

# MESURE DE LA TRANSPARENCE CORNÉENNE PAR L'ANALYSE D'IMAGES OCT

Karsten PLAMANN<sup>1,2,\*</sup>, Maëlle VILBERT<sup>1,3</sup>, Romain BOCHEUX<sup>1,2,3</sup>, Cristina GEORGEON<sup>4</sup>, Vincent BORDERIE<sup>4</sup>, Pascal PERNOT<sup>5</sup>, Kristina IRSCH<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'Optique et Biosciences (LOB) / École Polytechnique, CNRS, INSERM, IPP, Palaiseau, France

<sup>2</sup> LOA / ENSTA Paris, École polytechnique, CNRS, IPP, Palaiseau, France

<sup>3</sup> Institut de la Vision / CNRS, INSERM, Sorbonne Université, Paris, France

<sup>4</sup> IGRC 32, Transplantation et Thérapies Innovantes de la Cornée / Sorbonne Université, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, Paris, France

<sup>5</sup> Institut de Chimie Physique (ICP) / CNRS, Université de Paris-Saclay, Orsay, France

\*karsten.plamann@polytechnique.edu



I Analyse de la cornée par lampe à fente

La cornée est la première des deux lentilles de l'œil. La transparence de la cornée saine est due à sa structure très régulière qui peut être perturbée en présence de pathologies. Pour diagnostiquer la transparence cornéenne, nous avons développé des méthodes basées sur l'analyse d'images obtenues par tomographie par cohérence optique (OCT) qui permettent d'obtenir des valeurs physiques comme le libre parcours moyen des photons et le pourcentage de transmission cohérente de la lumière, qui impactent la vision.

<https://doi.org/10.1051/photon/202412746>

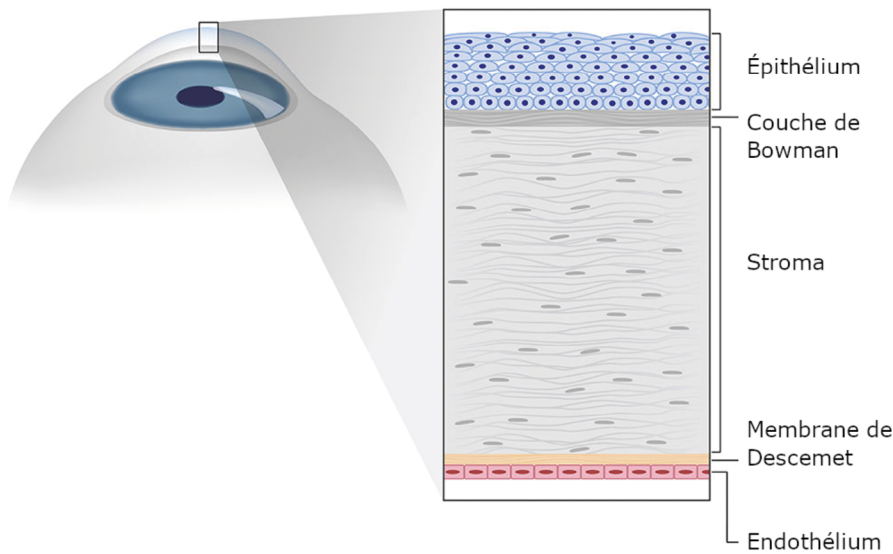
Article publié en accès libre sous les conditions définies par la licence Creative Commons Attribution License CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), qui autorise sans restrictions l'utilisation, la diffusion, et la reproduction sur quelque support que ce soit, sous réserve de citation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

La cornée est la première des deux lentilles de l'œil et responsable de  $\frac{2}{3}$  de son pouvoir optique. Faisant partie des tissus conjonctifs, son stroma – la couche occupant environ 90 % de son épaisseur – est constitué de fibrilles de collagène d'environ 30 nanomètres d'épaisseur, organisées en lamelles avec des épaisseurs entre

1,5 et 3  $\mu\text{m}$  (Figure 1). La transparence de la cornée est étroitement liée à la microstructure régulière des lamelles et à la nanostructure des fibrilles de collagène qui sont immergées dans une substance de base optiquement homogène [1], [2], [3]. La transparence cornéenne peut être compromise par diverses pathologies, infections, réactions immunitaires, traumatismes, vieillissement

et chirurgie, qui entraînent une diffusion accrue de la lumière. Plus de 10 millions de personnes dans le monde souffrent d'un handicap visuel sévère dû à la perte de transparence de la cornée.

Les moyens d'évaluer la transparence cornéenne sont limités. Dans la pratique clinique actuelle, l'évaluation de la transparence cornéenne implique généralement



**Figure 1.** Structure de la cornée. La cornée est constituée de cinq couches qui, de l'avant vers l'arrière, sont l'épithélium, la couche de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium. Le stroma occupe environ 90% de l'épaisseur de la cornée. Il est constitué de fibrilles de collagène immergées dans un liquide qui sont organisées dans des lamelles (www.visis.fr/cornee/, www.dreamstime.com).

une observation des opacités à l'aide d'un biomicroscope à lampe à fente, parfois avec comparaison avec une échelle de gradation arbitraire et subjective. Étant donnée la nature qualitative de l'examen, les résultats dépendent également de l'observateur, sont difficiles à normaliser et manquent de reproductibilité.

Nous avons mis en place une méthode de traitement d'images de tomographie par cohérence optique (OCT = *Optical Coherence Tomography*) que nous avons d'abord validée sur des données enregistrées *in vitro* sur un dispositif à haute résolution [4]. Dans un deuxième temps, nous avons transféré cette approche aux images obtenues *in vivo* sur un dispositif clinique standard [5].

### MESURE DE LA TRANSPARENCE CORNÉENNE

Pour notre étude de cornées *in vitro*, des images ont été acquises à l'aide d'un dispositif d'OCT à haute résolution en plein champ (FF-OCT = *Full Field Optical Coherence Tomography*; dispositif « Light-CT », fourni par LLTech, Paris, France). Les images FF-OCT ont été prétraitées par une segmentation des images 3D et

l'aplatissement de la surface cornéenne.

Pour le transfert de la méthode au diagnostic clinique, des images 2D ont été enregistrées sur un dispositif d'OCT en domaine spectral (SD-OCT = *Spectral Domain OCT*) clinique standard (modèle « RTVue-XR Avanti OCT »; Optovue Inc., Fremont, CA, États-Unis). Le prétraitement comprend la suppression d'artefacts liés au dispositif et à l'enregistrement *in vivo*, à savoir une occasionnelle réflexion spéculaire éblouissant le détecteur sur certaines zones et une surbrillance des régions postérieures de la cornée qui a été corrigée par une analyse par composantes principales (ACP ou anglais PCA = *Principal Component Analysis*) après aplatissement numérique et normalisation de l'image de la cornée.

Notre algorithme d'analyse des images (dont le diagramme de flux est montré sur la figure 3) est basé sur une analyse mathématique des données optiques acquises en fonction de la profondeur de la cornée. Puisque l'application visée est la détection précoce de la perte de transparence, le processus de la diffusion « simple » sera dominant, et il peut être montré que la moyenne des ●●●



**MU-DM**

**ELECTRO-  
MAGNETIC  
DEFORMABLE  
MIRROR FOR :**

**Microscopy**

**Ophthalmology**

**Laser processing**

**Astronomy**

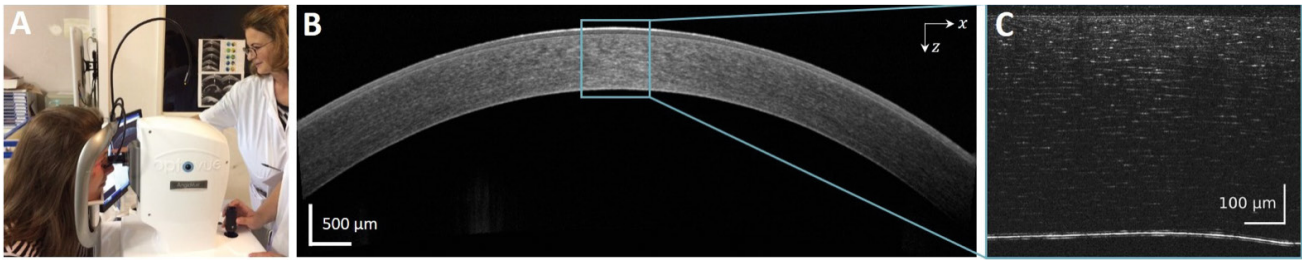
**Quantum**



**sales@imagine-optic.com  
+33 1 64 86 15 60**

**imagine  optic**

** mu-Imagine**  
a division of **imagine  optic**



**Figure 2.** (A) Dispositif de diagnostic de SD-OCT à l'Hôpital National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris. (B) Image SD-OCT enregistrée *in vivo*. (C) Image FF-OCT enregistrée *in vivo* avec indication de la zone équivalente sur l'image (B).

« photons balistiques » ou, plus précisément, la moyenne cohérente de la lumière est atténuée dans le volume par des processus de diffusion suivant une loi de Lambert-Beer. Le signal FF-OCT en profondeur peut donc s'écrire comme suit :

$$A(z) = A_0 e^{-Bz} + C, \quad (1)$$

avec la coordonnée en profondeur  $z$ , un facteur d'amplitude  $A_0$ , une constante d'atténuation  $B$  et une constante additive  $C$  indicative de la ligne de base ou du fond des photons ayant subi une diffusion multiple. Le libre parcours moyen de photons  $\ell_s = 1/B$  est un indicateur de l'ampleur de la diffusion de la lumière. Par ailleurs, tout écart significatif par rapport à une telle décroissance exponentielle devrait indiquer la présence d'une pathologie dont la gravité peut être estimée par la qualité globale de l'ajustement. Pour apprécier l'adéquation d'un modèle mono-exponentiel à l'atténuation du signal OCT en profondeur, nous procédons en trois étapes :

1. Estimation de la composante de bruit aléatoire qui est souvent hétérogène en fonction de  $z$  ;
2. Ajustement des paramètres du modèle d'atténuation mono-exponentielle (Éq. 1) par une méthode de moindres carrés pondérés et comparaison des résidus d'ajustement au bruit aléatoire,
3. En cas d'adéquation du modèle, extraction du libre parcours moyen  $\ell_s$ .

Les détails de l'implémentation de l'algorithme et des liens vers le code en ligne peuvent être trouvés dans [4]. Pour l'estimation du bruit aléatoire, une fonction de lissage du type spline

cubique est ajustée aux données. Le rapport signal à bruit est calculé en fonction des résidus par rapport à l'ajustement de la fonction de lissage. Les paramètres de la décroissance mono-exponentielle (Éq. 1) sont estimés par inférence bayésienne. La qualité de l'ajustement mono-exponentiel est exprimée sous forme du rapport de Birge  $b$  ; si  $b$  est de l'ordre de l'unité et inférieur à un seuil choisi, le modèle de décroissance mono-exponentielle est considéré comme une représentation adéquate des données et nous procédons à l'extraction des paramètres d'ajustement, y compris le libre parcours moyen  $\ell_s$ .

Dans le cas contraire, ce premier modèle n'est pas adéquat et nous procédons à un ajustement par une fonction modifiée. On estime alors les paramètres d'un modèle étendu de décroissance, qui permet de faire varier le libre parcours moyen de diffusion avec la profondeur stromale selon la fonction :

$$A(z) = A_0 e^{-z\ell_s(1 + \Delta\ell_s)} + C, \quad (2)$$

où  $\Delta\ell_s$  représente la variation relative autour de la valeur moyenne de  $\ell_s$ . Cette variation  $\Delta\ell_s$  n'a pas de forme fonctionnelle pré-établie : elle est traitée de manière non-paramétrique et ajustée par inférence bayésienne avec une contrainte d'amplitude minimale *a priori*.

## RÉSULTATS

**Évaluation d'images obtenues *in vitro* :** Les échantillons chirurgicaux

de cornées pathologiques ont été prélevés dans la salle d'opération de l'hôpital ophtalmologique national des Quinze-Vingts au moment d'interventions de kératoplastie (greffe de cornée). Les échantillons de cornées normales ont été prélevés dans la banque de tissus de l'Établissement Français du Sang après avoir été écartés du circuit de greffe à cause d'un faible nombre de cellules endothéliales. Les principes éthiques et la réglementation en vigueur pour l'utilisation de tissus humains ont été respectés (voir [4] et [5] pour les détails).

La partie droite de la figure 2 montre une coupe transversale d'un bloc d'images 3D FF-OCT, obtenue sur une cornée avec une transparence *a priori* conservée. Comme attendu dans tout milieu diffusant homogène, le signal diminue exponentiellement avec la profondeur stromale. Dans le cas de cornées pathologiques, la présence de cicatrices stromales donne lieu à des régions de rétrodiffusion accrue (souvent appelées « éléments hyper-réfléctifs »). Si ces cornées montrent un rapport de Birge élevé, elles ne sont pas considérées homogènes. Si au contraire elles ne nécessitent qu'une faible correction dans le modèle étendu ( $\Delta\ell_s < 0,1$ ), on peut considérer l'écart comme secondaire et le stroma comme homogène. Des exemples de résultats pour des cas normaux et pathologiques représentatifs (Fig. 3A et 3B) confirment la transparence compromise, avec une

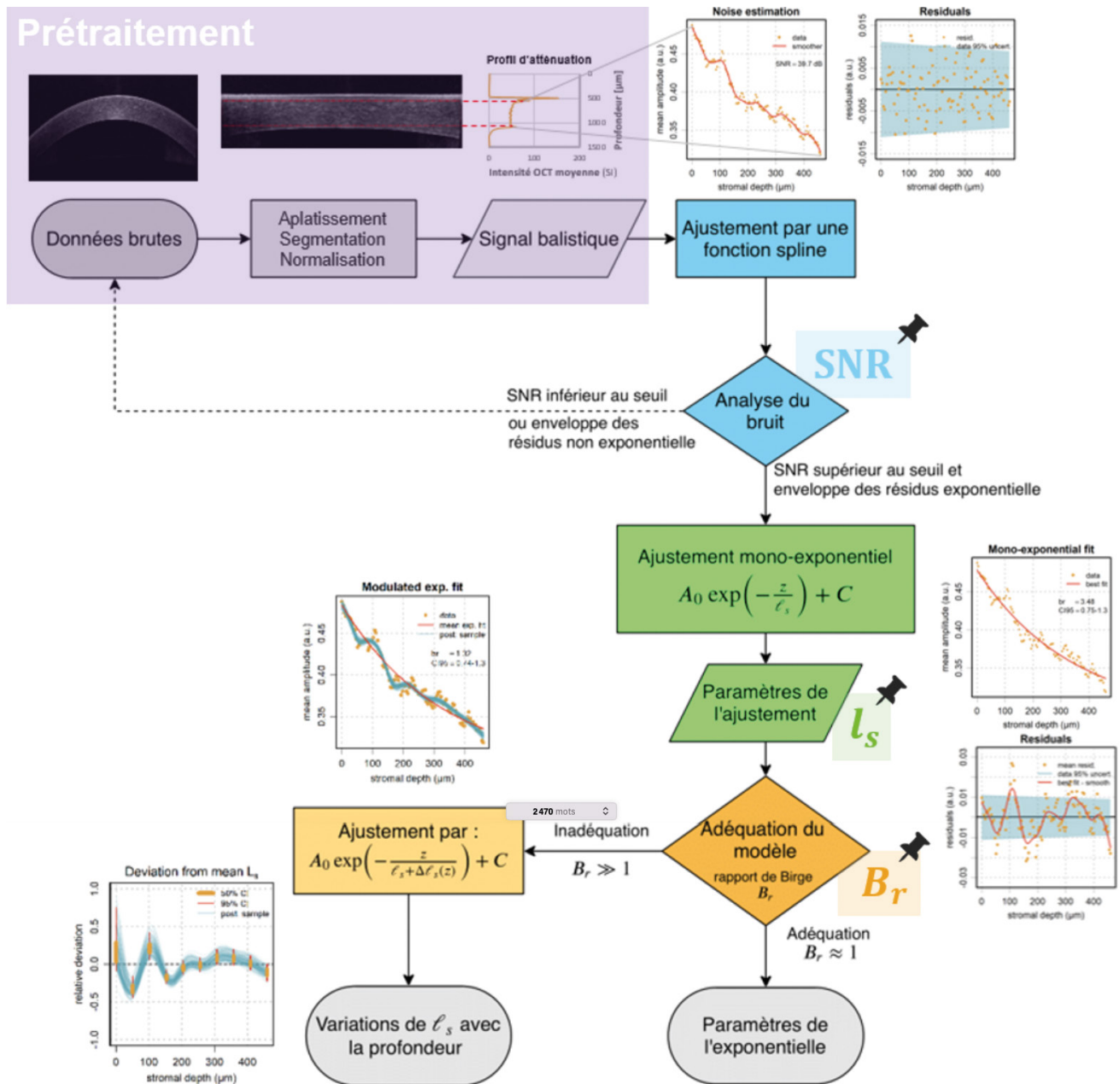
valeur de libre parcours moyen plus faible ( $B_r$ ,  $\ell_s = 69 \mu\text{m}$  vs.  $A$ ,  $\ell_s = 108 \mu\text{m}$ ) dans la cornée pathologique.

**Évaluation d'images de diagnostic clinique enregistrées *in vivo* :** Pour établir une base de données représentative, nous avons étudié un échantillon de  $n = 83$  cornées normales. Nous avons privilégié l'analyse des deux modes de prise d'image

« Line » ( $n = 45$ ) et « Cross » ( $n = 38$ ) qui montrent le meilleur rapport signal à bruit. Pour toutes les cornées, les valeurs du rapport de Birge restent assez proches de l'unité ( $B_r < 10$ ). Par conséquent, chaque cornée normale incluse dans notre étude est considérée comme homogène et peut être utilisée pour établir un ensemble de données représentatif des valeurs

de transparence normales par le calcul de  $\ell_s$ .

Nous obtenons une distribution log-normale des valeurs de libre parcours moyen de photons avec un intervalle interdécile (IDR, écart entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> centile) : 270–2400  $\mu\text{m}$  pour l'ensemble du jeu de données ( $n = 83$ ). L'épaisseur cornéenne dans l'ensemble de notre



**Figure 3.** Diagramme de flux de la méthode d'extraction de quantificateurs de la transparence à partir d'images OCT. Les paramètres objectifs permettant l'évaluation de la transparence cornéenne sont « épinglés » là où ils apparaissent dans la chaîne de traitement des données.

groupe varie de  $\lambda$  et le pourcentage de la profondeur stromale analysée (c'est-à-dire la ROI stromale en profondeur) correspond en moyenne à 74 % de l'épaisseur cornéenne totale. Combinés avec l'épaisseur analysée, nos résultats de mesures de transparence, exprimés en termes de transmission cohérente et donc en impact sur l'acuité visuelle, donnent une médiane de  $T_{coh} = 51\%$  et un IDR : 22-83 %. Nous n'observons aucune corrélation significative entre la transmittance cohérente et l'âge ou l'épaisseur cornéenne.

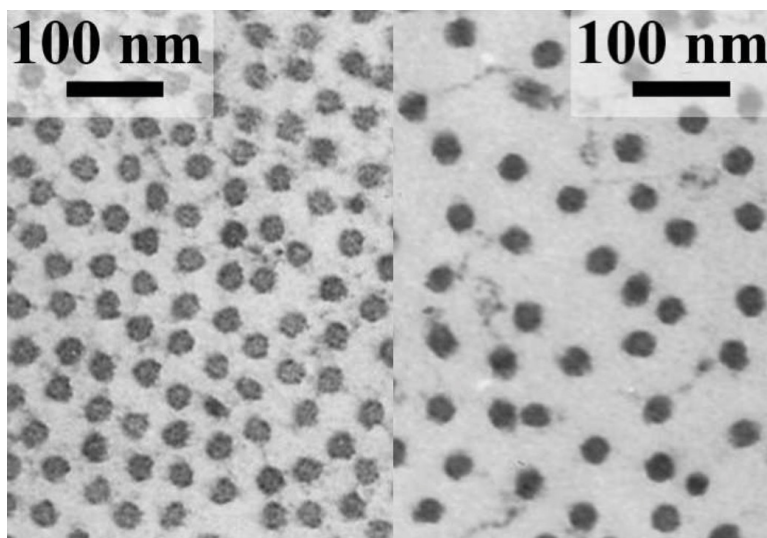
En excluant les images avec artefact de saturation centrale, nous obtenons une médiane de  $\ell_s$  à 1250  $\mu\text{m}$  (IDR : 400  $\mu\text{m}$  - 2500  $\mu\text{m}$ ) et T à 73% (IDR : 34% - 84%). En fait,

nous avons observé un impact de l'élimination des artefacts de saturation sur les paramètres de transparence cornéenne mesurés, dans la mesure où des artefacts saturés plus larges étaient associés à une T plus faible (test de corrélation de rang de Spearman :  $\rho = -0,44$ ,  $p = 10^{-5}$ ). Cet impact est significatif pour les coupes centrales de plus de 300  $\mu\text{m}$ . Par conséquent, les images présentant des artefacts de saturation centraux supérieurs à cette largeur ne doivent pas être utilisées pour l'analyse quantitative de la transparence. Par ailleurs, deux cornées normales d'une même personne ont 99 % de chances d'avoir la même épaisseur et 55 % plus de chances d'avoir des mesures de transparence similaires

que si elles sont prises au hasard (ANOVA). De même, il n'y a pas de différence significative entre l'œil gauche et l'œil droit.

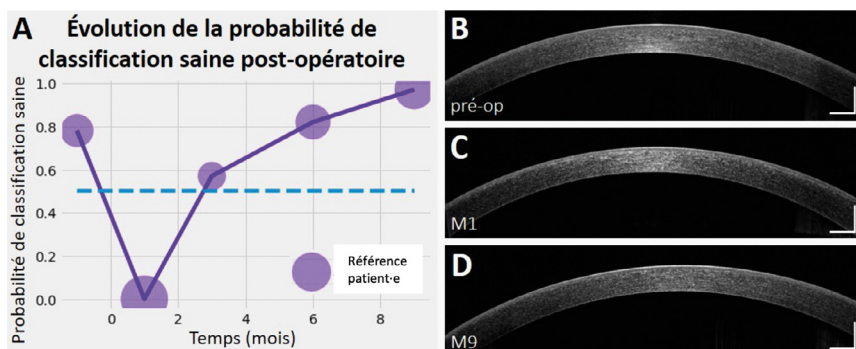
Ayant établi un référentiel pour les cornées « normales », nous pouvons étudier des cornées montrant une pathologie cornéenne ou ayant subi une intervention chirurgicale. La figure 4 montre le suivi temporel d'une patiente ou d'un patient ayant développé un *haze* cornéen (une opacification cornéenne) léger après une opération de chirurgie réfractive par PKR (PhotoKératectomie à visée Réfractive, une intervention par laser à la surface de la cornée). La partie (A) montre l'évolution de la probabilité de classification « saine » des images OCT, établie par apprentissage automatique (*One-class Support Vector Machine*). (B-D) Images OCT cliniques respectivement associées aux contrôles en préopératoire (B), au premier mois après l'opération (C) et au neuvième mois après l'opération (D). Nous observons la chute de la transparence directement après l'intervention et son rétablissement graduel pendant les mois suivants.

Le stroma cornéen est constitué de fibrilles de collagène immergées dans une matrice extracellulaire. Du fait de la distribution des charges locales, elles exercent des forces répulsives entre elles. Sous la pression exercée par l'endothélium (la membrane postérieure de la cornée), elles adoptent une structure quasi-régulière qui rend le tissu transparent (voir la partie gauche de la figure). En cas de déficience de l'endothélium, la cornée développe un œdème (excès de liquide dans un tissu) : la structure du tissu devient alors irrégulière et la transparence est compromise (partie droite de la figure). Les images ont été obtenues par microscopie électronique en transmission.



## CONCLUSION

Nous avons décrit une méthode basée sur l'analyse optique de données cornéennes qui permet d'extraire objectivement des mesures quantitatives de la transparence cornéenne à partir d'images résolues en profondeur acquises *in vitro*, répondant ainsi à un besoin de santé publique. Le calcul de l'atténuation de la lumière (c'est-à-dire de l'atténuation de la moyenne cohérente) dans le stroma permet de caractériser et de standardiser l'état de transparence de la cornée. Les tissus cornéens hétérogènes et anormaux s'écartaient significativement du profil mono-exponentiel de l'atténuation de la lumière dans la cornée. Une mesure de la déviation du profil mono-exponentiel permet d'estimer la sévérité de



**Figure 4.** 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 patient-e en pré-opératoire (B), au premier mois après l'opération (C) et au neuvième mois après l'opération (D). Barres d'échelle : 500  $\mu$ m.

l'hétérogénéité stromale et peut ainsi être utilisée pour différencier les tissus hétérogènes des tissus homogènes. Dans le cas d'un stroma homogène, l'extraction du libre parcours moyen des photons ou encore la fraction de la lumière cohérente transmise permet de quantifier le degré de transparence de la cornée.

Nous avons étendu cette approche aux images obtenues via un dispositif clinique d'OCT en développant un algorithme de prétraitement standardisé qui élimine les artefacts courants liés à l'instrument et aux conditions de l'enregistrement *in vivo*. Nous avons pu établir un référentiel en effectuant des mesures sur  $n = 30$  cornées normales sans artefact central : nous avons obtenu une valeur médiane de  $\ell_s = 1250 \mu$ m et un intervalle interdécile de 400–2500  $\mu$ m pour le libre parcours moyen de photons ainsi qu'un pourcentage

de transmission cohérente de et une IDR de 34–84 %. Notre méthode permet également le suivi des patientes ou patients individuels après une affection oculaire ou une intervention chirurgicale. ●

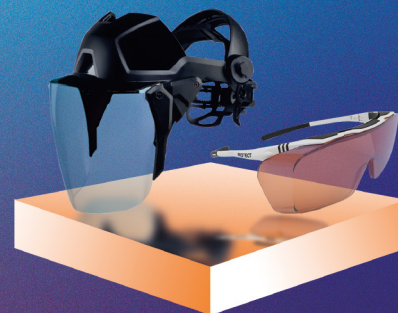
**REMERCIEMENTS**

Nous remercions les organismes suivants pour leur soutien financier : European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (Marie Skłodowska-Curie grant agreement No. 709104), La Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale LabEx PALM (ANR-10-LABX-0039-PALM), European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (Synergy grant agreement no. 610110, Banque Française des Yeux" (Prix BFY 2019), ANR (programme « Investissements d'Avenir », IHU FOReSIGHT, ANR-18-IAHU-0001).

**RÉFÉRENCES**

- [1] D. M. Maurice, *J. Physiol.* **136**, 263286 (1957)
- [2] K. Plamann *et al.*, *J. Opt.* **12**, 084002 (2010)
- [3] K. M. Meek and C. Knupp, *Prog. Retin. Eye Res.* **49**, 116 (2015)
- [4] R. Bocheux *et al.*, *PLOS ONE* **14**, e0221707 (2019)
- [5] M. Vilbert *et al.*, *PLOS ONE* **18**, e0291613 (2023)

**ARDOP**  
INDUSTRIE



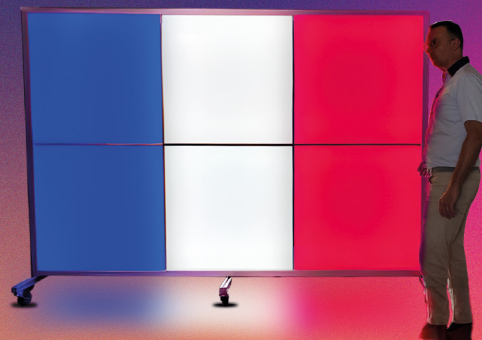
**SÉCURITÉ LASER**



**SPECTROMETRE  
COMPACT**

**ARDOP**  
LIGHTING

**SALLE DE LUMIÈRE LED**



[ardop.com](http://ardop.com)

[sales@ardop.com](mailto:sales@ardop.com)