

Proposition de thèse en imagerie optique biomédicale & biomécanique

Octobre 2022

Laboratoire :

Institut Fresnel, UMR 7249 CNRS/Ecole Centrale Méditerranée/Aix-Marseille Univ

Directeur de thèse : Julien Fade, MCF HDR, ECM, Equipe DiMABio

Email : julien.fade@fresnel.fr

Tel : +33 (0)4 13 95 54 94

Lieux de travail : - Institut Fresnel, Domaine Universitaire de Saint Jérôme, 13397 Marseille
- Plateau Technique Imagerie Optique, CERIMED, La Timone, Marseille

Co-encadrement & partenariats :

- Olivier Boiron, co-directeur de thèse, PR ECM, Laboratoire IRPHE, Marseille (olivier.boiron@centrale-marseille.fr)
- Laure Siozade-Lamoine, co-encadrante de thèse, MCF AMU, Institut Fresnel (laure.siozade@fresnel.fr)
- Thierry David/Loïc Dambricourt, AP-HM, Service d'Ophthalmologie, CHU La Timone, Marseille (thierry.david@ap-hm.fr / loic.dambricourt@ap-hm.fr)

Titre de la thèse :

Diagnostic optique de propriétés biomécaniques de la cornée humaine : application à la détection précoce du kératocône et à la mise en évidence de kératoplastie ancienne.

Description du sujet :

La cornée, organe essentiel de la vision constitué principalement de collagène, possède des propriétés de transparence peu commune dans la matière biologique (coefficient de transmission de plus de 90% dans le visible). Cette transparence est principalement liée à une organisation structurale très régulière du tissu cornéen (*stroma*), ce qui lui confère par ailleurs des propriétés biomécaniques bien particulières. L'équipe DiMABio de l'Institut Fresnel s'intéresse depuis plusieurs années aux propriétés optiques de ce tissu afin de développer de nouveaux outils de diagnostic des pathologies cornéennes, en collaboration avec le service d'ophtalmologie de l'APHM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) et la banque des tissus de l'EFS-Paca Corse (Établissement Français du Sang).

Un des grands enjeux actuels de l'ophtalmologie et de la chirurgie ophtalmique consiste à dépister de façon non invasive certaines anomalies du tissu cornéen. Certaines d'entre elles se traduisent par une modification des propriétés biomécaniques du stroma. En particulier, une pathologie non inflammatoire de la cornée, dénommée kératocône, se caractérise par un amincissement progressif et un bombement cornéen, s'accompagnant aux stades avancés et sévères d'une dégradation importante de la capacité visuelle (myopie, astigmatisme prononcés, aberrations complexes non

corrigeables, flou et perte de transparence, photophobie...). La recherche de kératocône suspect ou infra-clinique (kératocône « fruste ») est une étape primordiale lors d'un bilan pré-opératoire de chirurgie réfractive [1] afin d'éviter la survenue d'ectasie (déformation irréversible de la cornée) après l'intervention. Avec la technologie Lasik par exemple [2], l'ectasie post-opératoire a une incidence estimée entre 0.013% à 0.935% pour un nombre d'opérations mondial annuel >1M [3]. On soupçonne qu'elle résulte de la décompensation d'un kératocône infra-clinique, accentué par la découpe stromale et l'altération de la biomécanique cornéenne induites par la chirurgie laser [4]. Ces kératocônes au stade précoce demeurent toutefois particulièrement délicats à déceler avec les moyens d'investigation courants (mesures de pachymétrie, analyse au Pentacam®, tomographie de cohérence optique standard...).

Par ailleurs, la détection et visualisation en profondeur dans le stroma cornéen de vestiges de cicatrices issues de chirurgie réfractive par exemple constitue un autre défi actuel que les techniques d'imagerie disponibles en cabinet ou en service d'ophtalmologie ne sont pas en mesure d'atteindre pour l'instant. Cette problématique représente un enjeu pour le suivi à long terme des patients en post-opératoire, mais également pour la sélection, avant greffe, de greffons de cornées qui doivent être rejetés dans certains types de greffe si le donneur a subi une chirurgie réfractive au cours de sa vie.

Dans ce contexte clinique et scientifique, le sujet de thèse proposé vise à poursuivre le développement d'instruments de caractérisation et d'imagerie de la cornée mené au sein de l'Institut Fresnel depuis plusieurs années. L'enjeu de la thèse est de doter ceux-ci d'une sensibilité polarimétrique (c'est-à-dire, les rendre sensibles à la polarisation de la lumière, qui est la direction de vibration de l'onde électromagnétique). En effet, les interactions entre la lumière polarisée et la matière sont très dépendantes de l'organisation structurale du matériau traversé lorsque celle-ci présente une anisotropie dans l'espace, et peuvent donc renseigner sur l'agencement des constituants du tissu de façon non invasive. En outre, il est bien connu que les propriétés d'anisotropie optique (typiquement, biréfringence linéaire) peuvent être modulées sous l'effet de contraintes mécaniques. Ainsi, en se dotant d'une capacité de mesure sensible à la polarisation, on devrait pouvoir accéder de façon indirecte, mais non invasive, à certaines propriétés biomécaniques des tissus imagés/caractérisés, pouvant permettre de mettre en lumière la présence d'un kératocône ou d'une cicatrice dans le stroma cornéen. En effet, il a par exemple été établi que le kératocône entraîne une désorganisation du stroma cornéen, avec perte de l'arrangement orthogonal des fibrilles de collagène [5].

Le projet de thèse se décline ainsi selon plusieurs axes de travail, recouvrant de l'instrumentation optique, des campagnes de mesures expérimentales, et de la modélisation multiphysique (optique et biomécanique) :

- Il s'agit dans un premier temps de faire évoluer le bâti de microscopie OCT (Tomographie de Cohérence Optique) développé dans l'équipe [6] pour le doter d'une sensibilité polarimétrique. Cet instrument de laboratoire dispose d'une résolution optique supérieure aux systèmes commerciaux (μm) et permet de réaliser une imagerie 3D de la structure de la cornée. L'objectif est de compléter le montage de microscopie OCT plein champ existant pour permettre des mesures de contrastes polarimétriques sur les échantillons biologiques fournis par les partenaires médecins ou l'EFS. À l'issue de cette étape, nous disposerons d'un

instrument qui pourrait fournir un moyen rapide et fiable de détecter des vestiges de cicatrices de chirurgie réfractive sur des greffons cornéen [7], voire la présence d'un kératocône. Cet instrument permettra également pour la suite de travail de thèse d'alimenter les modèles physiques développés et utilisés par l'équipe DiMABio pour confronter les mesures locales aux caractérisations "macroscopiques" par diffusométrie (résolue en angle et polarisation) (Cf. axes 2 & 3).

- De même, il sera pertinent de faire évoluer le bâti de diffusométrie de la cornée développé par l'équipe DiMABio au CERIMED (Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale) pour le rendre sensible à la polarisation du champ diffusé. Il s'agit cette fois de caractériser l'organe dans son ensemble, sans résolution spatiale, en sondant le champ diffusé par la cornée (en transmission, mais aussi en réflexion) lorsqu'elle est illuminée par un faisceau collimaté accordable en longueur d'onde. Le flux diffusé dans toutes les directions est mesuré avec une résolution angulaire fine grâce à une architecture goniométrique, et avec une très haute sensibilité (par l'utilisation d'une démodulation synchrone) pour accéder aux faibles flux en rétrodiffusion. Pour opérer une mesure résolue en polarisation à grande sensibilité, une approche par double détection synchrone et polariseur/analyseur rotatif pourrait être envisagée.
- Dans une 3^e étape, il s'agira d'accumuler des mesures à l'OCT et en diffusométrie sur des échantillons de cornées kératoconiques, ou ayant subi une chirurgie réfractive (et bien sûr sur des cornées saines pour validation). À partir de la base de données expérimentale constituée, il sera intéressant de confronter les mesures d'OCT et de diffusométrie résolues en polarisation afin de voir si l'approche « globale » par diffusométrie serait en mesure d'opérer une détection de cicatrices ou de kératocône. Ces travaux s'appuieront sur l'EFS et l'AP-HM pour la fourniture d'échantillons de cornées saines et pathologiques, et sur l'expertise médicale des médecins du service d'ophtalmologie de l'AP-HM pour l'interprétation des résultats. Cette partie de thèse comportera en outre un travail de modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus. En effet, la structuration tridimensionnelle des cornées imagées sera accessible grâce aux mesures d'OCT, permettant de proposer un modèle géométrique de l'organisation du tissu cornéen [8] relié à la pathologie considérée. Une fois ce modèle établi, il sera alors possible d'utiliser des outils de modélisation électromagnétique ou de diffusion lumineuse (type Monte-Carlo), adapté à la lumière polarisée [9], pour tenter de comprendre comment cette structuration affecte la propagation en présence d'anomalie, et d'identifier l'origine des signatures mesurées en diffusométrie.
- La dernière étape de ce travail de thèse consistera à enrichir les travaux précédents avec la modélisation du comportement biomécanique du tissu cornéen. Là encore, l'objectif scientifique sera de pouvoir relier les contraintes mécaniques, observées potentiellement grâce à l'imagerie polarimétrique, avec des modèles de la déformation du tissu cornéen induite par un kératocône ou une cicatrice en profondeur dans le stroma cornéen. Pour cela, l'expertise du laboratoire IRPHE en modélisation biomécanique sera mise à contribution pour assister le.a doctorant.e dans cette étude.

Ce projet de thèse constitue un objectif scientifique ambitieux pour la compréhension des propriétés biomécaniques de la cornée. Il comporte également un fort intérêt applicatif, le dépistage précoce du kératocône demeurant toujours une problématique majeure pour les ophtalmologues et pour la chirurgie réfractive en particulier. Les résultats de ce projet pourraient également être étendus à d'autres pathologies (dystrophies de cornées, cornea guttata...), ou pour l'évaluation de l'efficacité de traitements médicamenteux (anti-œdémateux, cross-linking...)

Références :

- [1] Ambrósio, Renato, Stephen D. Klyce, and Steven E. Wilson. "Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients." *Journal of Refractive Surgery*, 19.1, 24-29, 2003
- [2] Moshirfar, Majid, Phillip Bennett, and Yasmyne Ronquillo. "Laser In Situ Keratomileusis." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2021.
- [3] Moshirfar, M., Tukan, A. N., Bundogji, N., Liu, H. Y., McCabe, S. E., Ronquillo, Y. C., Hoopes, P. C. Ectasia after corneal refractive surgery: a systematic review. *Ophthalmology and Therapy*, 10(4), 753-776, 2021.
- [4] Vanathi, M., Azimeera, S., Gupta, N., & Tandon, R. (2020). Study on change in corneal biomechanics and effect of percent tissue altered in myopic laser-assisted in situ keratomileusis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 68(12), 2964.
- [5] Daxer, Albert, and Peter Fratzl. "Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus." *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 38.1 (1997): 121-129.
- [6] G. Latour, et al., "Full-Field Optical Coherence Microscopy in Ophthalmology", *Handbook for Full-Field Optical Coherence Microscopy: Technology and Applications*, 2016.
- [7] G. Latour, et al., "Human graft cornea and laser incisions imaging with micrometer scale resolution full-field optical coherence tomography", *J. Biomed. Opt.*, vol. 15, 056006, 2010.
- [8] O. Casadessus, G. Georges, L. Siozade, C. Deumié, L. Hoffart. Light scattering from edematous human corneal grafts' microstructure: experimental study and electromagnetic modelization. *Biomed. optics express*, 3 (8), p. 1793-1810, 2012.
- [9] Hind Oulhaj, Julien Wojak, Ugo Tricoli, Callum M. Macdonald, Vadim A. Markel, A. Da Silva. Diffuse Optical Tomography with polarized light: a GPU-accelerated polarization-sensitive Monte Carlo simulations for efficient Sensitivity Kernel computation. ECBO Conference, Jun 2019, Munich, Germany.

Date prévisionnelle de démarrage de la thèse

Sept.-oct. 2023.

Formation requise

Ecole d'ingénieur et/ou diplômé de Master 2 avec une dominante en physique/optique et/ou ingénierie biomédicale.

Expérience et compétences

De bonnes compétences en **optique** et en **modélisation/programmation** sont requises.

Des connaissances ou une appétence en **mécanique/biomécanique** seront appréciées.

Programmation: Matlab, Python, Labview.

Modalités de candidature

Envoyer CV, relevés de notes, copie de diplômes, coordonnées du directeur de Master et références des encadrants de stage (notamment M2/TFE)