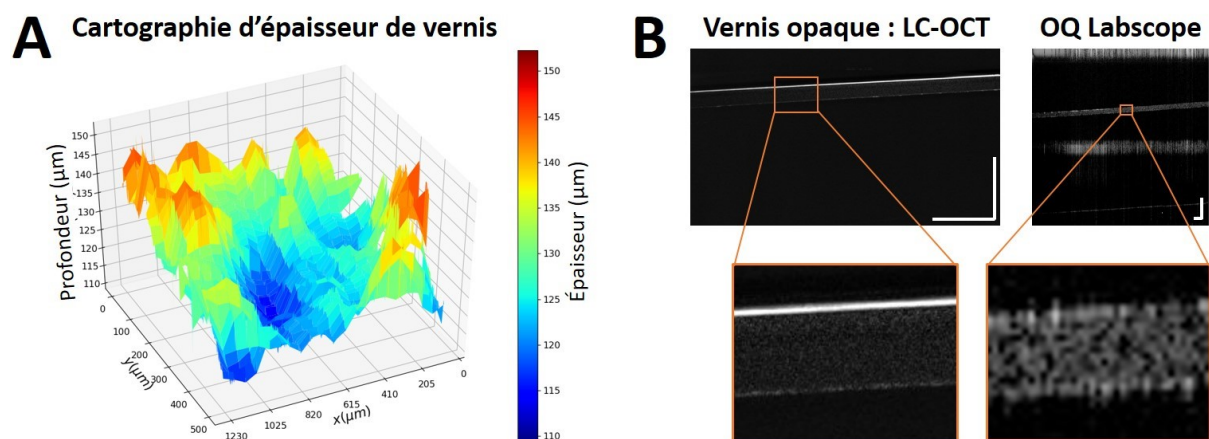


Figure V.10 – Cartographie d’épaisseur et comparaison des systèmes LC-OCT de Damae Medical et SD-OCT de Lumedica. (A) Cartographie d’épaisseur de vernis extraite de l’image OCT 3D d’un cuir doré verni. (B) Comparaison d’images OCT d’une même éprouvette de vernis diffusant (épaisseur 60 µm) imagée avec le système LC-OCT 800 SC de Damae Medical et le système SD-OCT OQ Labscope 2.0 de Lumedica. Barres d’échelle : 250 µm.

4.3 Comparaison des systèmes OCT

La Figure V.10.B illustre la différence de résolution axiale des dispositifs LC-OCT de Damae Medical et SD-OCT de Lumedica par l'image d'une même éprouvette de vernis très diffusant, d'épaisseur environ égale à 60 μm . L'éprouvette a été réalisée par Laetitia Desvois, conservatrice-restauratrice du patrimoine. Si la résolution axiale quatre fois meilleure du système LC-OCT permet évidemment de résoudre plus finement les interfaces, les images SD-OCT possèdent une résolution suffisante pour envisager une mesure d'épaisseur de la couche de vernis. Il faudrait adapter l'algorithme de cartographie d'épaisseur aux images issues du système OQ Labscope 2.0 et évaluer la précision de mesure par rapport à une cartographie équivalente avec le système LC-OCT à haute résolution.

5 Conclusion et discussion

Nous avons fait l'acquisition d'un système commercial SD-OCT compact et portable dont le coût est modéré par rapport aux dispositifs à haute résolution de laboratoire (voir comparaison en Annexe C), ce qui le rend accessible pour des associations médicales ou des ateliers de conservation-restauration aux équipements mutualisés. Il s'agit du dispositif clé-en-main OQ Labscope 2.0 de l'entreprise américaine Lumedica (Durham, NC, États-Unis). Ses résolutions axiale et latérale, respectivement 7 μm et 15 μm , permettent d'obtenir des informations structurales sur un large champ de vue tridimensionnel ($5,1 \times 5,1 \times 1,9 \text{ mm}^3$); sa portabilité et sa modalité d'imagerie sans contact sont adaptées aux applications nécessitant l'acquisition d'images résolues en profondeur dans des milieux translucides ou transparents sans contaminer et/ou endommager l'échantillon.

Ce dispositif a montré sa pertinence pour l'imagerie *in situ* de cornées humaines, aussi bien de greffons dans leur flacon de conservation scellé que de cornées fraîches œdémateuses montées sur une chambre antérieure artificielle. Nous avons par ailleurs étendu le champ d'application des algorithmes développés dans cette thèse à la caractérisation qualitative d'une cornée de lapin greffée avec lentille SMILE ainsi qu'à la cartographie d'épaisseur de vernis de cuirs dorés anciens, à partir d'images issues d'autres systèmes OCT.

Mesures d'épaisseur

Avec une profondeur d'imagerie maximale de presque 2 mm, le système SD-OCT de Lumedica permet théoriquement d'imager toute l'épaisseur centrale de greffons cornéens et de cornées fraîches, notamment œdémateuses. Nous avons d'une part pu imager sur toute leur épaisseur des greffons immergés dans leur milieu de conservation, à travers leur flacon scellé, et d'autre part réaliser un suivi d'épaisseur cornéenne satisfaisant et rapide lors de mesures optiques sur des cornées fraîches réalisées *in situ* au CERIMED de Marseille, à divers degrés d'œdème. L'automatisation de la mesure d'épaisseur extraite d'images SD-OCT tridimensionnelles issues de ce dispositif serait un atout dans des contextes expérimentaux similaires, car multiplier le nombre de points de mesure permettrait de diminuer fortement l'erreur standard sur l'épaisseur moyenne mesurée tout en systématisant la comparaison entre les différents temps expérimentaux, grâce au large champ de vue imagé (il est facile de repérer l'apex cornéen sur des images OCT afin de comparer toujours la même zone centrale, ce qui n'est pas le cas avec un pachymètre). Il serait par ailleurs nécessaire d'évaluer jusqu'à quel degré d'œdème la mesure d'épaisseur reste robuste alors que la diffusion lumineuse dégrade le rapport signal-à-bruit en profon-

deur.

L'extension d'application de nos algorithmes à la cartographie d'épaisseur de cuirs dorés vernis a donné de premiers résultats prometteurs. Basée sur des images LC-OCT à haute résolution, l'adaptation des codes développés pour la détection d'interfaces cornéennes a permis la segmentation correcte de couches de vernis relativement homogènes, autorisant des discontinuités d'interfaces et une certaine rugosité de surface. Il faut rester vigilant·e aux distances affichées sur les images OCT qui restent *optiques* (ou relatives à l'indice du milieu d'immersion du bras de référence, qui est un gel de silicone d'indice $n = 1,33$ dans l'OCT Damae) si l'indice de réfraction des matériaux imagés n'est pas connu, ce qui est souvent le cas pour les matériaux anciens. L'estimation d'une fourchette d'indices de réfraction probables permet cependant d'obtenir une bonne approximation de l'épaisseur des couches mesurées. Le transfert de ces algorithmes de détection au système SD-OCT à bas coût permettait d'envisager une plus large diffusion de cette modalité d'imagerie au sein de la communauté des sciences du patrimoine.

Enfin, une étape importante de la généralisation de ces algorithmes de cartographie d'épaisseur est la détermination de la précision de la détection d'interfaces, via la mesure de l'écart entre les résultats de l'algorithme et une *ground truth* annotée à la main. Cette démarche fait actuellement l'objet du stage de césure de Marion Chadal, étudiante à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, co-encadrée par Karsten Plamann et Anatole Chessel. Le système LC-OCT à haute résolution pourra servir de référence aux mesures réalisées avec le système SD-OCT compact à bas coût.

Contraste optique et capot cornéen

Nous avons validé la faisabilité de l'imagerie en profondeur de greffons cornéens à travers leur flacon de conservation avec le dispositif SD-OCT de Lumedica. La résolution spatiale est suffisante pour extraire des informations de structure et de contraste optique dans les différentes couches cornéennes, ce qui rend le dispositif potentiellement adapté à la détection d'antécédents de chirurgie réfractive par LASIK en banque des yeux. L'analyse d'images OCT (issues d'un autre dispositif à Rouen) de lapins greffés avec des lentilles cornéennes SMILE a effectivement confirmé que les capots cornéens sont visibles par OCT. Pour les cornées humaines et le dispositif Lumedica, une confirmation est nécessaire avec des greffons à usage scientifique ayant un antécédent de chirurgie réfractive par LASIK, auxquels nous n'avons pas eu accès pendant la durée de ma thèse (tant mieux s'ils sont encore rares!).

Si l'extraction d'informations de structure et de contraste optique dans les greffons de banque des yeux semble effectivement possible avec le dispositif SD-OCT à bas coût, il faut cependant noter que les images en question présentent un fort impact de la détection confocale, tel qu'illustré sur la Figure V.11. Sur la figure, nous avons fait varier la position de l'échantillon par rapport au dispositif afin de mettre en évidence le renforcement local de l'intensité OCT à proximité du plan focal z_f (il est également possible d'ajuster la position axiale du plan focal avec un curseur qui commande une lentille liquide). D'après l'équation (II.4), la profondeur de champ b (égale à deux fois la distance de Rayleigh z_R) se caractérise par une perte de 50% d'intensité de part et d'autre du plan focal : ici $b = 2z_R$ est de l'ordre de 0,5 mm.

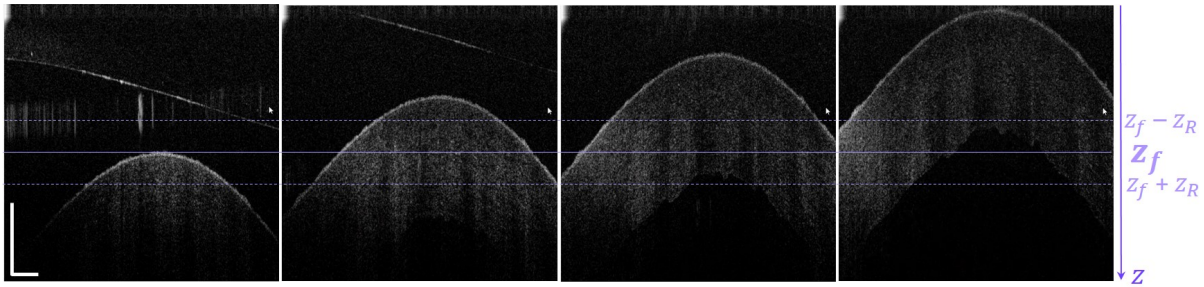


Figure V.11 – *Impact de la détection confocale sur les images SD-OCT du système OQ Labscope 2.0.* Les lignes violettes figurent l'étalement en profondeur de la profondeur de champ, égale à 2 fois la distance de Rayleigh z_R , de part et d'autre du plan focal z_f .

Les Figures V.3 et V.11 montrent que le rapport signal-à-bruit des images cornéennes acquises à travers les flacons de conservation est très dégradé en profondeur ; il s'agit probablement du *roll-off* spécifique à l'OCT spectrale doublé d'un phénomène de diffusion lumineuse dans les cornées de banque à usage scientifique qui, même après déturgescence, sont rarement très transparentes. Par conséquent, ce dispositif semble mieux adapté à l'obtention de mesures d'épaisseur et d'informations qualitatives quant aux structures diffusantes plutôt qu'à des mesures quantitatives telles que présentées dans cette thèse, rendues possibles grâce aux dispositifs cliniques optimisés pour l'imagerie de la cornée.

Une approche couplée entre suivi du contraste optique aux interfaces cornéennes et mesure de transparence pourrait devenir un outil d'intérêt majeur en clinique, avec l'émergence de nouveaux tissus de substitution aux greffons cornéens humains susceptibles de pallier le manque d'accès à ces greffons (et donc à la transplantation) dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Une étude pilote sur 24 mois vient par exemple de montrer l'efficacité de la greffe lamellaire de lentilles cornéennes issues de collagène de porc sur 20 patient·es presque aveugles à cause d'un kératocône avancé, dont 14 ont retrouvé une acuité visuelle corrigée maximale après l'intervention [Rafat et al., 2022]. Un outil de suivi quantitatif adapté permettrait de s'assurer de l'intégration et de la stabilité du greffon ainsi que d'optimiser le traitement post-opératoire par collyre des patient·es, améliorant ainsi le taux de réussite de ces greffes.

Chapitre V : Résumé des principaux résultats

- ✓ Nous avons acquis et pris en main un système SD-OCT compact et à bas coût. Facilement transportable, il est adapté à des campagnes d'imagerie *in situ*.
- ✓ Nous avons validé la faisabilité de l'imagerie de greffons cornéens à travers leur flacon de conservation scellé en vue de la détection d'antécédents de chirurgie réfractive.
- ✓ Nous avons montré le potentiel du système OCT portable pour le suivi d'expérimentations sur cornée fraîche, notamment l'évaluation du degré d'œdème et du grattage de l'épithélium.
- ✓ Nous avons adapté nos algorithmes de détection d'interfaces à la cartographie d'épaisseur de vernis d'objets patrimoniaux à partir d'images OCT à haute résolution.

Conclusion générale

Dans un contexte global d'augmentation des cas de déficience visuelle évitable, la prévention, le diagnostic objectif et le suivi quantitatif et standardisé des patient-es constituent un enjeu de santé publique majeur. En ce qui concerne le handicap visuel occasionné par la perte de transparence de la cornée, plus de 10 millions de personnes sont concernées alors qu'il est évitable dans 80% des cas [World Health Organization, 2010]. Des outils de diagnostic précis permettraient d'améliorer la prise en charge des patient-es voire d'éviter les transplantations, à l'heure où il existe une alarmante pénurie de greffons cornéens à l'échelle mondiale [Gain et al., 2016].

Les outils actuels d'évaluation de la transparence cornéenne, en clinique ou en banque des yeux, sont limités à des méthodes subjectives et/ou non standardisées. L'objectif de la présente thèse est l'extraction de paramètres quantitatifs à partir d'images OCT cornéennes acquises en routine clinique afin de caractériser objectivement la transparence de cornées saines et pathologiques *in vivo*.

Dans un premier temps, nous avons développé un algorithme de standardisation d'images cornéennes issues d'un dispositif standard de tomographie par cohérence optique spectrale (SD-OCT) disponible à l'hôpital d'ophtalmologie des Quinze-Vingts. L'algorithme permet d'exporter le profil d'intensité OCT moyenne en profondeur dans le stroma cornéen, dont sont ensuite extraits des paramètres physiques et statistiques caractérisant la transparence du tissu :

- ◇ le rapport de Birge B_r qui traduit l'homogénéité du stroma cornéen imagé ;
- ◇ le libre parcours moyen de diffusion ℓ_s qui quantifie l'atténuation exponentielle de l'intensité balistique en profondeur dans les cornées homogènes ($B_r < 10$). Il comporte les contributions des deux familles de diffuseurs cornéens, nanométrique (fibrilles de collagène) et micrométrique (kératocytes et lacs) ;
- ◇ la transmittance cohérente (ou balistique) du stroma, directement déduite de la mesure du libre parcours moyen de diffusion et de l'épaisseur du stroma analysé :

$$T_{\text{coh(stroma)}} = \exp(-\text{épaisseur}/\ell_s)$$

Pour interpréter l'atténuation de l'intensité moyenne dans le stroma cornéen en termes de libre parcours moyen de diffusion, il est nécessaire de s'affranchir des biais d'acquisition propres à la modalité d'imagerie utilisée. En l'occurrence, nous avons identifié deux types d'artefacts récurrents en OCT spectrale : (1) une réflexion spéculaire sur l'apex cornéen qui entraîne une saturation du signal dans la zone centrale de l'image et (2) l'existence d'une zone hyperréflexive artefactuelle dans le stroma postérieur. Nous avons mis en place une approche de rétro-ingénierie numérique pour l'identification et la correction des artefacts

dans le stroma cornéen, notamment par analyse par composantes principales du signal OCT en profondeur.

L'algorithme de prétraitement des images cliniques a été conçu pour être utilisé en autonomie par des praticien·nes non spécialistes. Il est automatisé, convivial et interactif, avec une interface graphique qui permet le contrôle visuel des étapes de segmentation automatique et leur ajustement au curseur manuel si besoin. Les codes sont versatiles et en libre accès sur GitHub ; ils peuvent être facilement adaptés à d'autres utilisations.

Dans un second temps, nous avons appliqué la méthode de quantification de la transparence cornéenne *in vivo* à un groupe de cornées normales ($n = 83$) afin de délimiter l'applicabilité de la méthode aux différents types d'images cornéennes fournies par le dispositif standard de l'hôpital des Quinze-Vingts. Nous avons constaté que la répétabilité est excellente pour les images dédiées à la visualisation en coupe des cornées. En revanche, les images plus bruitées uniquement dédiées à la simple mesure d'épaisseur ne doivent pas être utilisées à des fins d'analyse quantitative : leur résolution axiale dégradée entraîne des biais dans l'échantillonnage du signal moyen en profondeur. Nous avons pu établir une première base de données de référence pour l'évaluation de la transparence des cornées normales à partir des images sans artefact de saturation centrale ($n = 30$) : dans les stromas homogènes de ces cornées caractérisées par un rapport de Birge bas ($B_r \leq 5, 3$), le libre parcours moyen de diffusion médian est $1250 \mu\text{m}$ (écart interdécile $400 - 2500 \mu\text{m}$) et la transmittance stromale cohérente médiane 73% (écart interdécile $34 - 84\%$). La variabilité des mesures de transmittance stromale est importante, ce qui a été rapporté dans la littérature pour des mesures de rétrodiffusion cornéenne par densitométrie Scheimpflug [Cankaya et al., 2018] ; cette variabilité pourrait refléter la diversité inhérente aux milieux biologiques. Il n'est pas absurde que des acuités visuelles excellentes ($10/10$ ou $0,00 \log\text{MAR}$) puissent être obtenues avec des transmittances cohérentes de 20% car la résolution visuelle ne dépend pas du niveau absolu d'intensité balistique atteignant la rétine mais du rapport entre l'intensité fovéale et l'intensité périphérique. Par ailleurs, nous n'observons pas de corrélation entre la transmittance stromale cohérente et l'épaisseur cornéenne ou l'âge des patient·es dans ce groupe « jeune » (du fait du critère d'inclusion de candidat·es pour une chirurgie réfractive). Il faudrait inclure des patient·es de plus de 50 ans au groupe contrôle car des modifications structurelles de la cornée (comme la pachymétrie) ont été rapportées à partir de cet âge-là [Rüfer et al., 2007].

Nous avons ensuite appliqué la méthode à un groupe de cornées atteintes de la dystrophie de Fuchs ($n = 31$), une pathologie de l'endothélium qui se manifeste par une augmentation de la diffusion lumineuse dans le stroma cornéen. Le traitement pour les stades avancés de la pathologie est une greffe de la couche endothéliale. Le groupe de cornées pathologiques avant greffe est significativement différent du groupe contrôle, d'après les valeurs de rapport de Birge et de transmittance stromale cohérente obtenues. Si la transmittance stromale augmente dès le premier mois post-greffe, le rapport de Birge met 18 mois à retrouver des valeurs similaires au groupe contrôle. La récupération partielle de l'acuité visuelle dans le même temps pourrait s'expliquer par l'existence d'hétérogénéités résiduelles dans le stroma (traduites par des rapports de Birge supérieurs au groupe contrôle) à l'origine d'aberrations de haut degré persistantes. Si notre méthode s'avère pertinente pour l'observation de tendance au sein du groupe de cornées pathologiques, elle n'est pas suffisamment précise pour du suivi individuel. La limitation majeure est l'exclusion de l'analyse de la zone hétérogène de fibrose dans le stroma antérieur.

Dans un troisième temps, nous avons entraîné un modèle de classification automatique pour le diagnostic de la fibrose sous-épithéliale, symptomatique des stades avancés de la dystrophie de Fuchs et similaire à celui du *haze* cornéen post-chirurgie réfractive. Ce modèle se base sur 9 quantificateurs morphologiques décrivant notamment l'étendue et la localisation de la fibrose, ce qui garantit l'interprétabilité du modèle pour les praticien·nes. L'unique critère en sortie du modèle de classification est la « probabilité de classification saine » des images analysées. Cette probabilité reflète le degré de confiance associé à la classification : les probabilités proches de 100% et 0% signalent des cornées très certainement normales et pathologiques, respectivement, tandis qu'une probabilité proche de 50% soulève l'ambiguïté de l'image analysée.

Nous avons appliqué ce modèle à la classification du *haze* cornéen faisant parfois suite aux opérations de chirurgie réfractive par PKR, qui se caractérise également par une augmentation de la diffusion dans la zone du stroma antérieur remodelée par laser. La précision du modèle est de 97% pour la classification des cornées normales et pathologiques avec une dystrophie de Fuchs ou un *haze* cornéen. Les ambiguïtés de classification ne sont pas toujours associées à une ambiguïté clinique, comme en témoignent les avis sans contexte médical de cinq ophtalmologues à propos des rares images mal classées. L'unique critère du modèle de classification doit donc être interprété comme une aide au diagnostic clinique, qui peut être explicitée par les valeurs obtenues pour les 9 quantificateurs morphologiques de la fibrose sous-épithéliale (étendue, localisation, etc.).

Le suivi individuel longitudinal réalisé sur quelques patient·es atteint·es de *haze* transitoire montre la pertinence de cette approche en routine clinique. En effet, le critère de « probabilité de classification saine » traduit la présence du *haze* là où les outils de diagnostic clinique ne permettent pas de l'identifier avec certitude : les patient·es signalent un inconfort visuel mais la rétrodiffusion est difficilement perceptible à la lampe à fente ou sur les images OCT observées à l'œil nu. Il faudrait appliquer ce modèle à un échantillon plus large, plus représentatif et mieux résolu temporellement afin d'évaluer la validité de cette approche à plus large échelle.

Enfin, nous avons évalué le potentiel d'un dispositif SD-OCT portable à bas coût pour plusieurs applications d'imagerie *in situ*.

Par l'utilisation d'un statif sur-mesure, nous avons validé la faisabilité de l'imagerie en profondeur de greffons cornéens immergés dans leur liquide conservation, à travers leur flacon de scellé. Ce dispositif SD-OCT compact devrait permettre la détection d'antécédents de chirurgie réfractive en banque des yeux via la visualisation des cicatrices de capots cornéens (LASIK). Un algorithme de correction des distorsions de l'image et de détection des hétérogénéités stromales pourrait être mis en place.

Nous avons par ailleurs éprouvé la portabilité du dispositif ainsi que son adaptation facile au suivi d'œdème cornéen lors d'expérimentations dans un laboratoire partenaire sur des cornées fraîches. La reconstruction tridimensionnelle des images OCT permet la vérification du grattage de l'épithélium dans la zone optique d'intérêt. La mesure d'épaisseur cornéenne par OCT pourrait facilement être automatisée avec un *plugin* ImageJ.

Enfin, nous avons adapté les algorithmes de segmentation automatique développés pour la cornée à la mesure d'épaisseur d'objets patrimoniaux vernis, sur la base d'images OCT à haute résolution. Le programme fonctionne pour les vernis stratifiés comprenant

une ou plusieurs couches superposées, éventuellement discontinues, et permet la visualisation de cartographies d'épaisseur extraites des images OCT tridimensionnelles. Il pourrait être affiné pour les cas de couches très fines ou très irrégulières.

Parmi les perspectives de ce travail d'évaluation de la transparence cornéenne par OCT spectrale clinique figure la mesure de l'impact effectif du *roll-off* fréquentiel et de la fonction de détection confocale du système OCT étudié, grâce à des fantômes cornéens adaptés. L'utilisation de dispositifs commerciaux non modifiés entraîne en effet un certain nombre de difficultés, notamment la conception de fantômes à la morphologie réaliste comprenant une pupille (en l'absence de laquelle l'appareil ne détecte pas d'œil et ne déclenche pas l'acquisition). L'option la plus simple resterait la collaboration avec les fournisseurs, qui disposent de la caractérisation complète du dispositif. Il faudrait également réaliser le transfert de la méthode d'évaluation de la transparence cornéenne à d'autres dispositifs OCT dédiés à l'imagerie du segment antérieur de l'œil, comme les systèmes Cirrus 5000 de Carl Zeiss Meditec (Iéna, Allemagne) ou ANTERION[®] de Heidelberg Engineering (Heidelberg, Allemagne). Si l'algorithme de prétraitement développé lors de cette thèse a été pensé pour être aussi souple que possible dans les étapes automatisées, il y aura certainement quelques ajustements à réaliser en fonction du format des images disponibles.

Concernant l'évaluation de la transparence cornéenne en routine clinique, même s'il n'existe pas de *gold standard* quantitatif et/ou objectif à l'heure actuelle il faudrait confronter les paramètres physiques obtenus par OCT aux mesures de densitométrie Scheimpflug et de microscopie confocale. Le problème majeur de la comparaison réside dans le niveau de gris arbitraire des mesures obtenues par densitométrie et microscopie confocale, qui n'est pas interchangeable entre les différentes méthodes [McLaren et al., 2016]. L'établissement de diagrammes de Bland-Altman sur des échantillons représentatifs de cornées normales et pathologiques devrait cependant permettre de comparer les méthodes entre elles.

Enfin, il serait pertinent de poursuivre une approche combinée entre paramètres physiques mesurés et intelligence artificielle, par exemple via des réseaux de neurone convolutifs. Ceux-ci permettraient notamment l'extraction de paramètres de textures, pour l'instant inexploités, tout en restant canalisés par les paramètres physiques en entrée de modèle qui garantissent l'interprétabilité des paramètres de sortie. Ces outils hybrides semblent prometteurs compte tenu de l'existence de bases de données conséquentes dans les hôpitaux. De telles bases de données se prêtent parfaitement à l'entraînement de modèles d'intelligence artificielle dédiés à l'aide au diagnostic clinique pour les praticien-nes, dans une dynamique d'adaptation des outils informatiques actuels au service de la santé.

Annexe A

Références des en-têtes de chapitre

Ces extraits d'œuvres donnent à voir la représentation des yeux et du regard par quelques artistes, à travers l'histoire des arts.

Chapitre I



Le Scribe accroupi, IV^{ème} dynastie égyptienne (-2650 / -2500)
Calcaire, albâtre, cristal de roche.
Musée du Louvre, Paris, France
©2015 musée du Louvre / Christian Décamps

Chapitre II



Méduse, II^{ème} siècle
Mosaïque.
Musée archéologique de Sousse, Sousse, Tunisie
©2001 Pascal Radigue

Chapitre III



Amedeo Modigliani, *Femme assise à la robe bleue*, 1917-1919
Huile sur toile.
Moderna Museet, Stockholm, Suède
©2018 Moderna Museet

Chapitre IV



Paul Klee, *Open-Eyed Group*, 1938
Gouache et huile sur papier.
©2019 Christie's Images, London/Scala, Florence

Chapitre V



JR, *Women Are Heroes – Arbre, Lune, HORIZONTALE*, 2008
Action dans la favela Morro da Providência.
Rio de Janeiro, Brésil
©2008 JR-art.net

Annexe B

Cadre théorique de l'OCT

Dans le chapitre II, nous avons vu que la localisation axiale de particules diffusantes par OCT repose sur l'interprétation d'interférogrammes en termes de profondeur. Cette annexe en pose le cadre théorique.

1 Configuration instrumentale et notations

La première expérience scientifique mettant en évidence le phénomène d'interférences lumineuses est celle des trous d'Young (1802) : elle valide la théorie ondulatoire de la lumière.

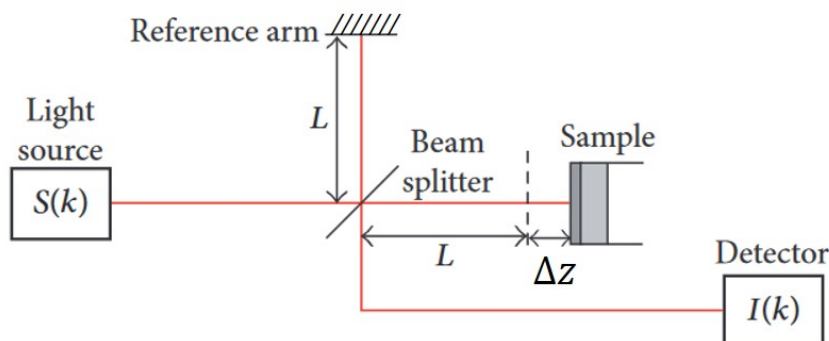


Figure B.1 – Schéma de principe d'un OCT en domaine spectral. La distance L représente la longueur du bras de référence de l'interféromètre ; Δz est la distance unidirectionnelle entre le plan de cohérence (de différence de marche nulle) et un plan de l'échantillon de l'échantillon (ici la surface). Source : [Kalkman, 2017]

Soit le système OCT représenté en Figure B.1. La lumière incidente provient d'une source collimatée de distribution spectrale d'intensité $\tilde{S}(k)$ avec $k = \frac{2\pi}{\lambda}$ le nombre d'onde du rayonnement incident. Dans un premier temps, on considère que cette source est monochromatique (pas de dépendance en k du champ électrique). Une onde plane monochromatique se propage donc dans l'interféromètre, de façon rectiligne et unidirectionnelle (hypothèse paraxiale) ; on néglige la dépendance temporelle du champ électrique $e^{j\omega t}$ ainsi que les effets de polarisation¹. L'onde incidente est caractérisée par l'amplitude complexe

1. Comme les processus de détection de l'œil ou de tout autre détecteur ne sont sensibles qu'à la moyenne temporelle du signal sur un grand nombre de cycles optiques, on néglige la dépendance en $e^{j\omega t}$:

de son champ électrique : $E(z) = E_0 e^{jkz}$ avec $E_0 = \sqrt{S} e^{j\phi_0}$ l'amplitude du champ émis par la source à la longueur d'onde considérée, ϕ_0 étant un terme de phase à l'origine lié aux propriétés radiatives de la source. L'intensité de l'onde émise s'écrit $I_0 = |E_0|^2$.

Une lame séparatrice répartit l'onde incidente entre les deux bras de l'interféromètre, caractérisée par des coefficients de réflexion et transmission en intensité respectivement égaux à α et $1 - \alpha$. D'après les notations de la Figure B.1, le faisceau du bras de référence (respectivement du bras échantillon) s'y propage sur une distance L (resp. $L + \Delta z$) puis est réfléchi par le miroir de référence (resp. par l'échantillon) avec un coefficient de réflexion en amplitude r_r (resp. r_e). À noter que, dans le bras échantillon, la longueur Δz représente la distance physique unidirectionnelle entre le plan de cohérence (ou de différence de marche nulle, c'est-à-dire lorsque les deux bras de l'interféromètre ont la même longueur ; en pointillé sur le schéma) et le point du bras échantillon considéré. Après propagation en sens inverse, les faisceaux sont recombinaison au niveau du cube séparateur et se propagent jusqu'au détecteur que l'on suppose idéal (efficacité de 100%).

Si l'on considère uniquement les interférences issues de la réflexion du faisceau sur la surface de l'échantillon, alors Δz peut être interprétée comme la profondeur de cette surface dans l'image OCT reconstruite.

2 Rappel d'interférométrie à deux ondes

Dans le cas simple où l'on considère uniquement la réflexion à la surface de l'échantillon et où $\alpha^2 = 0.5$, les champs issus du bras de référence E_{ref} et du bras échantillon E_{ech} s'écrivent respectivement :

$$\begin{aligned} E_{ref}(z) &= \frac{r_r}{2} E_0 e^{i(kz + \phi_r)} \\ E_{ech}(z) &= \frac{r_e}{2} E_0 e^{i(kz + \phi_s)} \end{aligned}$$

avec ϕ_r et ϕ_s les phases accumulées par les deux ondes avant recombinaison. D'après la Figure B.1, $\phi_r = \frac{2\pi}{\lambda} 2L$ et $\phi_s = \frac{2\pi}{\lambda} 2(L + \Delta z)$.

La recombinaison des ondes au niveau du cube séparateur résulte en la somme de leurs champs. Par conséquent, l'intensité collectée par le détecteur ponctuel placé en $z = Z$ s'exprime comme suit :

$$\begin{aligned} I_{OCT}(Z) &= |E_{ref}(Z) + E_{ech}(Z)|^2 \\ &= \left| \frac{r_r}{2} E_0 e^{j(kZ + \phi_r)} + \frac{r_e}{2} E_0 e^{j(kZ + \phi_s)} \right|^2 \\ &= \left| \frac{1}{2} E_0 e^{jkZ} \right|^2 \times |r_r e^{j\phi_r} + r_e e^{j\phi_s}|^2 \\ &= \frac{I_0}{4} (r_r e^{j\phi_r} + r_e e^{j\phi_s}) (r_r e^{j\phi_r} + r_e e^{j\phi_s})^* \\ &= \frac{I_0}{4} \left[r_r^2 + r_e^2 + r_r r_e (e^{j\Delta\phi} + e^{-j\Delta\phi}) \right] \\ I_{OCT}(Z) &= \frac{I_0}{4} \left[r_r^2 + r_e^2 + 2r_r r_e \cos(\Delta\phi) \right] \end{aligned} \tag{B.1}$$

$E(z) = \langle E(z, t) \rangle$. On se place par ailleurs dans une approche scalaire, où les ondes se propageant dans les bras de l'interféromètre ont initialement le même état de polarisation.

avec $\Delta\phi = \phi_r - \phi_s = \frac{2\pi}{\lambda}2\Delta z$ le déphasage entre les ondes issues des deux bras de l'interféromètre. On note $\delta = 2\Delta z$ la différence de chemin optique (ou différence de marche) entre les deux bras de l'interféromètre.

Si la distance physique Δz est parcourue dans un milieu matériel d'indice de réfraction n , alors la différence de marche entre les bras de l'interféromètre s'écrit $\delta(\lambda) = 2n\Delta z$. **La profondeur apparente de la surface de l'échantillon dans l'image OCT reconstruite** est alors $\boxed{n\Delta z}$.

Trois termes se distinguent dans l'équation (B.1) : l'intensité du signal issu du bras de référence, l'intensité du signal issu du bras échantillon, et le terme interférentiel dû à la recombinaison. Une démodulation numérique permet de s'affranchir de la composante continue et récupérer uniquement le terme d'intérêt, le dernier, dont la fréquence d'oscillation nous renseigne sur la profondeur de la structure réfléchissante dans l'échantillon : plus une structure diffusante est localisée en profondeur dans l'échantillon, plus la fréquence d'oscillation du signal interférentiel associé, proportionnelle à $\delta(\lambda) = 2n\Delta z$, est élevée.

3 Formalisme pour l'OCT spectrale

Cette partie se base notamment sur la modélisation proposée par [Kalkman, 2017]. La convention utilisée pour la transformée de Fourier inverse est la suivante :

$$\text{TF}^{-1}\{\tilde{F}(k)\}_z = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{F}(k) e^{+jkz} dk$$

On considère maintenant une source étendue, de distribution spectrale d'intensité $\tilde{S}(k)$ normalisée telle que $\int \tilde{S}(k) dk = P_0$ avec P_0 la puissance de sortie de la source.

Le champ émis en entrée de l'interféromètre s'écrit désormais $\tilde{E}_0(k) = \sqrt{\tilde{S}(k)} e^{j\phi_0(k)}$ et son intensité $\tilde{I}_0(k) = |\tilde{E}_0(k)|^2 = \tilde{S}(k)$. Dans l'hypothèse d'un miroir de référence idéal de réflectivité r_r , on peut exprimer le champ électrique issu du bras de référence E_{ref} collecté par le détecteur :

$$\tilde{E}_{\text{ref}}(k) = \sqrt{\alpha(1-\alpha)} r_r \tilde{E}_0(k) e^{2jkL} \quad (\text{B.2})$$

en négligeant l'expression du chemin optique commun aux deux bras avant séparation et après recombinaison du faisceau incident (ce chemin commun n'apparaît pas dans l'expression interférentielle du signal collecté). On considère par ailleurs que le faisceau du bras échantillon ne se réfléchit plus seulement sur sa surface, mais sur toutes les interfaces optiques de sa profondeur : on définit $r_e(z)$ le coefficient de réflexion complexe de l'échantillon et $n(k, z)$ son indice de réfraction. Le champ électrique issu du bras échantillon E_{ech} dépend donc de la somme des ondes successivement réfléchies dans toute la profondeur de l'échantillon, sur une distance $\hat{z} = 2\Delta z$:

$$\tilde{E}_{\text{ech}}(k) = \sqrt{\alpha(1-\alpha)} \tilde{E}_0(k) e^{2jkL} e^{j\pi} \int_{-\infty}^{\infty} r_e\left(\frac{\hat{z}}{2}\right) e^{jk\left[\int_0^{2\Delta z} n(k, z') dz'\right] \hat{z}} d\hat{z} \quad (\text{B.3})$$

avec $e^{j\pi}$ un paramètre de phase supplémentaire lié à la propagation de l'onde dans le cube séparateur [Zetie et al., 2000]. Pour simplifier l'écriture, on prendra par la suite $n(k, z) = 1$

(l'impact de l'indice de réfraction et de la dispersion sera discuté en partie suivante de l'annexe).

L'intensité totale mesurée par le détecteur est $(\tilde{E}_{\text{ref}} + \tilde{E}_{\text{ech}})(\tilde{E}_{\text{ref}} + \tilde{E}_{\text{ech}})^*$ où * symbolise le complexe conjugué. Elle comporte trois contributions : l'intensité du bras de référence qui est extraite du signal *a posteriori* par démodulation, l'intensité du bras échantillon qui est usuellement très faible dans les milieux biologiques, et l'intensité résultant de l'interférence entre les ondes issues des deux bras de l'interféromètre. Pour privilégier la lisibilité de ce qui va suivre, seul le terme interférentiel $\tilde{I}_{\text{int}}(k)$ est considéré. L'expression de l'intensité des interférogrammes est donc, hors composante continue :

$$\tilde{I}_{\text{int}}(k) = \tilde{E}_{\text{ref}}(k)\tilde{E}_{\text{ech}}(k)^* + \tilde{E}_{\text{ref}}(k)^*\tilde{E}_{\text{ech}}(k) \quad (\text{B.4})$$

En supposant que l'échantillon est localisé en $z > 0$ et en combinant l'équation (B.4) avec les équations (B.2) et (B.3), on obtient l'expression suivante de l'intensité des interférogrammes :

$$\tilde{I}_{\text{int}}(k) = \alpha(1 - \alpha)r_r\tilde{S}(k) \left[e^{-j\pi} \int_{-\infty}^0 r_e \left(\frac{\hat{z}}{2} \right)^* e^{-jk\hat{z}} d\hat{z} + e^{j\pi} \int_0^{\infty} r_e \left(\frac{\hat{z}}{2} \right) e^{jk\hat{z}} d\hat{z} \right]$$

soit :

$$\tilde{I}_{\text{int}}(k) = \alpha(1 - \alpha)r_r\tilde{S}(k) \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{r}_e \left(\frac{\hat{z}}{2} \right) e^{-jk\hat{z}} d\hat{z} \quad (\text{B.5})$$

où l'on définit $\tilde{r}_e \left(\frac{\hat{z}}{2} \right) = \tilde{r}_e(z) = e^{-j\pi}r_e(z)^* + e^{j\pi}r_e(z)$ comme une représentation symétrique de la réflectivité en profondeur de l'échantillon. Dans l'équation (B.5), on reconnaît la transformée de Fourier de ce facteur de réflectivité.

On en déduit l'expression complexe du signal OCT en profondeur $s_{\text{OCT}}(\hat{z})$, proportionnel à la transformée de Fourier inverse de l'équation (B.5), c'est-à-dire :

$$s_{\text{OCT}}(\hat{z}) \propto \text{TF}^{-1} \{ \tilde{I}_{\text{int}}(k) \}_{\hat{z}} \quad (\text{B.6})$$

$$\boxed{s_{\text{OCT}}(\hat{z}) \propto \alpha(1 - \alpha)r_r \text{TF}^{-1} \{ \tilde{S}(k) \}_{\hat{z}} \otimes \tilde{r}_e \left(\frac{\hat{z}}{2} \right)} \quad (\text{B.7})$$

où \otimes représente l'opérateur de convolution et $\hat{z} = 2z$ la distance physique d'aller-retour dans l'échantillon. Ce signal est proportionnel à la convolution entre le facteur de réflectivité de l'échantillon et la transformée de Fourier inverse du spectre de la source. En fonction des dispositifs, on mesure le profil d'amplitude $|s_{\text{OCT}}(z)|$ ou d'intensité $|s_{\text{OCT}}(z)|^2$ du signal OCT en profondeur, aussi appelé **A-scan**. Du point de vue du traitement du signal, la détection de l'intensité $|s_{\text{OCT}}(z)|^2$ dans l'espace (OCT spectrale) ou dans le temps (OCT *swept source*) est équivalente.

3.1 Résolution axiale

La résolution axiale est obtenue par l'expression de la réponse impulsionnelle du système OCT (ou PSF), c'est-à-dire le calcul de $|s_{\text{OCT}}(z)|$ pour un échantillon de type fonction δ de Dirac, dont le facteur de réflectivité s'écrit $r_e(z) = r_e\delta(z)$. On considère une source à la distribution spectrale $\tilde{S}(k)$ gaussienne centrée en k_0 et d'écart-type σ_k ; sa largeur à mi-hauteur s'écrit $\Delta k_{\text{FWHM}} = 2\sqrt{2\ln(2)}\sigma_k$.

D'après l'équation (B.7) à laquelle sont intégrés les paramètres susmentionnés, la PSF du système a pour expression :

$$\begin{aligned} |s_{OCT}(z)| &\propto \left| \text{TF}^{-1} \left\{ \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_k^2}} \exp \left[-\frac{(k - k_0)^2}{2\sigma_k^2} \right] \right\} \right|_{\hat{z}|_{\hat{z}=2z}} \\ &\propto \left| \frac{e^{-jk_0 2z}}{4\pi} e^{-(2z)^2 \sigma_k^2 / 2} \right| = \left| \frac{e^{-(2z)^2 \sigma_k^2 / 2}}{4\pi} \right| \end{aligned}$$

On en déduit la largeur à mi-hauteur Δz_{FWHM} de la PSF :

$$\frac{1}{2} = \left| \frac{e^{-\Delta z_{\text{FWHM}}^2 \sigma_k^2 / 2}}{4\pi} \right| \div \left| \frac{e^{-0}}{4\pi} \right| \Rightarrow \Delta z_{\text{FWHM}} = \sigma_k^{-1} \sqrt{2 \ln(2)} \quad (\text{B.8})$$

que l'on peut exprimer en termes de longueur d'onde en considérant la largeur spectrale de la source $\Delta k_{\text{FWHM}} = 2\sqrt{2 \ln(2)} \sigma_k$ et l'égalité $\Delta k = 2\pi \Delta \lambda / \lambda_0^2$:

$$\boxed{\Delta z_{\text{FWHM}} = \frac{2 \ln(2)}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{\delta \lambda_{\text{FWHM}}}} \quad (\text{B.9})$$

3.2 Sensibilité

La sensibilité d'un système OCT est décrite par son rapport signal-à-bruit (ou SNR, de l'anglais *signal to noise ratio*) :

$$\text{SNR} = \left(\frac{P_0 \tau}{h \nu_0} \right) \alpha (1 - \alpha) \frac{r_e^2 r_r^2}{r_e^2 + r_r^2} \quad (\text{B.10})$$

où P_0 est la puissance de sortie de la source, $\nu_0 = k_0 c / 2\pi$ sa fréquence centrale, τ le temps d'intégration du détecteur et h la constante de Planck. L'énergie des photons est ici calculée à la fréquence centrale de la source et non pas aux fréquences individuelles. Cela constitue une hypothèse acceptable dans la mesure où l'étendue spectrale de la source σ_k est petite devant son nombre d'onde central k_0 [Kalkman, 2017].

Dans les milieux biologiques, l'échantillon est bien moins réfléchissant que la surface de référence : $r_e \ll r_r$. Dans cette configuration, le SNR est uniquement déterminé par le bruit de grenaille dû à la fluctuation des photons dans le bras échantillon [Leitgeb et al., 2003].

La perte de sensibilité avec la profondeur typique de l'OCT spectrale, appelée *roll-off* et due à la dimension finie du spectromètre, est détaillée en partie 2.1.3 du Chapitre 2.

3.3 Impact de la dispersion

Les calculs de la partie précédente reposent sur l'hypothèse que $n(k, z) = 1$ ce qui ne correspond pas à la réalité des milieux matériels. Dans un milieu dispersif hétérogène, la propagation des diverses longueurs d'onde (donc des nombres d'onde) de la source n'est pas ralentie de façon identique en tout point du milieu. En effet, la vitesse de propagation v_Φ de l'onde incidente varie localement en fonction de l'indice de réfraction n du milieu :

$v_{\Phi}(k, z) = c/n(k, z)$. Cette légère différence de vitesse de propagation entraîne une variation du chemin optique parcouru dans l'interféromètre par des ondes pourtant issues de la même structure diffusante, ce qui provoque un brouillage du signal OCT associé à cette structure. Ce brouillage se traduit par l'élargissement de la PSF axiale du système, comme démontré ci-dessous.

L'équation de Sellmeier² donne l'expression polynomiale de $n(k)$ autour du nombre d'onde central de la source k_0 :

$$n(k) = \sum_{p=0}^P n_p(k - k_0)^p \quad (\text{B.11})$$

Pour la lisibilité des équations, l'indice optique $n(k)$ est considéré invariant spatialement. Le développement polynomial de l'équation de Sellmeier est intégré à l'expression du spectre interférentiel $\tilde{I}_{int}(k)$ de l'équation (B.5) par développement de Taylor de la phase $\phi = kn(k)2z$ [Trull et al., 2015] :

$$\tilde{I}_{int}(k) \propto \alpha(1 - \alpha)r_r\tilde{S}(k) \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{r}_e \left(\frac{\hat{z}}{2} \right) e^{-jk_0n_0\hat{z}} \prod_{p=0}^P e^{-j(n_p+n_{p+1})\hat{z}(k-k_0)^{p+1}} d\hat{z} \quad (\text{B.12})$$

Cas simple pour une interface unique

Afin de visualiser l'impact de la dispersion dans un cas de figure simple, on considère uniquement la surface située en $z = d$ d'un échantillon d'indice de réfraction $n(k)$. Son facteur de réflexion en amplitude s'écrit $r_e(z) = r_e\delta(z - d)$ avec une version symétrique complexe notée $\tilde{r}_e(z)$. L'équation (B.12) s'écrit alors :

$$\tilde{I}_{int}(k) \propto \alpha(1 - \alpha)r_r r_e \tilde{S}(k) \left[e^{-jk_0n_02d} + e^{jk_0n_02d} \right] \prod_{p=0}^P e^{-j(n_p+n_{p+1})2d(k-k_0)^{p+1}} \quad (\text{B.13})$$

Par transformée de Fourier inverse vers \hat{z} on obtient l'expression suivante du signal OCT dans l'espace direct pour $\hat{z} > 0$:

$$I_{int}(\hat{z}) \propto \alpha(1 - \alpha)r_r r_e e^{jk_0\hat{z}} \text{TF}^{-1} \left\{ \tilde{S}(k) \right\}_{\hat{z} - (n_0+n_1)2d} \otimes \text{TF}^{-1} \left\{ \prod_{p=1}^P e^{-j(n_p+n_{p+1})2dk^{p+1}} \right\} \quad (\text{B.14})$$

Conséquence 1 : Le pic du signal OCT est centré à la position $z = d(n_0+n_1)$, avec (n_0+n_1) l'indice de groupe : **les distances physiques, ici d , sont dilatées dans l'image OCT d'un facteur égal à l'indice de réfraction du milieu** ou au ratio entre les indices du bras échantillon et du bras de référence (par exemple celui du milieu d'immersion de l'objectif, s'il y a lieu). Les images OCT figurent donc des distances *optiques* et non *physiques*.

Conséquence 2 : **La PSF axiale du système OCT est élargie par la dispersion.** Quand la distance d est non nulle et quand le milieu est dispersif ($n_p \neq 0 \forall p \in \mathbb{N}^*$),

2. Une des relations empiriques décrivant la dispersion de la lumière par un milieu réfringent a été écrite par Sellmeier en 1871 : elle corrige notamment l'inexactitude de la loi de Cauchy (1837) dans le proche infrarouge.

la transformée de Fourier inverse du produit d'exponentielles complexes n'est pas une fonction de Dirac ; par conséquent, la convolution du signal OCT avec ce terme entraîne un élargissement de la PSF axiale.

En effet, si l'on considère seulement de la dispersion linéaire (en k) dans le milieu (c'est-à-dire $n_p = 0$ quand $p \geq 2$), le dernier terme de l'équation (B.14) est la TF inverse d'une gaussienne :

$$\text{TF}^{-1} \left\{ e^{-jn_1 2dk^2} \right\}_{\hat{z}=2z} = \frac{1}{2\sqrt{j}2\pi n_1 d} e^{jz^2/n_1 2d} \quad (\text{B.15})$$

Le cas simple d'une unique interface réfléchissante permet d'évaluer l'étalement de la réponse impulsionnelle du système OCT. D'après les équations (B.14) et (B.15), la largeur de la PSF axiale $|I_{int}(z)|$ s'écrit [Kalkman, 2017] :

$$\Delta z_{\text{FWHM}} = \sqrt{2 \ln(2)} \sqrt{\frac{1}{\sigma_k^2} + 16\sigma_k^2 n_1^2 d^2} \quad (\text{B.16})$$

En comparaison avec l'expression de la PSF axiale sans dispersion $\Delta z_{\text{FWHM}} = \sigma_k^{-1} \sqrt{2 \ln(2)}$ (équation B.8) on constate bien un élargissement de la réponse impulsionnelle du système dû au facteur de dispersion linéaire n_1 .

3.4 Impact de l'échantillonnage non linéaire

Qu'il s'agisse d'OCT spectrale ou *swept-source*, le signal OCT est échantillonné dans le domaine de Fourier en sortie de l'interféromètre. Cela se manifeste par la discrétisation du signal fréquentiel en M échantillons successifs de largeur δk , avec M le nombre de pixels du capteur dans le cas de l'OCT à détection spectrométrique. Dans l'hypothèse idéale où la détection est linéaire en fréquence, on peut écrire la relation suivante entre le nombre d'onde k et l'indice m d'un pixel considéré, avec m un entier tel que $m < M$ et k_i la borne inférieure de la bande passante du spectromètre :

$$k_{lin}(m) = k_i + m\delta k$$

La gamme fréquentielle $\Delta k = M\delta k$ du spectromètre encode une étendue spatiale en profondeur $[-z_{max}; z_{max}]$ dans le milieu imagé, avec M points d'échantillonnage. Le pas d'échantillonnage dans le domaine direct est $\delta \hat{z} = 2\pi/(2\Delta k)$, avec \hat{z} la variable spatiale de « profondeur aller-retour » dans l'échantillon [Izatt and Choma, 2008].

Dans la pratique expérimentale, l'échantillonnage est rarement linéaire en nombre d'onde k . Cela **dégrade la sensibilité et la résolution axiale en profondeur** (voir Figure B.2.A) en raison d'un repliement spectral partiel des zones sous-échantillonnées du spectre (la profondeur maximale accessible z_{max} dépendant alors du nombre d'onde) [Bajraszewski et al., 2008]. La relation entre k et l'indice du pixel m s'écrit alors :

$$k_{nlin}(n) = k_i + k_{ii}m + k_{iii}m^2 \quad (\text{B.17})$$

où le paramètre k_{iii} caractérise le degré de non linéarité, il est librement choisi ; les paramètres k_i et k_{ii} peuvent être calculés en fonction de N , k_{iii} et δk [Kalkman, 2017] afin que le détecteur couvre effectivement une plage spectrale d'étendue $M\delta k$.

Expérimentalement, les interférogrammes sont linéarisés *a posteriori* par transformée de Fourier non linéaire ou plus simplement par interpolation numérique [Vergnole et al., 2010] (voir Figure B.2.B).

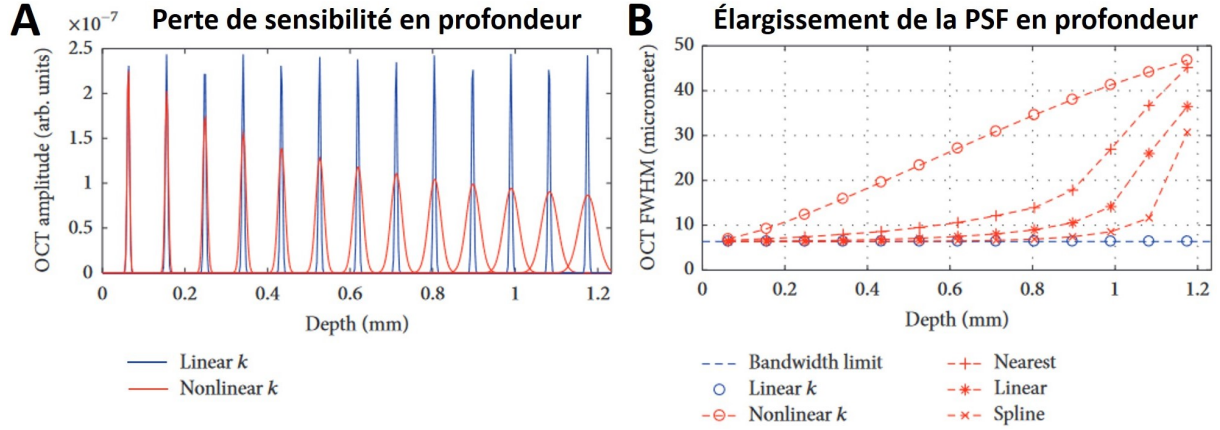


Figure B.2 – Impact de l'échantillon des interférogrammes. (A) Comparaison du signal OCT acquis avec un échantillonnage linéaire (bleu) et non linéaire (rouge). (B) Largeur à mi-hauteur de la PSF axiale du même système OCT pour différents algorithmes d'interpolation (les lignes sont des guides pour l'œil). Figure adaptée de [Kalkman, 2017].

3.5 Hypothèse de diffusion simple

La fraction totale d'intensité capturée par un système d'ouverture numérique ON est explicitée par le coefficient de rétrodiffusion $\mu_{b,ON}$:

$$\mu_{b,ON} = 2\pi\mu_s \int_{\pi-ON}^{\pi+ON} p(\theta) \sin\theta d\theta \quad (\text{B.18})$$

avec $p(\theta)$ la fonction de phase et $\mu_s = 1/\ell_s$ le coefficient de diffusion du milieu.

Avec une hypothèse de diffusion simple dans un milieu dont la surface est située en $z = d$, la transmission en amplitude $t(z)$ des photons balistiques peut être évaluée à toute profondeur $z > d$ par une loi de Beer-Lambert [Izatt et al., 1994] :

$$t(z) = \exp \left[-\frac{1}{2}\mu_T(z-d) \right] u(z-d)$$

avec $u(z-d)$ la fonction d'échantillonnage unitaire en profondeur et $\mu_T = \mu_s + \mu_a$ le coefficient d'atténuation totale, égal à la somme des coefficients d'absorption μ_a et de diffusion μ_s . En considérant l'aller-retour du faisceau échantillon dans le bras de l'interféromètre, on obtient un coefficient de transmission total $t(z)^2 = \exp(-\mu_T(z-d))$ pour l'onde non perturbée s'étant réfléchi sur une interface optique de l'échantillon. Par conséquent, la réflectivité totale de l'échantillon s'écrit :

$$r_e(z) = \sqrt{\mu_{b,ON}} \exp[-\mu_T(z-d)] u(z-d)$$

En considérant que la résolution axiale du système δz est petite devant la distance caractéristique d'atténuation $1/\mu_T$ du signal OCT, alors la convolution de l'équation (B.7) pour une faisceau focalisé dans l'échantillon revient à l'intégration de la PSF multipliée par le coefficient de rétrodiffusion $\sqrt{\mu_{b,ON}}$. Pour un milieu diffusant semi-infini localisé en $z > d$, l'intensité d'un *A-scan* OCT peut-être modélisée par l'expression suivante :

$$|s_{OCT}(z)|^2 = \alpha^2(1-\alpha)^2 r_r^2 \mu_{b,ON} \frac{P_0^2}{8\pi\sigma_k^2} \exp[-2\mu_T(z-d)] u(z-d) \quad (\text{B.19})$$

avec σ_k l'écart-type spectral du faisceau gaussien d'illumination (voir Annexe B partie 3.1). L'intensité d'un *A-scan* OCT est donc proportionnelle au carré de la puissance de la source, au coefficient de rétrodiffusion de l'échantillon et à l'inverse de la largeur spectrale de la source σ_k au carré.

Annexe C

Spécifications techniques des dispositifs utilisés

	RTVue-XR Avanti Optovue, Fremont CA, USA	FF-OCT LL-Tech, Paris, FR	OQ Labscope 2.0 Lumetica, Durham NC, USA	LC-OCT 800 SC Damae Medical, Paris, FR
<i>Note</i>	<i>Présent aux Quinze-Vingts</i>	<i>Présent aux Quinze-Vingts</i>	<i>Présent au LOB</i>	<i>Présent au LOB</i>
Longueur d'onde centrale	840 ± 10 nm	~800 nm	840 nm	800 nm
Résolution latérale	~15 µm	1,6 µm	15 µm	< 1,3 µm
Résolution axiale	5 µm	1 µm	7 µm	< 1,3 µm
Champ de vue latéral	en coupe : 6–9 mm (2–12 mm)	en face : 0,8 x 0,8 mm ²	en face : 5,1 x 5,1 mm ²	en face : 1,2 x 0,5 mm ²
Champ de vue axial (dans l'air)	2,3 mm	~0,7 µm	1,9 mm	0,7 mm
Portabilité	non	non	oui	oui
Coût	~200 k€	~70 k€	~10 k€	~200 k€

Figure C.1 – Spécifications techniques des dispositifs OCT mentionnés dans ce manuscrit (données constructeur). Références associées : FF-OCT LL-Tech [Ghoulali et al., 2015], LC-OCT Damae Medical [Dubois et al., 2018].

Annexe D

Résultats : figures supplémentaires

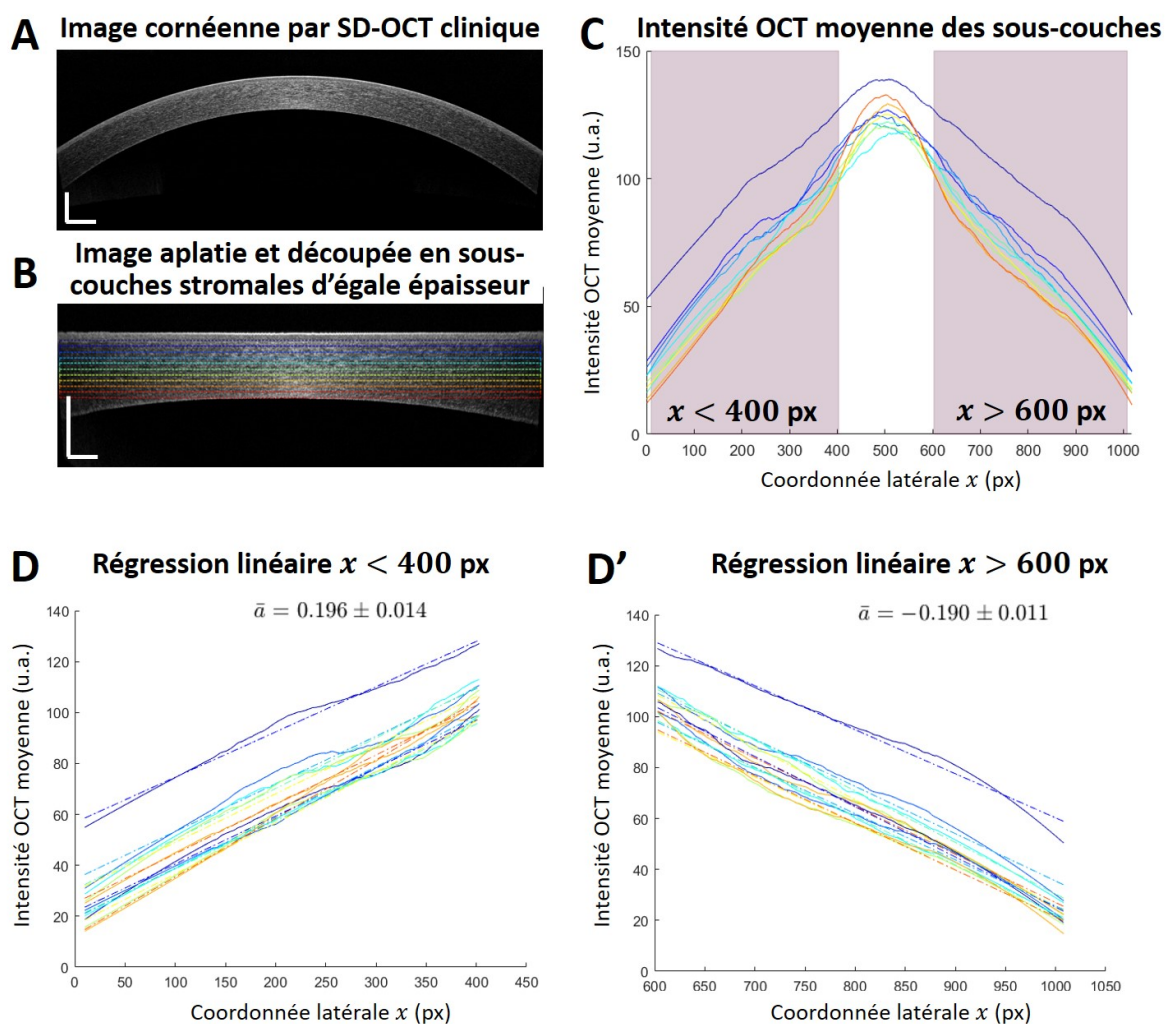


Figure D.1 – Variation du signal SD-OCT cornéen périphérique avec la profondeur. (A) Image cornéenne clinique. (B) Même image aplatie numériquement et discrétisée en 10 sous-couches stromales; la teinte des couleurs code la profondeur. Barres d'échelle : $500 \mu\text{m}$. (C) Intensité moyenne des sous-couches stromales par rapport à la coordonnée latérale; délimitation de deux zones périphériques d'intérêt (en mauve). (D, D') Régressions linéaires des intensités moyennes périphériques : la valeur \bar{a} affichée correspond à la moyenne des coefficients directeurs des pentes mesurées \pm l'écart-type. Le coefficient a n'est pas corrélé à la profondeur des couches.

Parameter	Mode (= rater)	Left eye (OS)			Right eye (OD)			ICC(3,k) for the 4 OCT modes	p-value	95% CI
		mean	SD	CV	mean	SD	CV			
SNR (dB)	CrossLine	18.7	0.6	3%	18.7	0.6	3%	0.39	0.3	-9.7 - 1
	Line	18.1	0.5	3%	17.5	0.6	4%			
	Pachymetry	19.3	0.8	4%	19.4	0.4	2%			
	PachymetryWide	18.8	0.6	3%	18.5	0.9	5%			
B_r	CrossLine	2.2	0.6	28%	3.1	0.6	18%	0.8	0.1	-2.3 - 1
	Line	2.1	0.5	26%	3.0	0.6	21%			
	Pachymetry	2.3	0.8	33%	2.3	0.4	18%			
	PachymetryWide	2.5	0.6	24%	2.8	0.9	31%			
ℓ_s (μm)	CrossLine	506	81	16%	367	121	33%	< 0	0.9	-508 - 0.97
	Line	521	70	13%	368	33	9%			
	Pachymetry	662	214	32%	1516	847	56%			
	PachymetryWide	714	672	94%	355	29	8%			
$T_{coh(stroma)}$	CrossLine	41%	6%	15%	28%	10%	34%	< 0	0.6	-54 - 1
	Line	42%	5%	12%	29%	3%	11%			
	Pachymetry	48%	10%	20%	70%	12%	17%			
	PachymetryWide	44%	17%	38%	28%	3%	10%			

Parameter	ICC(3,k) for 'Line' and 'Cross' OCT	p-value	95% CI	ICC(3,1) for 'Line' and 'Cross' OCT	p-value	95% CI
SNR (dB)	0.18	0.5	-530 - 1	0.1	0.5	-180 - 0.99
B_r	0.999	0.007	0.91 - 1	0.999	0.007	0.84 - 1
ℓ_s (μm)	0.998	0.03	-0.41 - 1	0.996	0.03	-0.17 - 1
$T_{coh(stroma)}$	0.999	0.005	0.96 - 1	0.999	0.005	0.92 - 1

Figure D.2 – Coefficients de corrélation intraclassés (ICC) et leurs intervalles de confiance à 95% pour deux cornées d'un même sujet sain. Les calculs ont été effectués sur Python (v2.7.4) avec la fonction `pingouin.intraclass_corr` du package statistique `Pingouin` (version 0.3.12) [Vallat, 2018]. Le modèle utilisé est de type *two-way mixed-effects* pour évaluer la cohérence entre des mesures multiples par k évaluateurs fixes ($ICC_{3,k}$, les évaluateurs étant les 4 modes d'acquisition du système OCT) ou des mesures uniques ($ICC_{3,1}$).

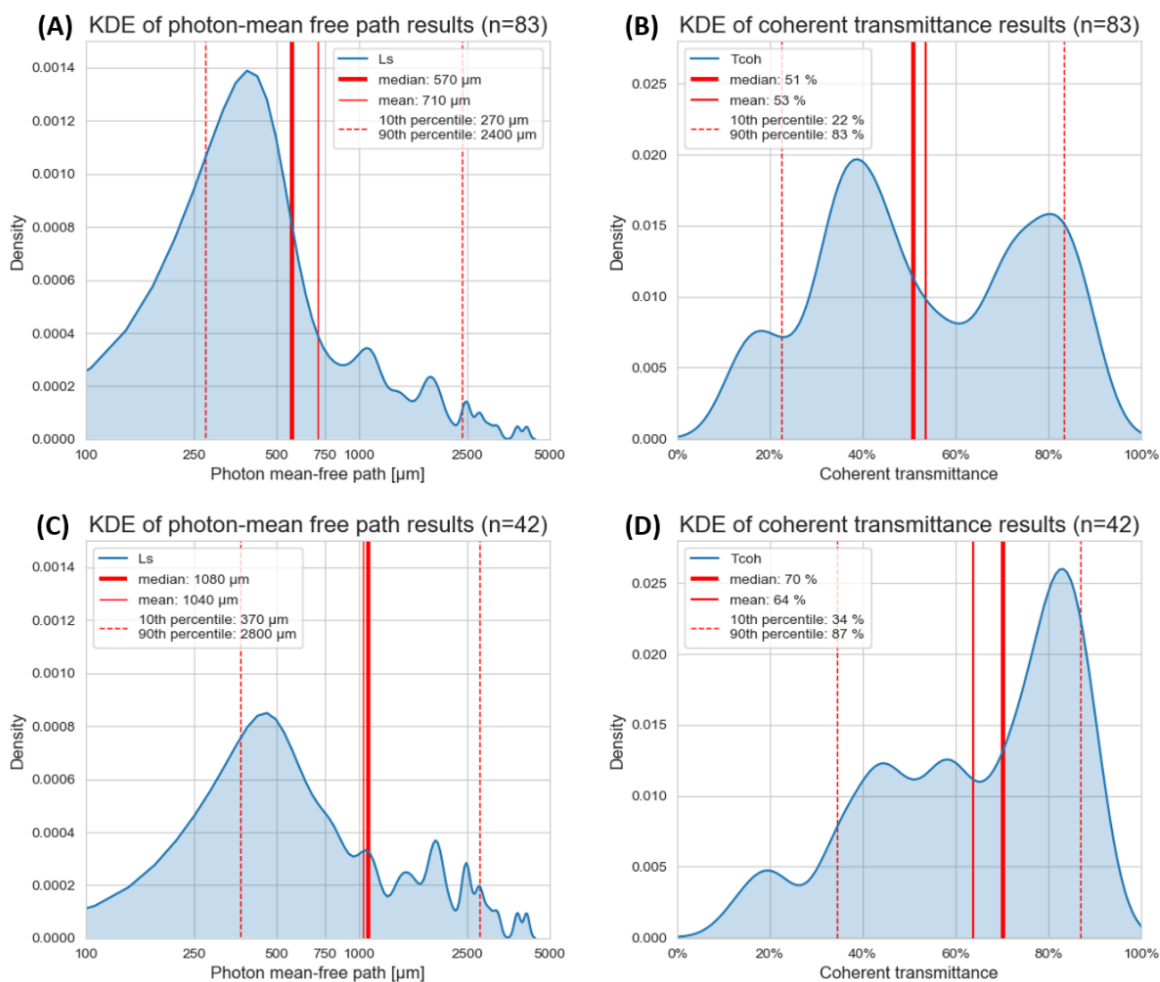


Figure D.3 – *Distribution statistique (estimation par noyau KDE) des quantificateurs de transparence stromale, respectivement le libre parcours moyen de diffusion (l_s , graphes de gauche) et la fraction de lumière cohérente transmise par le stroma ($T_{coh(stroma)}$, graphes de droite). (A,B) Résultats pour l'échantillon de $n = 83$ images de cornées normales acquises en mode 'Line' ou 'Cross'. (C,D) Résultats pour l'échantillon réduit de $n = 43$ images, toujours acquises en mode 'Line' ou 'Cross', présentant un artefact de saturation centrale de largeur nulle ou inférieure à 300 μm . Les graphiques représentent la densité des valeurs mesurées via une estimation par noyau (kernel density estimation, KDE) avec un rayon de lissage respectif de 100 μm et 5% pour l_s et $T_{coh(stroma)}$.*

temps (n)	groupe contrôle				groupe Fuchs			
	- (30)	pré-op (24)	M1 (13)	M3 (12)	M6 (12)	M12 (16)	M18 (11)	
acuité visuelle (logMAR)	0,0 / 0,0 [0,0-0,0]	0,5 / 0,5 [0,3-0,6]	0,22 / 0,18 [0,00-0,30]	0,20 / 0,19 [0,10-0,30]	0,00 / 0,04 [0,00-0,15]	0,02 / 0,05 [0,00-0,12]	0,00 / 0,05 [0,00-0,12]	
pachymétrie	550 μm / 540 μm [510-580 μm]	610 μm / 620 μm [570-680 μm]	560 μm / 560 μm [530-600 μm]	520 μm / 510 μm [490-520 μm]	520 μm / 520 μm [480-550 μm]	510 μm / 520 μm [490-570 μm]	500 μm / 500 μm [460-530 μm]	
B_r	2,8 / 2,9 [1,9-4,0]	5,3 / 5,2 [3,0-7,4]	4,8 / 5,3 [3,1-9,0]	4,9 / 5,5 [3,1-9,2]	4,1 / 5,5 [2,7-10,7]	3,9 / 5,8 [2,9-11,9]	3,2 / 3,4 [2,4-4,9]	
ℓ_s	1250 μm / 1340 μm [400-2500 μm]	450 μm / 610 μm [240-1250 μm]	460 μm / 720 μm [170-1600 μm]	910 μm / 1200 μm [180-2350 μm]	390 μm / 1000 μm [170-2800 μm]	500 μm / 640 μm [190-1000 μm]	680 μm / 1000 μm [250-2450]	
$T_{coh}(stroma)$	73% / 65% [34-84%]	40% / 40% [16-69%]	45% / 45% [13-79%]	65% / 55% [18-87%]	40% / 50% [17-88%]	54% / 45% [17-72%]	62% / 58% [29-87%]	

Figure D.4 – *Synthèse des résultats obtenus pour le groupe contrôle et le groupe Fuchs. Le format des résultats est « médiane / moyenne » puis [écart interdécile]. Les données présentées ici concernent uniquement les images sans artefact de saturation centrale.*

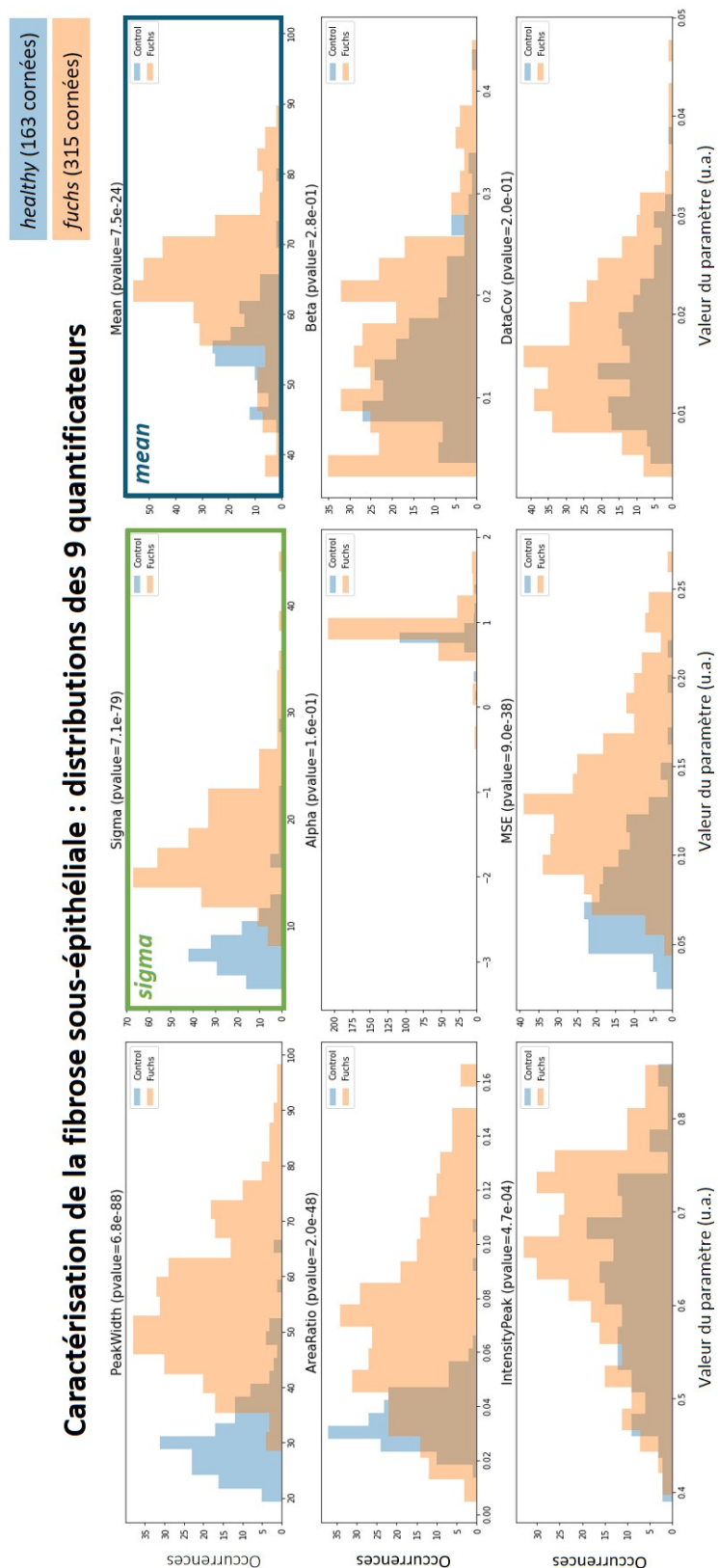


Figure D.5 – Distributions des 9 paramètres morphologiques définis dans le Chapitre 3 en partie 2.1 (page 93). Les p-value renseignées correspondent à t-tests avec correction de Welch ; le risque alpha est fixé à $\alpha = 0.05$.

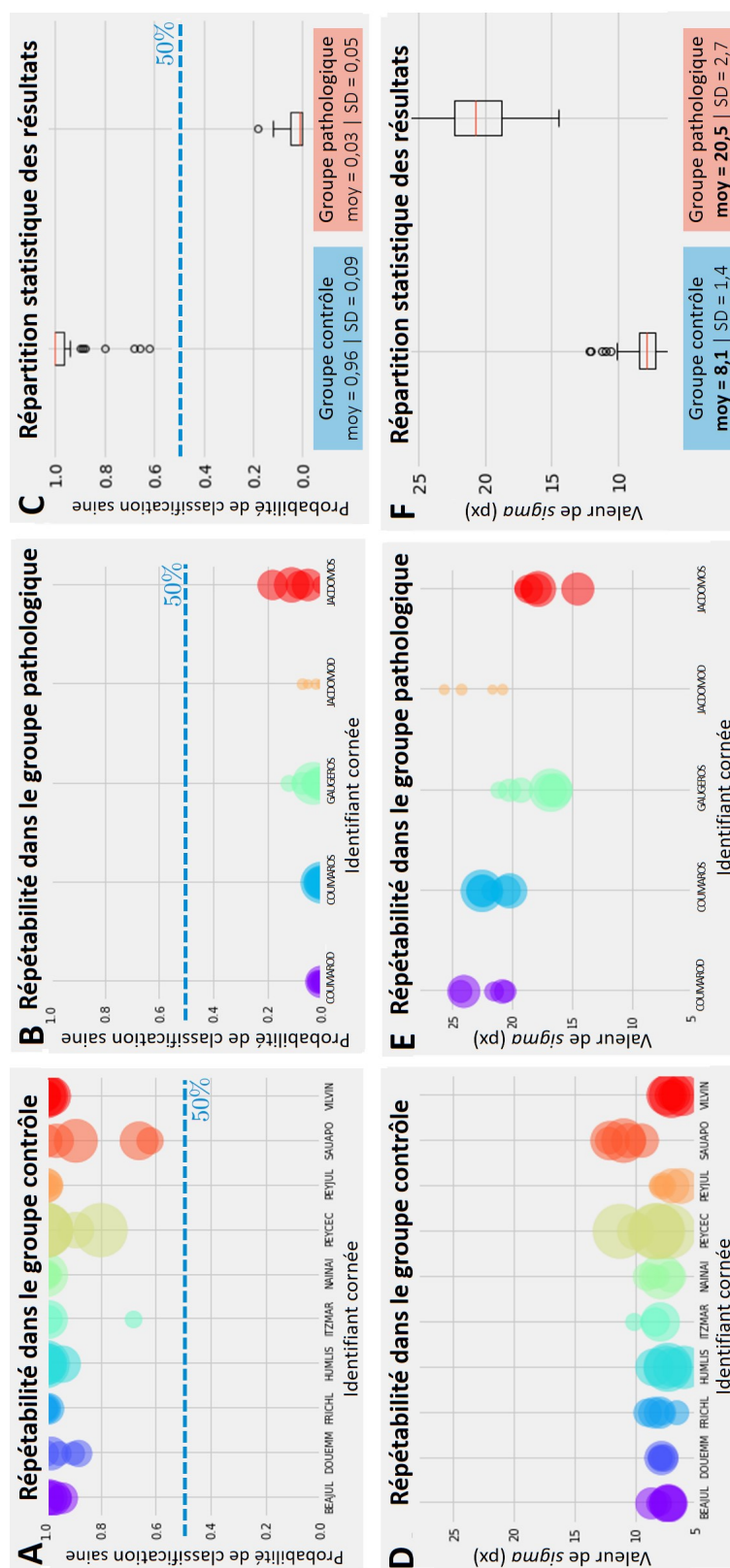


Figure D.6 – Résultats de l'étude de répétabilité sur 10 cornées normales (groupe contrôle) et 5 cornées avec dystrophie de Fuchs (groupe pathologique). (A-B) Probabilités de classification saine et (D-E) valeur du quantificateur sigma pour les 5 images par cornées, respectivement normales et pathologiques. La taille des points est relative au rapport signal-à-bruit de l'image OCT analysée. (C,F) Diagramme de répartition statistique des résultats, respectivement pour la probabilité de classification saine et pour sigma, avec indication de la valeur moyenne et de l'écart-type pour chaque groupe.

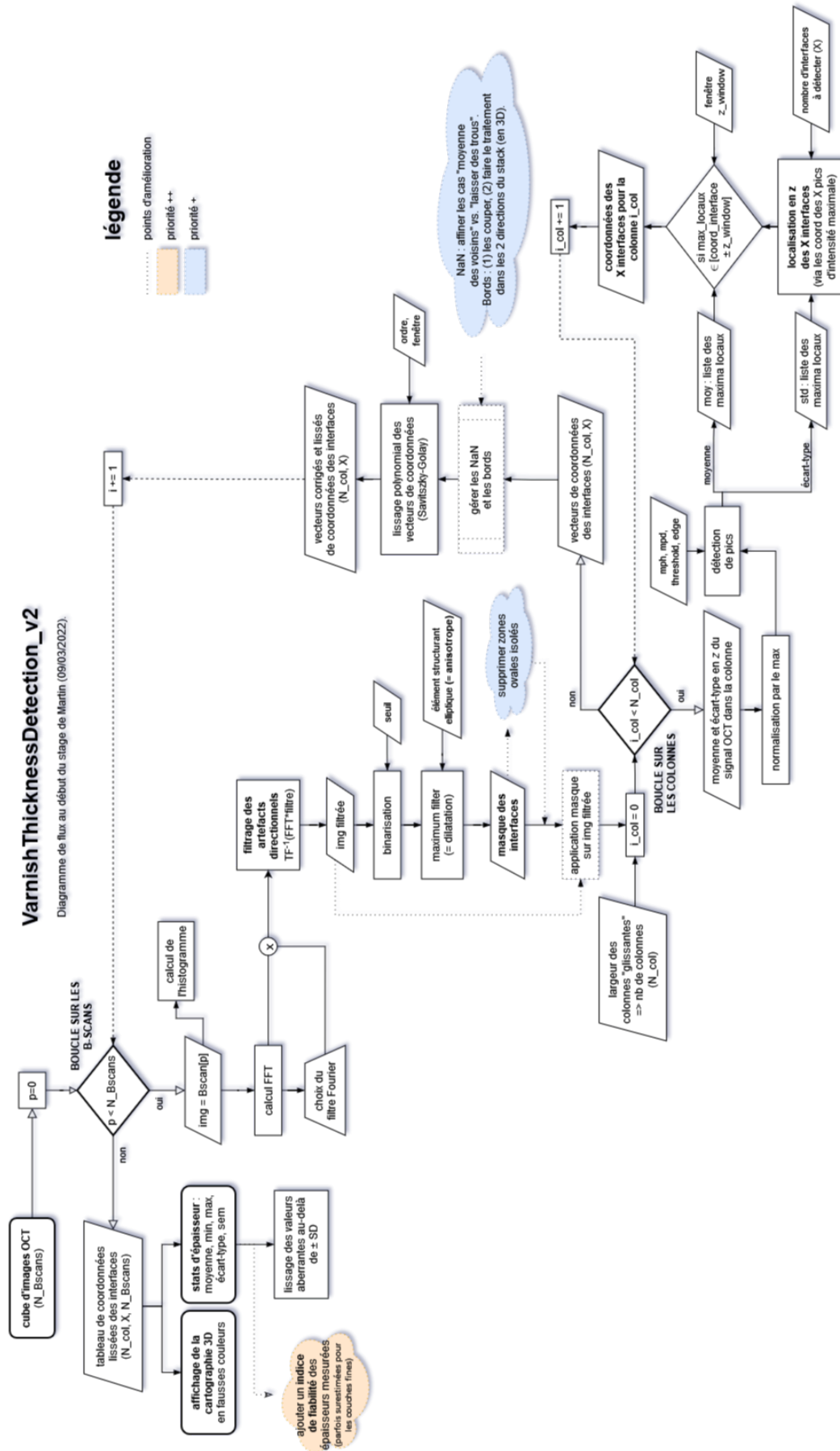


Figure D.7 – Diagramme de flux de l’algorithme de cartographie d’épaisseur de vernis par LC-OCT. Maëlle Vilbert a adapté les codes pour la détection d’interfaces sur les B-scans OCT ; Giulia Galante a eu l’idée du filtrage spatial et a implémenté le passage en 3D.

Bibliographie

- [Abdi and Williams, 2010] Abdi, H. and Williams, L. J. (2010). Principal component analysis : Principal component analysis. Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Statistics, 2(4) :433–459.
- [Agence de la biomédecine, 2020] Agence de la biomédecine (2020). Rapport annuel d’activité. Technical report, Agence de la biomédecine.
- [Aggarwal et al., 2018] Aggarwal, S., Cavalcanti, B. M., Regali, L., Cruzat, A., Trinidad, M., Williams, C., Jurkunas, U. V., and Hamrah, P. (2018). In Vivo Confocal Microscopy Shows Alterations in Nerve Density and Dendritiform Cell Density in Fuchs’ Endothelial Corneal Dystrophy. American Journal of Ophthalmology, 196 :136–144.
- [Almasian et al., 2015] Almasian, M., Bosschaart, N., van Leeuwen, T. G., and Faber, D. J. (2015). Validation of quantitative attenuation and backscattering coefficient measurements by optical coherence tomography in the concentration-dependent and multiple scattering regime. Journal of Biomedical Optics, 20(12) :121314.
- [Almasian et al., 2017] Almasian, M., van Leeuwen, T. G., and Faber, D. J. (2017). OCT Amplitude and Speckle Statistics of Discrete Random Media. Scientific Reports, 7(1) :14873.
- [Almeida and Carvalho, 2007] Almeida, M. S. d. and Carvalho, L. A. (2007). Different schematic eyes and their accuracy to the in vivo eye : a quantitative comparison study. Brazilian Journal of Physics, 37(2a) :378–387.
- [Ang et al., 2021] Ang, M., Gatinel, D., Reinstein, D. Z., Mertens, E., Alió del Barrio, J. L., and Alió, J. L. (2021). Refractive surgery beyond 2020. Eye, 35(2) :362–382.
- [Ang et al., 2018] Ang, M., Tan, A. C. S., Cheung, C. M. G., Keane, P. A., Dolz-Marco, R., Sng, C. C. A., and Schmetterer, L. (2018). Optical coherence tomography angiography : a review of current and future clinical applications. Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 256(2) :237–245.
- [Atchison et al., 2008] Atchison, D. A., Markwell, E. L., Kasthurirangan, S., Pope, J. M., Smith, G., and Swann, P. G. (2008). Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. Journal of Vision, 8(4) :29.
- [Atchison and Thibos, 2016] Atchison, D. A. and Thibos, L. N. (2016). Optical models of the human eye. Clinical and Experimental Optometry, 99(2) :99–106.
- [Aumann et al., 2019] Aumann, S., Donner, S., Fischer, J., and Müller, F. (2019). Optical Coherence Tomography (OCT) : Principle and Technical Realization. In Bille, J. F., editor, High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology, pages 59–85. Springer International Publishing, Cham.
- [Bajraszewski et al., 2008] Bajraszewski, T., Wojtkowski, M., Szkulmowski, M., Szkulmowska, A., Huber, R., and Kowalczyk, A. (2008). Improved spectral optical coherence tomography using optical frequency comb. Optics Express, 16(6) :4163.

- [Baumann et al., 2007] Baumann, B., Pircher, M., Götzinger, E., and Hitzenberger, C. K. (2007). Full range complex spectral domain optical coherence tomography without additional phase shifters. *Optics Express*, 15(20) :13375.
- [Beems and Van Best, 1990] Beems, E. M. and Van Best, J. A. (1990). Light transmission of the cornea in whole human eyes. *Experimental Eye Research*, 50(4) :393–395.
- [Benedek, 1971] Benedek, G. B. (1971). Theory of Transparency of the Eye. *Applied Optics*, 10(3) :459.
- [Bennett and Rabbetts, 1989] Bennett, A. G. and Rabbetts, R. B. (1989). *Clinical visual optics*. Butterworths, London, 2nd ed edition.
- [Bergmanson et al., 2005] Bergmanson, J. P., Horne, J., Doughty, M. J., Garcia, M., and Gondo, M. (2005). Assessment of the number of lamellae in the central region of the normal human corneal stroma at the resolution of the transmission electron microscope. *Eye & contact lens*, 31(6) :281–287. Publisher : LWW.
- [Biedermann et al., 2010] Biedermann, B. R., Wieser, W., Eigenwillig, C. M., Klein, T., and Huber, R. (2010). Direct measurement of the instantaneous linewidth of rapidly wavelength-swept lasers. *Optics Letters*, 35(22) :3733.
- [Birk et al., 1990] Birk, D. E., Fitch, J. M., Babiarz, J. P., Doane, K. J., and Linsenmayer, T. F. (1990). Collagen fibrillogenesis in vitro : interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. *Journal of cell science*, 95(4) :649–657. Publisher : Company of Biologists The Company of Biologists, Bidder Building, 140 Cowley . . .
- [Biswas et al., 2001] Biswas, S., Munier, F. L., Yardley, J., Hart-Holden, N., Perveen, R., Cousin, P., Sutphin, J. E., Noble, B., Batterbury, M., Kielty, C., Hackett, A., Bonshek, R., Ridgway, A., McLeod, D., Sheffield, V. C., Stone, E. M., Schorderet, D. F., and Black, G. C. M. (2001). Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Human molecular genetics*, 10(21) :2415–2423.
- [Bocheux, 2019] Bocheux, R. (2019). *Caractérisation objective et quantitative de la transparence cornéenne par OCT plein champ et microscopie holographique*. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, ENSTA, Palaiseau, FR.
- [Bocheux et al., 2019a] Bocheux, R., Pernot, P., Borderie, V., Plamann, K., and Irsch, K. (2019a). Quantitative measures of corneal transparency, derived from objective analysis of depth-resolved corneal images, demonstrated with full-field optical coherence tomographic microscopy. *PLOS ONE*, 14(8) :e0221707.
- [Bocheux et al., 2019b] Bocheux, R., Rivière, B., Pernot, P., Georgeon, C., Borderie, V., Irsch, K., and Plamann, K. (2019b). Objective and quantitative analysis of corneal transparency with clinical spectral-domain optical coherence tomography. In Brown, J. Q. and van Leeuwen, T. G., editors, *Proc. SPIE 11073, Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II*, page 43, Munich, Germany. SPIE.
- [Boettner and Wolter, 1962] Boettner, E. A. and Wolter, R. (1962). Transmission of the ocular media. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1(6) :8.
- [Bonnot-Diconne et al., 2021] Bonnot-Diconne, C., Radepon, M., and Robinet, L. (2021). La feuille d’argent dans les décors en cuir doré polychrome (XVIIe-XVIIIe siècle) - Mise en oeuvre, altérations et analyses. In *ICOM Métal France 2021 - Métal : support de décor ou élément du décor*.

- [Boote et al., 2013] Boote, C., Dooley, E. P., Gardner, S. J., Kamma-Lorger, C. S., Hayes, S., Nielsen, K., Hjortdal, J., Sorensen, T., Terrill, N. J., and Meek, K. M. (2013). Quantification of Collagen Ultrastructure after Penetrating Keratoplasty – Implications for Corneal Biomechanics. PLoS ONE, 8(7) :e68166.
- [Borderie and Georgeon, 2020a] Borderie, V. and Georgeon, C. (2020a). La dystrophie de Fuchs : une pathologie dont la compréhension et le traitement sont en plein essor [Partie 1]. Les Cahiers d’Ophtalmologie, 238(32-6).
- [Borderie and Georgeon, 2020b] Borderie, V. and Georgeon, C. (2020b). La dystrophie de Fuchs : une pathologie dont la compréhension et le traitement sont en plein essor [Partie 2]. Les Cahiers d’Ophtalmologie, 239(20-2).
- [Borderie et al., 2005] Borderie, V., Touzeau, O., Bourcier, T., and Laroche, L. (2005). Physiologie de la cornée. EMC - Ophtalmologie, 2(2) :103–117.
- [Braunstein et al., 1996] Braunstein, R. E., Jain, S., McCally, R. L., Stark, W. J., Connolly, P. J., and Azar, D. T. (1996). Objective measurement of corneal light scattering after excimer laser keratectomy. Ophthalmology, 103(3) :439–443.
- [Breiman, 2001] Breiman, L. (2001). Random forests. Machine learning, 45(1) :5–32. Publisher : Springer.
- [Bron et al., 2004] Bron, A., Tiffany, J., Gouveia, S., Yokoi, N., and Voon, L. (2004). Functional aspects of the tear film lipid layer. Experimental Eye Research, 78(3) :347–360.
- [Burns and Williams, 2012] Burns, P. D. and Williams, D. (2012). Measurement of texture loss for JPEG 2000 compression. page 82930C, Burlingame, California, United States.
- [Cankaya et al., 2018] Cankaya, A. B., Tekin, K., Kiziltoprak, H., Karahan, S., and Yilmazbas, P. (2018). Assessment of corneal backward light scattering in the healthy cornea and factors affecting corneal transparency. Japanese Journal of Ophthalmology, 62(3) :335–341.
- [Charpentier et al., 2021] Charpentier, S., Keilani, C., Maréchal, M., Friang, C., De Faria, A., Froussart-Maille, F., and Delbarre, M. (2021). Corneal haze post photorefractive keratectomy. Journal Français d’Ophtalmologie, 44(9) :1425–1438.
- [Cheng et al., 2015] Cheng, X., Petsche, S. J., and Pinsky, P. M. (2015). A structural model for the *in vivo* human cornea including collagen-swelling interaction. Journal of The Royal Society Interface, 12(109) :20150241.
- [Cheng and Pinsky, 2013] Cheng, X. and Pinsky, P. M. (2013). Mechanisms of self-organization for the collagen fibril lattice in the human cornea. Journal of the Royal Society Interface, 10(87) :20130512. Publisher : The Royal Society.
- [Cheng and Pinsky, 2015] Cheng, X. and Pinsky, P. M. (2015). The Balance of Fluid and Osmotic Pressures across Active Biological Membranes with Application to the Corneal Endothelium. PLOS ONE, 10(12) :e0145422.
- [Choma et al., 2003] Choma, M., Sarunic, M., Yang, C., and Izatt, J. (2003). Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. Optics Express, 11(18) :2183.
- [Chow and Chan, 2021] Chow, S.-C. and Chan, J. C.-H. (2021). Review on the Use of Topical Ocular Hypertonic Saline in Corneal Edema. Cornea, Publish Ahead of Print.

- [Commission électrotechnique internationale, 2015] Commission électrotechnique internationale (2015). Luminance énergétique. Technical Report CIE 60050 Vocabulaire électrotechnique international. (1ère édition 1987).
- [Corbett and Marshall, 1996] Corbett, M. C. and Marshall, J. (1996). Corneal haze after photo refractive keratectomy. page 24.
- [Craig et al., 1995] Craig, J. P., Simmons, P. A., Patel, S., and Tomlinson, A. (1995). Refractive Index and Osmolality of Human Tears :. Optometry and Vision Science, 72(10) :718–724.
- [Crotti et al., 2013] Crotti, C., Deloison, F., Alahyane, F., Aptel, F., Kowalczyk, L., Legeais, J.-M., Peyrot, D. A., Savoldelli, M., and Plamann, K. (2013). Wavelength Optimization in Femtosecond Laser Corneal Surgery. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 54(5) :3340.
- [de Boer et al., 2017] de Boer, J. F., Leitgeb, R., and Wojtkowski, M. (2017). Twenty-five years of optical coherence tomography : the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. Biomedical Optics Express, 8(7) :3248.
- [de Oliveira and Wilson, 2020] de Oliveira, R. C. and Wilson, S. E. (2020). Descemet’s membrane development, structure, function and regeneration. Experimental Eye Research, 197 :108090.
- [Deng et al., 2018] Deng, S. X., Lee, W. B., Hammersmith, K. M., Kuo, A. N., Li, J. Y., Shen, J. F., Weikert, M. P., and Shtein, R. M. (2018). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty : Safety and Outcomes. Ophthalmology, 125(2) :295–310.
- [Dohlman et al., 2019] Dohlman, T. H., Yin, J., and Dana, R. (2019). Methods for Assessing Corneal Opacity. Seminars in Ophthalmology, 34(4) :205–210.
- [Doughty and Zaman, 2000] Doughty, M. J. and Zaman, M. L. (2000). Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures. Survey of Ophthalmology, 44(5) :367–408.
- [Drexler and Fujimoto, 2015] Drexler, W. and Fujimoto, J. G., editors (2015). Optical Coherence Tomography. Springer International Publishing, Cham.
- [Drexler et al., 2014] Drexler, W., Liu, M., Kumar, A., Kamali, T., Unterhuber, A., and Leitgeb, R. A. (2014). Optical coherence tomography today : speed, contrast, and multimodality. Journal of Biomedical Optics, 19(7) :071412.
- [Droutsas et al., 2010] Droutsas, K., Ham, L., Dapena, I., Geerling, G., Oellerich, S., and Melles, G. (2010). [Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK) : first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy]. Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde, 227(6) :467–477.
- [Dubey et al., 2008] Dubey, S. K., Mehta, D. S., Anand, A., and Shakher, C. (2008). Simultaneous topography and tomography of latent fingerprints using full-field swept-source optical coherence tomography. Journal of Optics A : Pure and Applied Optics, 10(1) :015307.
- [Dubois et al., 2018] Dubois, A., Levecq, O., Azimani, H., Siret, D., Barut, A., Suppa, M., del Marmol, V., Malveyh, J., Cinotti, E., Rubegni, P., and Perrot, J.-L. (2018). Line-field confocal optical coherence tomography for high-resolution noninvasive imaging of skin tumors. Journal of Biomedical Optics, 23(10) :1.
- [Dubois et al., 2008] Dubois, A., Moreau, J., and Boccara, C. (2008). Spectroscopic ultrahigh-resolution full-field optical coherence microscopy. Optics Express, 16(21) :17082.

- [Dwork et al., 2019] Dwork, N., Smith, G. T., Leng, T., Pauly, J. M., and Bowden, A. K. (2019). Automatically Determining the Confocal Parameters From OCT B-Scans for Quantification of the Attenuation Coefficients. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 38(1) :261–268.
- [Eigenwillig et al., 2009] Eigenwillig, C. M., Biedermann, B. R., Wieser, W., and Huber, R. (2009). Wavelength swept amplified spontaneous emission source. *Optics Express*, 17(21) :18794.
- [Faber et al., 2004] Faber, D. J., van der Meer, F. J., Aalders, M. C. G., and van Leeuwen, T. G. (2004). Quantitative measurement of attenuation coefficients of weakly scattering media using optical coherence tomography. *Optics Express*, 12(19) :4353.
- [Fantes et al., 1990] Fantes, F. E., Hanna, K. D., Waring, G. O., Pouliquen, Y., Thompson, K. P., and Savoldelli, M. (1990). Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Archives of Ophthalmology*, 108(5) :665.
- [Fercher et al., 2003] Fercher, A. F., Drexler, W., Hitzenberger, C. K., and Lasser, T. (2003). Optical coherence tomography—principles and applications. *Reports on progress in physics*, 66(2) :239.
- [Feuk, 1970] Feuk, T. (1970). On the Transparency of the Stroma in the Mammalian Cornea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-17(3) :186–190.
- [Gain et al., 2016] Gain, P., Jullienne, R., He, Z., Aldossary, M., Acquart, S., Cognasse, F., and Thuret, G. (2016). Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmology*, 134(2) :167.
- [Gatinel, 2014a] Gatinel, D. (2014a). La cornée. <https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/>.
- [Gatinel, 2014b] Gatinel, D. (2014b). Topographie cornéenne : cartes de courbure. <https://www.gatinel.com/recherche-formation/topographie-corneenne/topographie-corneenne-cartes-de-courbure/>.
- [Gatinel, 2015] Gatinel, D. (2015). La pupille de l’oeil. <https://www.gatinel.com/recherche-formation/pupille-irienne/>.
- [Gatinel, 2021] Gatinel, D. (2021). LASIK : définition et principes technique. <https://www.gatinel.com/chirurgie-refractive/les-techniques-operatoires/lasik-technique-avec-decoupe-de-capot/>.
- [Gelman et al., 2015] Gelman, A., Lee, D., and Guo, J. (2015). Stan : A probabilistic programming language for Bayesian inference and optimization. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 40(5) :530–543. Publisher : Sage Publications Sage CA : Los Angeles, CA.
- [Ghouali et al., 2015] Ghouali, W., Grieve, K., Bellefqih, S., Sandali, O., Harms, F., Laroche, L., Paques, M., and Borderie, V. (2015). Full-Field Optical Coherence Tomography of Human Donor and Pathological Corneas. *Current Eye Research*, 40(5) :526–534.
- [Gil et al., 2019] Gil, M., Soare, S., Georges, G., Lamoine, L. S., Gonzalvez, M., Hoffart, L., Guerin, C., Gard, C., Yin, G. H. W., and Deumie, C. (2019). Detection of fine modifications in bulk corneal grafts based on backscattered light quantification. *Optics Communications*, 434 :246–252.
- [Gong et al., 2020] Gong, P., Almasian, M., van Soest, G., de Bruin, D. M., van Leeuwen, T. G., Sampson, D. D., and Faber, D. J. (2020). Parametric imaging of attenuation by optical coherence tomography : review of models, methods, and clinical translation. *Journal of Biomedical Optics*, 25(04) :1.

- [Goode, 1925] Goode, J. P. (1925). The Homolosine projection : A new device for portraying the Earth's surface entire. Annals of the Association of American Geographers, 15(3) :119–125. Publisher : Taylor & Francis.
- [Grand View Research, 2022] Grand View Research (2022). Optical Coherence Tomography Market Size, Share & Trends Analysis Report By Technology, By Type, By Application, By Region, And Segment Forecasts, 2022 - 2030. Market Report GVR-1-68038-251-8, San Francisco, USA.
- [Gullstrand, 1967] Gullstrand, A. (1967). How I found the mechanism of intracapsular accommodation. In Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921, pages 141–431. Elsevier, Amsterdam.
- [Guo and Riebel, 2006] Guo, X. and Riebel, U. (2006). Theoretical direct correlation function for two-dimensional fluids of monodisperse hard spheres. The Journal of chemical physics, 125(14) :144504. Publisher : American Institute of Physics.
- [Hagen-Eggert et al., 2012] Hagen-Eggert, M., Koch, P., and Hüttmann, G. (2012). Analysis of the signal fall-off in spectral domain optical coherence tomography systems. page 82131K, San Francisco, California, USA.
- [Harper et al., 1996] Harper, C. L., Boulton, M. E., Bennett, D., Marcyniuk, B., Jarvis-Evans, J. H., Tullo, A. B., and Ridgway, A. E. (1996). Diurnal variations in human corneal thickness. British Journal of Ophthalmology, 80(12) :1068–1072.
- [Hart and Farrell, 1969] Hart, R. W. and Farrell, R. A. (1969). Light Scattering in the Cornea. Journal of the Optical Society of America, 59(6) :766.
- [Hayes et al., 2007] Hayes, S., Boote, C., Lewis, J., Sheppard, J., Abahussin, M., Quantock, A. J., Purslow, C., Votruba, M., and Meek, K. M. (2007). Comparative study of fibrillar collagen arrangement in the corneas of primates and other mammals. The Anatomical Record : Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology : Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology, 290(12) :1542–1550. Publisher : Wiley Online Library.
- [He et al., 2011] He, X., Mourot, G., Maquin, D., Ragot, J., Beausery, P., and Smolarz, A. (2011). One-class SVM in multi-task learning. Troyes, FR. CRC Press.
- [Hillenaar et al., 2011] Hillenaar, T., Cals, R. H. H., Eilers, P. H. C., Wubbels, R. J., van Cleynenbreugel, H., and Remeijer, L. (2011). Normative Database for Corneal Backscatter Analysis by In Vivo Confocal Microscopy. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52(10) :7274.
- [Huang et al., 1991] Huang, D., Swanson, E., Lin, C., Schuman, J., Stinson, W., Chang, W., Hee, M., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C., and et, a. (1991). Optical coherence tomography. Science, 254(5035) :1178–1181.
- [Irsch et al., 2015] Irsch, K., Borderie, M., Grieve, K., Plamann, K., Laroche, L., and Borderie, V. M. (2015). Objective Analysis of Stromal Light Backscattering with Full-Field Optical Coherence Tomographic Microscopy Shows Potential to Quantify Corneal Transparency. In Frontiers in Optics 2015, page FW6A.6, San Jose, California. OSA.
- [Irsch and Shah, 2012] Irsch, K. and Shah, A. A. (2012). Birefringence of the central cornea in children assessed with scanning laser polarimetry. Journal of Biomedical Optics, 17(8) :086001.
- [Ivarsen, 2003] Ivarsen, A. (2003). Characterisation of corneal fibrotic wound repair at the LASIK flap margin. British Journal of Ophthalmology, 87(10) :1272–1278. 39 citations (Crossref) [2022-12-11].

- [Izatt and Choma, 2008] Izatt, J. A. and Choma, M. A. (2008). Theory of Optical Coherence Tomography. In Greenbaum, E., Drexler, W., and Fujimoto, J. G., editors, Optical Coherence Tomography, pages 47–72. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. Series Title : Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering.
- [Izatt et al., 2015] Izatt, J. A., Choma, M. A., and Dhalla, A.-H. (2015). Theory of Optical Coherence Tomography. In Drexler, W. and Fujimoto, J. G., editors, Optical Coherence Tomography, pages 65–94. Springer International Publishing, Cham.
- [Izatt et al., 1994] Izatt, J. A., Swanson, E. A., Fujimoto, J. G., Hee, M. R., and Owen, G. M. (1994). Optical coherence microscopy in scattering media. Optics Letters, 19(8) :590.
- [Jeng and Ahmad, 2021] Jeng, B. H. and Ahmad, S. (2021). In Pursuit of the Elimination of Corneal Blindness : Is Establishing Eye Banks and Training Surgeons Enough? Ophthalmology, 128(6) :813–815.
- [Jester et al., 1999] Jester, J. V., Petroll, W. M., and Cavanagh, H. D. (1999). Corneal stromal wound healing in refractive surgery : the role of myofibroblasts. Progress in retinal and eye research, 18(3) :311–356. Publisher : Elsevier.
- [Joyce, 2005] Joyce, N. C. (2005). Cell cycle status in human corneal endothelium. Experimental eye research, 81(6) :629–638.
- [Kalkman, 2017] Kalkman, J. (2017). Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Signal Analysis and Numerical Modeling. International Journal of Optics, 2017 :1–16.
- [Kassambara, 2017] Kassambara, A. (2017). ACP - Analyse en Composantes Principales avec R : L'Essentiel - STHDA.
- [Kaur and Sohi, 2017] Kaur, H. and Sohi, N. (2017). A Study for Applications of Histogram in Image Enhancement. The International Journal of Engineering and Science, 06(06) :59–63.
- [King-Smith et al., 2000] King-Smith, P. E., Fink, B. A., Fogt, N., Nichols, K. K., Hill, R. M., and Wilson, G. S. (2000). The thickness of the human precorneal tear film : evidence from reflection spectra. Investigative ophthalmology & visual science, 41(11) :3348–3359. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- [Klyce et al., 2004] Klyce, S. D., Karon, M. D., and Smolek, M. K. (2004). Advantages and Disadvantages of the Zernike Expansion for Representing Wave Aberration of the Normal and Aberrated Eye. Journal of Refractive Surgery, 20(5) :1081–597X–20040901–25.
- [Ko et al., 2004] Ko, T. H., Adler, D. C., Fujimoto, J. G., Mamedov, D., Prokhorov, V., Shidlovski, V., and Yakubovich, S. (2004). Ultrahigh resolution optical coherence tomography imaging with a broadband superluminescent diode light source. Optics Express, 12(10) :2112.
- [Kobayashi et al., 2013] Kobayashi, A., Yokogawa, H., Yamazaki, N., Masaki, T., and Sugiyama, K. (2013). In Vivo Laser Confocal Microscopy after Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. Ophthalmology, 120(5) :923–930.
- [Komai and Ushiki, 1991] Komai, Y. and Ushiki, T. (1991). The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. Investigative ophthalmology & visual science, 32(8) :2244–2258. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.

- [Koo and Li, 2016] Koo, T. K. and Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. Journal of Chiropractic Medicine, 15(2) :155–163.
- [Korobelnik, 2019] Korobelnik, J.-F. (2019). OCT en ophtalmologie : rapport 2019. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- [Krachmer, 1978] Krachmer, J. H. (1978). Corneal Endothelial Dystrophy : A Study of 64 Families. Archives of Ophthalmology, 96(11) :2036.
- [Laan et al., 2014] Laan, N., Bremmer, R. H., Aalders, M. C., and de Bruin, K. G. (2014). Volume Determination of Fresh and Dried Bloodstains by Means of Optical Coherence Tomography. Journal of Forensic Sciences, 59(1) :34–41.
- [Lama, 2021] Lama, H. (2021). Mesure quantitative de la transparence cornéenne par SD-OCT : application dans la dystrophie endothéliale de Fuchs et suivi après DMEK. Thèse de doctorat, Université de Paris, Paris, FR.
- [LaRocca et al., 2011] LaRocca, F., Chiu, S. J., McNabb, R. P., Kuo, A. N., Izatt, J. A., and Farsiu, S. (2011). Robust automatic segmentation of corneal layer boundaries in SDOCT images using graph theory and dynamic programming. Biomedical Optics Express, 2(6) :1524.
- [Latour and Robinet, 2019] Latour, G. and Robinet, L. (2019). La microscopie optique tridimensionnelle, de l'imagerie biomédicale à la caractérisation des objets du patrimoine. In Instrumentation portable : quels enjeux pour l'archéométrie ?, page 18. Sciences archéologiques.
- [Laverne-Acquart, 2013] Laverne-Acquart, S. (2013). Banque de cornée : 10 ans d'innovations en contrôle qualité du greffon cornéen et projets d'avenir. PhD thesis, Université Jean Monnet, Saint-Étienne, FR.
- [Lee and Rolland, 2008] Lee, K.-S. and Rolland, J. P. (2008). Bessel beam spectral-domain high-resolution optical coherence tomography with micro-optic axicon providing extended focusing range. Optics Letters, 33(15) :1696.
- [Leitgeb et al., 2003] Leitgeb, R., Hitzenberger, C., and Fercher, A. (2003). Performance of fourier domain vs time domain optical coherence tomography. Optics Express, 11(8) :889.
- [Leitgeb et al., 2014] Leitgeb, R. A., Werkmeister, R. M., Blatter, C., and Schmetterer, L. (2014). Doppler Optical Coherence Tomography. Progress in Retinal and Eye Research, 41 :26–43.
- [Lerman, 1984] Lerman, S. (1984). Biophysical aspects of corneal and lenticular transparency. Current Eye Research, 3(1) :3–14.
- [Levitz et al., 2004] Levitz, D., Thrane, L., Frosz, M. H., Andersen, P. E., Andersen, C. B., Andersson-Engels, S., Valanciunaite, J., Swartling, J., and Hansen, P. R. (2004). Determination of optical scattering properties of highly-scattering media in optical coherence tomography images. Optics Express, 12(2) :249.
- [Lewis et al., 2010] Lewis, P. N., Pinali, C., Young, R. D., Meek, K. M., Quantock, A. J., and Knupp, C. (2010). Structural interactions between collagen and proteoglycans are elucidated by three-dimensional electron tomography of bovine cornea. Structure, 18(2) :239–245. Publisher : Elsevier.
- [Leyland, 2004] Leyland, M. (2004). Validation of Orbscan II posterior corneal curvature measurement for intraocular lens power calculation. Eye, 18(4) :357–360.

- [Liou and Brennan, 1997] Liou, H.-L. and Brennan, N. A. (1997). Anatomically accurate, finite model eye for optical modeling. Journal of the Optical Society of America A, 14(8) :1684.
- [Liu et al., 2020] Liu, C., Miyajima, T., Melangath, G., Miyai, T., Vasanth, S., Deshpande, N., Kumar, V., Ong Tone, S., Gupta, R., Zhu, S., Vojnovic, D., Chen, Y., Rogan, E. G., Mondal, B., Zahid, M., and Jurkunas, U. V. (2020). Ultraviolet A light induces DNA damage and estrogen-DNA adducts in Fuchs endothelial corneal dystrophy causing females to be more affected. Proceedings of the National Academy of Sciences, 117(1) :573–583.
- [Lohmann et al., 1992] Lohmann, C. P., Timberlake, G. T., Fitzke, F. W., Gartry, D. S., Muir, M. K., and Marshall, J. (1992). Corneal light scattering after excimer laser photorefractive keratectomy : the objective measurements of haze. Refractive & Corneal Surgery, 8(2) :114–121.
- [Marfurt et al., 2010] Marfurt, C. F., Cox, J., Deek, S., and Dvorscak, L. (2010). Anatomy of the human corneal innervation. Experimental Eye Research, 90(4) :478–492.
- [Martin Bland and Altman, 1986] Martin Bland, J. and Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. The Lancet, 327(8476) :307–310.
- [Mashige, 2013] Mashige, K. P. (2013). A review of corneal diameter, curvature and thickness values and influencing factors. African Vision and Eye Health, 72(4) :185–194.
- [Maurice, 1957] Maurice, D. M. (1957). The structure and transparency of the cornea. The Journal of Physiology, 136(2) :263–286.
- [Mazlin et al., 2018] Mazlin, V., Xiao, P., Dalimier, E., Grieve, K., Irsch, K., Sahel, J.-A., Fink, M., and Boccarda, A. C. (2018). In vivo high resolution human corneal imaging using full-field optical coherence tomography. Biomedical Optics Express, 9(2) :557.
- [McGloin and Dholakia, 2005] McGloin, D. and Dholakia, K. (2005). Bessel beams : Diffraction in a new light. Contemporary Physics, 46(1) :15–28.
- [McLaren et al., 2010] McLaren, J. W., Bourne, W. M., and Patel, S. V. (2010). Standardization of Corneal Haze Measurement in Confocal Microscopy. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 51(11) :5610.
- [McLaren et al., 2016] McLaren, J. W., Wacker, K., Kane, K. M., and Patel, S. V. (2016). Measuring Corneal Haze by Using Scheimpflug Photography and Confocal Microscopy. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 57(1) :227.
- [McLaughlin et al., 2010] McLaughlin, R. A., Scolaro, L., Robbins, P., Saunders, C., Jacques, S. L., and Sampson, D. D. (2010). Parametric imaging of cancer with optical coherence tomography. Journal of Biomedical Optics, 15(4) :046029.
- [Meek et al., 2003a] Meek, K. M., Dennis, S., and Khan, S. (2003a). Changes in the Refractive Index of the Stroma and Its Extracollagen Matrix When the Cornea Swells. Biophysical Journal, 85(4) :2205–2212.
- [Meek and Knupp, 2015] Meek, K. M. and Knupp, C. (2015). Corneal structure and transparency. Progress in Retinal and Eye Research, 49 :1–16.
- [Meek et al., 2003b] Meek, K. M., Leonard, D. W., Connon, C. J., Dennis, S., and Khan, S. (2003b). Transparency, swelling and scarring in the corneal stroma. Eye, 17(8) :927–936.

- [Melles et al., 2006] Melles, G. R. J., Ong, T. S., Ververs, B., and van der Wees, J. (2006). Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). Cornea, 25(8) :987–990.
- [Michelson, 1893] Michelson, A. (1893). Light-waves and their application to metrology. Nature, 49(1255) :56–60.
- [Mohammadi et al., 2019] Mohammadi, S.-F., Khorrami-Nejad, M., and Hamidirad, M. (2019). Posterior corneal astigmatism : a review article. Clinical Optometry, Volume 11 :85–96.
- [Montorio et al., 2020] Montorio, D., Cennamo, G., Menna, F., Donna, P., Napolitano, P., Breve, M. A., Fiore, U., Cennamo, G., and Rosa, N. (2020). Evaluation of corneal structures in myopic eyes more than twenty-two years after photorefractive keratectomy. Journal of Biophotonics, 13(10).
- [Moon et al., 2010] Moon, S., Lee, S.-W., and Chen, Z. (2010). Reference spectrum extraction and fixed-pattern noise removal in optical coherence tomography. Optics Express, 18(24) :24395.
- [Morishige et al., 2006] Morishige, N., Petroll, W. M., Nishida, T., Kenney, M. C., and Jester, J. V. (2006). Noninvasive corneal stromal collagen imaging using two-photon-generated second-harmonic signals. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 32(11) :1784–1791. Publisher : Elsevier.
- [Muller, 2001] Muller, L. J. (2001). The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. British Journal of Ophthalmology, 85(4) :437–443.
- [Møller-Pedersen, 2004] Møller-Pedersen, T. (2004). Keratocyte reflectivity and corneal haze. Experimental Eye Research, 78(3) :553–560.
- [Møller-Pedersen et al., 2000] Møller-Pedersen, T., Cavanagh, H., Petroll, W., and Jester, J. V. (2000). Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy. Ophthalmology, 107(7) :1235–1245.
- [Nanavaty et al., 2014] Nanavaty, M. A., Wang, X., and Shortt, A. J. (2014). Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- [Nassif et al., 2004] Nassif, N. A., Cense, B., Park, B. H., Pierce, M. C., Yun, S. H., Bouma, B. E., Tearney, G. J., Chen, T. C., and Boer, J. F. d. (2004). In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. Optics Express, 12(3) :367.
- [Nguyen et al., 2019] Nguyen, L. D., Gao, R., Lin, D., and Lin, Z. (2019). Biomedical image classification based on a feature concatenation and ensemble of deep CNNs. Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing.
- [Nioi et al., 2019] Nioi, M., Napoli, P. E., Mayerson, S. M., Fossarello, M., and d’Aloja, E. (2019). Optical coherence tomography in forensic sciences : a review of the literature. Forensic Science, Medicine and Pathology, 15(3) :445–452.
- [Ní Dhubhghaill et al., 2014] Ní Dhubhghaill, S., Rozema, J. J., Jongenelen, S., Ruiz Hidalgo, I., Zakaria, N., and Tassignon, M.-J. (2014). Normative Values for Corneal Densitometry Analysis by Scheimpflug Optical Assessment. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 55(1) :162.
- [Ogien, 2017] Ogien, J. (2017). Développement de systèmes de microscopie par cohérence optique pour l’imagerie de la peau. PhD thesis, Université Paris-Saclay.

- [Ogien and Dubois, 2016] Ogien, J. and Dubois, A. (2016). High-resolution full-field optical coherence microscopy using a broadband light-emitting diode. Optics Express, 24(9) :9922.
- [Ong Tone and Jurkunas, 2019] Ong Tone, S. and Jurkunas, U. (2019). Imaging the Corneal Endothelium in Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy. Seminars in Ophthalmology, 34(4) :340–346.
- [Ozcan et al., 2007] Ozcan, A., Bilenca, A., Desjardins, A. E., Bouma, B. E., and Tearney, G. J. (2007). Speckle reduction in optical coherence tomography images using digital filtering. Journal of the Optical Society of America A, 24(7) :1901.
- [O'Donnell and Wolffsohn, 2004] O'Donnell, C. and Wolffsohn, J. S. (2004). Grading of corneal transparency. Contact Lens and Anterior Eye, 27(4) :161–170.
- [Patel et al., 2008] Patel, S., Alió, J. L., Javaloy, J., Perez-Santonja, J. J., Artola, A., and Rodriguez-Prats, J. (2008). Human cornea before and after refractive surgery using a new device : VCH-1. Cornea, 27(9) :1042–1049. Publisher : LWW.
- [Patel et al., 1995] Patel, S., Marshall, J., and Fitzke, F. W. (1995). Refractive Index of the Human Corneal Epithelium and Stroma. Journal of Refractive Surgery, 11(2) :100–141.
- [Patel and Tutchenko, 2019] Patel, S. and Tutchenko, L. (2019). The refractive index of the human cornea : A review. Contact Lens and Anterior Eye, 42(5) :575–580.
- [Patel and McLaren, 2013] Patel, S. V. and McLaren, J. W. (2013). In Vivo Confocal Microscopy of Fuchs Endothelial Dystrophy Before and After Endothelial Keratoplasty. JAMA Ophthalmology, 131(5) :611.
- [Patel et al., 2001] Patel, S. V., McLaren, J. W., Hodge, D. O., and Bourne, W. M. (2001). Normal Human Keratocyte Density and Corneal Thickness Measurement by Using Confocal Microscopy In Vivo. 42(2) :7.
- [Percus and Yevick, 1958] Percus, J. K. and Yevick, G. J. (1958). Analysis of classical statistical mechanics by means of collective coordinates. Physical Review, 110(1) :1. Publisher : APS.
- [Pernot, 2019] Pernot, P. (2019). FitOCT : Fit of OCT decays using R/stan. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2579915>.
- [Peyrot et al., 2010] Peyrot, D. A., Aptel, F., Crotti, C., Deloison, F., Lemaire, S., Marciano, T., Bancelin, S., Alahyane, F., Kowalczyk, L., Savoldelli, M., Legeais, J.-M., and Plamann, K. (2010). Effect of Incident Light Wavelength and Corneal Edema on Light Scattering and Penetration : Laboratory Study of Human Corneas. Journal of Refractive Surgery, 26(10) :786–795.
- [Pinero et al., 2010] Pinero, D. P., Ortiz, D., and Alio, J. L. (2010). Ocular scattering. Optometry and vision science, 87(9) :E682–E696. Publisher : LWW.
- [Pircher and Zawadzki, 2017] Pircher, M. and Zawadzki, R. J. (2017). Review of adaptive optics OCT (AO-OCT) : principles and applications for retinal imaging [Invited]. Biomedical Optics Express, 8(5) :2536.
- [Pisella et al., 2001] Pisella, P.-J., Auzerie, O., Bokobza, Y., Debbasch, C., and Baudouin, C. (2001). Evaluation of corneal stromal changes in vivo after laser in situ keratomileusis with confocal microscopy. Ophthalmology, 108(10) :1744–1750.
- [Plamann et al., 2010] Plamann, K., Aptel, F., Arnold, C. L., Courjaud, A., Crotti, C., Deloison, F., Druon, F., Georges, P., Hanna, M., Legeais, J.-M., Morin, F., Mottay, E.,

- Nuzzo, V., Peyrot, D. A., and Savoldelli, M. (2010). Ultrashort pulse laser surgery of the cornea and the sclera. *Journal of Optics*, 12(8) :084002.
- [Prydal et al., 1998] Prydal, J. I., Franc, F., Dilly, P. N., Muir, M. G. K., Corbett, M. C., and Marshall, J. (1998). Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye*, 12(3) :337–342.
- [Radner et al., 1998] Radner, W., Zehetmayer, M., Aufreiter, R., and Mallinger, R. (1998). Interlacing and cross-angle distribution of collagen lamellae in the human cornea. *Cornea*, 17(5) :537–543.
- [Raele et al., 2015] Raele, M. P., De Pretto, L. R., and de Freitas, A. Z. (2015). Enhance resolution on OCT profilometry measurements using harmonic artifacts. page 93123Q, San Francisco, California, United States.
- [Rafat et al., 2022] Rafat, M., Jabbarvand, M., Sharma, N., Xeroudaki, M., Tabe, S., Omrani, R., Thangavelu, M., Mukwaya, A., Fagerholm, P., Lennikov, A., Askarizadeh, F., and Lagali, N. (2022). Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts. *Nature Biotechnology*.
- [Raoux, 2021] Raoux, C. (2021). *Caractérisation de la structure de la cornée humaine par microscopie de second harmonique résolue en polarisation*. Thèse de doctorat, Institut Polytechnique de Paris, Palaiseau, FR.
- [Rawe et al., 1992] Rawe, I. M., Zabel, R. W., Tuft, S. J., Chen, V., and Meek, K. M. (1992). A morphological study of rabbit corneas after laser keratectomy. *Eye*, 6(6) :637–642.
- [Rodieck, 1998] Rodieck, R. W. (1998). *The first steps in seeing*, volume 1. Sinauer Associates Sunderland, MA.
- [Rose et al., 2018] Rose, J. S., Eldrina, J., Joshua, A., Amalan, S., Sebastian, T., Solomon, S., and Korah, S. (2018). Objective quantification of corneal haziness using anterior segment optical coherence tomography. *Journal of Current Ophthalmology*, 30(1) :54–57.
- [Roussel, 2021] Roussel, J. (2021). Modèle scalaire de la lumière. <https://femto-physique.fr/optique/modele-scalaire.php>.
- [Rudolph et al., 2012] Rudolph, M., Laaser, K., Bachmann, B. O., Cursiefen, C., Epstein, D., and Kruse, F. E. (2012). Corneal Higher-Order Aberrations after Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*, 119(3) :528–535.
- [Rüfer et al., 2007] Rüfer, F., Schröder, A., Bader, C., and Erb, C. (2007). Age-Related Changes in Central and Peripheral Corneal Thickness : Determination of Normal Values With the Orbscan II Topography System. *Cornea*, 26(1) :1–5.
- [Saleh and Teich, 1991] Saleh, B. E. A. and Teich, M. C. (1991). *Fundamentals of photonics*. Wiley series in pure and applied optics. Wiley, New York.
- [Satue et al., 2018] Satue, M., Idoipe, M., Gavin, A., Romero-Sanz, M., Liarakos, V. S., Mateo, A., Garcia-Martin, E., Blasco-Martinez, A., and Sanchez-Perez, A. (2018). Early Changes in Visual Quality and Corneal Structure after DMEK : Does DMEK Approach Optical Quality of a Healthy Cornea? *Journal of Ophthalmology*, 2018 :9.
- [Savant, 2014] Savant, S. (2014). A Review on Edge Detection Techniques for Image Segmentation. 5 :3.
- [Schiffer and Thielheim, 1979] Schiffer, R. and Thielheim, K. (1979). Light scattering by dielectric needles and disks. *Journal of Applied Physics*, 50(4) :2476–2483. Publisher : American Institute of Physics.

- [Schmitt et al., 1993] Schmitt, J. M., Knüttel, A., and Bonner, R. F. (1993). Measurement of optical properties of biological tissues by low-coherence reflectometry. Applied Optics, 32(30) :6032.
- [Scholler et al., 2020] Scholler, J., Groux, K., Goureau, O., Sahel, J.-A., Fink, M., Reichman, S., Boccara, C., and Grieve, K. (2020). Dynamic full-field optical coherence tomography : 3D live-imaging of retinal organoids. Light : Science & Applications, 9(1) :140.
- [Shrout and Fleiss, 1979] Shrout, P. E. and Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations : Uses in assessing rater reliability. Psychological Bulletin, 86(2) :420–428.
- [Silverman, 2009] Silverman, R. H. (2009). High-resolution ultrasound imaging of the eye - a review. Clinical & Experimental Ophthalmology, 37(1) :54–67.
- [Soh et al., 2020] Soh, Y. Q., Kocaba, V., Weiss, J. S., Jurkunas, U. V., Kinoshita, S., Aldave, A. J., and Mehta, J. S. (2020). Corneal dystrophies. Nature Reviews Disease Primers, 6(1) :46.
- [Soh et al., 2018] Soh, Y. Q., Peh, G. S., and Mehta, J. S. (2018). Evolving therapies for Fuchs' endothelial dystrophy. Regenerative Medicine, 13(1) :97–115.
- [Soh et al., 2021] Soh, Y. Q., Peh, G. S., Naso, S. L., Kocaba, V., and Mehta, J. S. (2021). Automated Clinical Assessment of Corneal Guttæ in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. American Journal of Ophthalmology, 221 :260–272.
- [Steinmetz et al., 2021] Steinmetz, J. D., Bourne, R. R. A., Briant, P. S., Flaxman, S. R., Taylor, H. R. B., and Jonas, J. B. e. a. (2021). Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020 : the Right to Sight : an analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet Global Health, 9(2) :e144–e160.
- [Stifter, 2007] Stifter, D. (2007). Beyond biomedicine : a review of alternative applications and developments for optical coherence tomography. Applied Physics B, 88(3) :337–357.
- [Strasburger et al., 2011] Strasburger, H., Rentschler, I., and Jüttner, M. (2011). Peripheral vision and pattern recognition : A review. Journal of Vision, 11(5) :13–13.
- [Swanson and Fujimoto, 2017] Swanson, E. A. and Fujimoto, J. G. (2017). The ecosystem that powered the translation of OCT from fundamental research to clinical and commercial impact [Invited]. Biomedical Optics Express, 8(3) :1638.
- [Targowski et al., 2004] Targowski, P., Wojtkowski, M., Kowalczyk, A., Bajraszewski, T., Szkulmowski, M., and Gorczyńska, I. (2004). Complex spectral OCT in human eye imaging in vivo. Optics Communications, 229(1-6) :79–84.
- [Thibos et al., 2002a] Thibos, L. N., Bradley, A., and Hong, X. (2002a). A statistical model of the aberration structure of normal, well-corrected eyes. Ophthalmic and Physiological Optics, 22(5) :427–433.
- [Thibos et al., 2002b] Thibos, L. N., Hong, X., Bradley, A., and Cheng, X. (2002b). Statistical variation of aberration structure and image quality in a normal population of healthy eyes. Journal of the Optical Society of America A, 19(12) :2329.
- [Tiffany, 1986] Tiffany, J. M. (1986). Refractive index of meibomian and other lipids. Current Eye Research, 5(11) :887–889.
- [Tricoli and Carminati, 2019] Tricoli, U. and Carminati, R. (2019). Modeling of full-field optical coherence tomography in scattering media. Journal of the Optical Society of America A, 36(11) :C122.

- [Troy and Thennadil, 2001] Troy, T. L. and Thennadil, S. N. (2001). Optical properties of human skin in the near infrared wavelength range of 1000 to 2200 nm. Journal of Biomedical Optics, 6(2) :167.
- [Trull et al., 2015] Trull, A. K., van der Horst, J., Bijster, J. G., and Kalkman, J. (2015). Transmission optical coherence tomography based measurement of optical material properties. Optics Express, 23(26) :33550.
- [Tutchenko et al., 2018] Tutchenko, L., Patel, S., Horak, O., Sanin, V., and Kosuba, S. (2018). Effect of cataract surgery on the refractive index of the cornea estimated by optical pachymetry. Cornea, 37(11) :1414–1420.
- [Twersky, 1975] Twersky, V. (1975). Transparency of pair-correlated, random distributions of small scatterers, with applications to the cornea*. Journal of the Optical Society of America, 65(5) :524.
- [Vabre et al., 2002] Vabre, L., Dubois, A., and Boccara, A. C. (2002). Thermal-light full-field optical coherence tomography. Optics Letters, 27(7) :530.
- [Vallat, 2018] Vallat, R. (2018). Pingouin : statistics in Python. Journal of Open Source Software, 3(31) :1026.
- [van de Pol et al., 2001] van de Pol, C., Soya, K., and Hwang, D. G. (2001). Objective assessment of transient corneal haze and its relation to visual performance after photorefractive keratectomy. American Journal of Ophthalmology, 132(2) :204–210.
- [van den Berg and Tan, 1994] van den Berg, T. and Tan, K. (1994). Light transmittance of the human cornea from 320 to 700 nm for different ages. Vision Research, 34(11) :1453–1456.
- [van den Berg, 2017] van den Berg, T. J. T. P. (2017). The (lack of) relation between straylight and visual acuity. Two domains of the point-spread-function. Ophthalmic and Physiological Optics, 37(3) :333–341.
- [van den Berg, 2018] van den Berg, T. J. T. P. (2018). Intraocular light scatter, reflections, fluorescence and absorption : what we see in the slit lamp. Ophthalmic & Physiological Optics : The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists), 38(1) :6–25.
- [van den Berg et al., 2009] van den Berg, T. J. T. P., Franssen, L., and Coppens, J. E. (2009). Straylight in the human eye : testing objectivity and optical character of the psychophysical measurement. Ophthalmic and Physiological Optics, 29(3) :345–350.
- [Van den Bogerd et al., 2018] Van den Bogerd, B., Dhubhghaill, S. N., Koppen, C., Tassignon, M.-J., and Zakaria, N. (2018). A review of the evidence for in vivo corneal endothelial regeneration. Survey of Ophthalmology, 63(2) :149–165.
- [Van Der Schoot et al., 2012] Van Der Schoot, J., Vermeer, K. A., de Boer, J. F., and Lemij, H. G. (2012). The effect of glaucoma on the optical attenuation coefficient of the retinal nerve fiber layer in spectral domain optical coherence tomography images. Investigative ophthalmology & visual science, 53(4) :2424–2430. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- [van Dijk et al., 2014] van Dijk, K., Droutsas, K., Hou, J., Sangsari, S., Liarakos, V. S., and Melles, G. R. (2014). Optical Quality of the Cornea After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. American Journal of Ophthalmology, 158(1) :71–79.e1.

- [van Leeuwen et al., 2003] van Leeuwen, T., Faber, D., and Aalders, M. (2003). Measurement of the axial point spread function in scattering media using single-mode fiber-based optical coherence tomography. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 9(2) :227–233.
- [Vergnole et al., 2010] Vergnole, S., Lévesque, D., and Lamouche, G. (2010). Experimental validation of an optimized signal processing method to handle non-linearity in swept-source optical coherence tomography. Optics Express, 18(10) :10446.
- [Vermeer et al., 2014] Vermeer, K. A., Mo, J., Weda, J. J. A., Lemij, H. G., and de Boer, J. F. (2014). Depth-resolved model-based reconstruction of attenuation coefficients in optical coherence tomography. Biomedical Optics Express, 5(1) :322.
- [Vermeer et al., 2012] Vermeer, K. A., van der Schoot, J., Lemij, H. G., and de Boer, J. F. (2012). RPE-normalized RNFL attenuation coefficient maps derived from volumetric OCT imaging for glaucoma assessment. Investigative ophthalmology & visual science, 53(10) :6102–6108. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- [Vilbert et al., 2021] Vilbert, M., Bocheux, R., Georgeon, C., Borderie, V., Pernot, P., Irsch, K., and Plamann, K. (2021). Objective assessment of corneal transparency in the clinical setting with standard SD-OCT devices. <http://arxiv.org/abs/2112.00528>.
- [Vos et al., 1999] Vos, J., Van den Berg, T., and others (1999). Report on disability glare. CIE collection, 135(1) :1–9.
- [Wacker et al., 2015] Wacker, K., McLaren, J. W., Amin, S. R., Baratz, K. H., and Patel, S. (2015). Corneal High-Order Aberrations and Backscatter in Fuchs’ Endothelial Corneal Dystrophy. Ophthalmology, 122(8) :1645–1652.
- [Wang et al., 2004] Wang, J., Simpson, T. L., and Fonn, D. (2004). Objective measurements of corneal light-backscatter during corneal swelling, by optical coherence tomography. Investigative ophthalmology & visual science, 45(10) :3493–3498. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- [Wang et al., 2006] Wang, Z., Yuan, Z., Wang, H., and Pan, Y. (2006). Increasing the imaging depth of spectral-domain OCT by using interpixel shift technique. Optics Express, 14(16) :7014.
- [Wegener and Laser-Junga, 2009] Wegener, A. and Laser-Junga, H. (2009). Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug’s principle : options and limitations - a review. Clinical & Experimental Ophthalmology, 37(1) :144–154.
- [Wertheimer et al., 2020] Wertheimer, C. M., Elhardt, C., Wartak, A., Luft, N., Kassumeh, S., Dirisamer, M., Siedlecki, J., Vounotrypidis, E., Priglinger, S. G., and Mayer, W. J. (2020). Corneal optical density in Fuchs endothelial dystrophy determined by anterior segment optical coherence tomography. European Journal of Ophthalmology, page 112067212094479.
- [Westphal et al., 2002] Westphal, V., Rollins, A., Radhakrishnan, S., and Izatt, J. (2002). Correction of geometric and refractive image distortions in optical coherence tomography applying Fermat’s principle. Optics Express, 10(9) :397.
- [Wilson and Hong, 2000] Wilson, S. E. and Hong, J.-W. (2000). Bowman’s Layer Structure and Function : Critical or Dispensable to Corneal Function ? A Hypothesis. Cornea, 19(4) :417–420.
- [Winn and Whitaker, 1994] Winn, B. and Whitaker, D. (1994). Factors Affecting Light-Adapted Pupil Size in Normal Human Subjects. Investigative Ophthalmology, 35(3) :6.

- [Wojtkowski et al., 2002] Wojtkowski, M., Leitgeb, R., Kowalczyk, A., Bajraszewski, T., and Fercher, A. F. (2002). In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. Journal of Biomedical Optics, 7(3) :457.
- [World Health Organization, 2010] World Health Organization (2010). Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment : 2009-2013. World Health Organization, Geneve. OCLC : 780904850.
- [Yadlowsky et al., 1995] Yadlowsky, M. J., Schmitt, J. M., and Bonner, R. F. (1995). Multiple scattering in optical coherence microscopy. Applied Optics, 34(25) :5699.
- [Yaqoob et al., 2018] Yaqoob, Z., Wu, J., and Yang, C. (2018). Spectral domain optical coherence tomography : a better OCT imaging strategy. BioTechniques, 39(6S) :S6–S13.
- [Zabic et al., 2020] Zabic, M., Matthias, B., Heisterkamp, A., and Ripken, T. (2020). Open Source Optical Coherence Tomography Software. Journal of Open Source Software, 5(54) :2580.
- [Zetie et al., 2000] Zetie, K. P., Adams, S. F., and Tocknell, R. M. (2000). How does a Mach-Zehnder interferometer work ? Physics Education, 35(1) :46–48.

Titre : Diagnostic optique *in vivo* de la transparence cornéenne par tomographie par cohérence optique

Mots clés : optique biomédicale, OCT, transparence, diffusion lumineuse, cornée, greffe.

Résumé : Le handicap visuel par perte de la transparence cornéenne affecte plus de 10 millions de personnes dans le monde, dans un contexte de pénurie globale de greffons cornéens. La détection précoce des pathologies et un suivi quantitatif permettraient une meilleure prise en charge des patient-es. Or, les outils cliniques actuels pour le diagnostic de la transparence cornéenne sont limités à des évaluations subjectives ou non standardisées.

L'objectif de cette thèse est le transfert à la pratique clinique d'une méthode de quantification de la transparence cornéenne par l'analyse d'images de tomographie par cohérence optique (OCT) acquises via des dispositifs ophtalmiques standards.

Nous avons implémenté un algorithme convivial à destination des praticien-nes pour standardiser les images cornéennes, identifier et corriger les artefacts récurrents puis extraire le signal d'intérêt analysé en termes de paramètres physiques et statistiques.

L'application de la méthode à un groupe de 83 cornées normales nous a permis de délimiter le périmètre d'utilisation des images cliniques à des fins d'analyse quantitative.

La robustesse du prétraitement et l'excellente répétabilité des mesures nous ont permis d'établir une base de données normative des paramètres de transparence pour les cornées normales. La comparaison avec un groupe de cornées atteintes de dystrophie de Fuchs montre une séparation significative entre les cornées saines et les cornées pathologiques. L'évolution de nos paramètres après greffe endothéliale est cohérente avec celle des variables cliniques.

Nous avons entraîné un modèle de classification automatique des images OCT cornéennes à partir de quantificateurs morphologiques d'une fibrose symptomatique de la dystrophie de Fuchs. Appliqué au diagnostic du *haze* cornéen post-chirurgie réfractive, le modèle est précis à 97%.

Enfin, nous avons exploré le potentiel d'un dispositif OCT portable à bas coût pour l'imagerie *in situ* de greffons cornéens à travers leur flacon de conservation scellé, pour le suivi de l'oedème cornéen lors d'expérimentations sur cornées fraîches et pour la cartographie d'épaisseur non invasive d'objets patrimoniaux vernis.

Title: *In vivo* quantitative assessment of corneal transparency by means of optical coherence tomography

Keywords: biomedical optics, OCT, transparency, light scattering, cornea, keratoplasty.

Abstract: Visual impairment due to loss of corneal transparency affects more than 10 million people worldwide, in a context of global shortage of corneal transplants. Early detection of pathologies and quantitative follow-up including standardized monitoring of treatment efficacy would allow better management of patients. However, current clinical tools for the evaluation of corneal transparency are limited to subjective or nonstandardized assessments. The objective of this thesis is to transfer to clinical practice a method of quantifying corneal transparency by analyzing optical coherence tomography (OCT) images acquired via standard ophthalmic devices.

We implemented a user-friendly algorithm to standardize corneal images, identify and correct typical acquisition artefacts. The corneal signal of interest is extracted and analyzed in terms of physical and statistical parameters.

The application of the method to a group of 83 normal corneas allowed us to define the scope of use of clinical images for quantitative analysis.

The robustness of the preprocessing algorithm and the excellent repeatability of the measurements has allowed us to establish a normative database of transparency parameters for normal corneas. Comparison with a group of corneas with Fuchs' dystrophy shows a significant difference between healthy and pathological corneas. The evolution of our parameters after endothelial transplantation is consistent with that of the clinical variables.

We trained an automatic image classification model based on morphological quantifiers of the corneal fibrosis symptomatic of Fuchs' dystrophy. Applied to the diagnosis of corneal haze after refractive surgery, the model is 97% accurate.

Finally, we explored the potential of a low-cost portable OCT device for *in situ* imaging of corneal grafts through their sealed storage bottle, for monitoring corneal edema in fresh cornea experiments and for non-invasive thickness mapping of varnished cultural heritage artifacts.