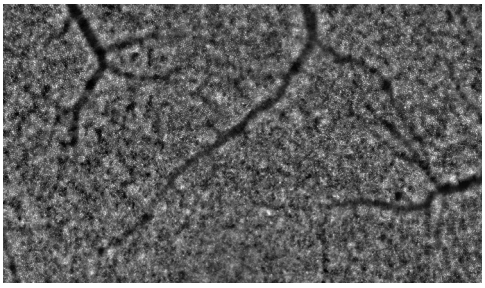
L'OPTIQUE ADAPTATIVE EN OPHTALMOLOGIE : D'UNE IMAGERIE DE LA RÉTINE À UN OUTIL DE PILOTAGE DE LA SANTÉ

Samuel BUCOURT*, Xavier LEVECQ
Imagine Eyes – 18 rue Charles de Gaulle – 91400 Orsay
*sbucourt@imagine-eyes.com



L'optique adaptative (OA) s'est silencieusement imposée dans de nombreux domaines depuis 20 ans. Une preuve parmi d'autres : 4 prix Nobel de Physique dans les 10 dernières années ont un système d'optique adaptative au cœur de leur recherche : en microscopie, en astrophysique, dans les lasers ultraintenses et plus récemment pour les applications attosecondes.

https://doi.org/10.1051/photon/202412752

Les applications sont encore plus larges : on retrouve des systèmes d'OA dans les communications sol/satellites, sur certaines lignes de lumière synchrotron ou encore dans la fabrication de semiconducteur… Mais c'est bel et bien en ophtalmologie, plus précisément dans l'imagerie de la rétine, qu'on retrouve des systèmes d'OA extrêmement efficaces, automatiques et déjà utilisés par des non spécialistes.

L'OPTIQUE ADAPTIVE DANS L'ŒIL : PRINCIPES ET DIFFICULTÉS

Un système d'optique adaptative est principalement composé de 3 éléments. Un analyseur de front onde qui mesure les distorsions subies par la lumière lors de la traversée du système optique de l'œil, un miroir déformable qui corrige les distorsions mesurées par l'analyseur de front d'onde et un calculateur qui transforme les mesures de l'analyse de front d'onde en commandes à envoyer au miroir déformable (*cf.* figure ci-dessous).

L'analyseur de front d'onde est un analyseur de type Shack-Hartmann. Cette technologie est de plus en plus utilisée en métrologie optique et en optique adaptative. Il s'agit d'une matrice de microlentilles placée devant un détecteur : la position de la tache focale au foyer de chacune des microlentilles permet de remonter à la pente locale du front d'onde. Le front d'onde est calculé en intégrant l'ensemble de ces pentes locales.

Le miroir déformable est constitué d'une membrane réfléchissante, fine et déformable sur laquelle sont attachés plusieurs dizaines d'actionneurs électromagnétiques miniatures (< 1,5 mm de diamètre) qui permettent de déformer localement la surface du miroir. Chaque actionneur est constitué d'un aimant accroché à la membrane en face duquel se trouve une bobine miniature. En fonction du sens et de l'intensité du courant qui la traverse, l'aimant est attiré ou repoussé par la force magnétique induisant ainsi une déformation locale contrôlée de la membrane.

Grâce à l'amélioration de la puissance de calcul informatique ces

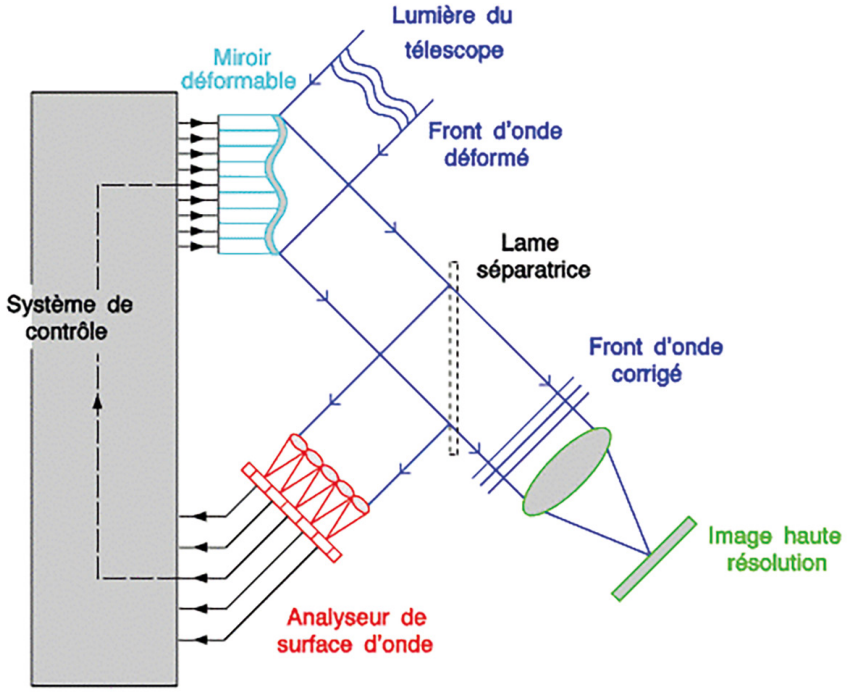
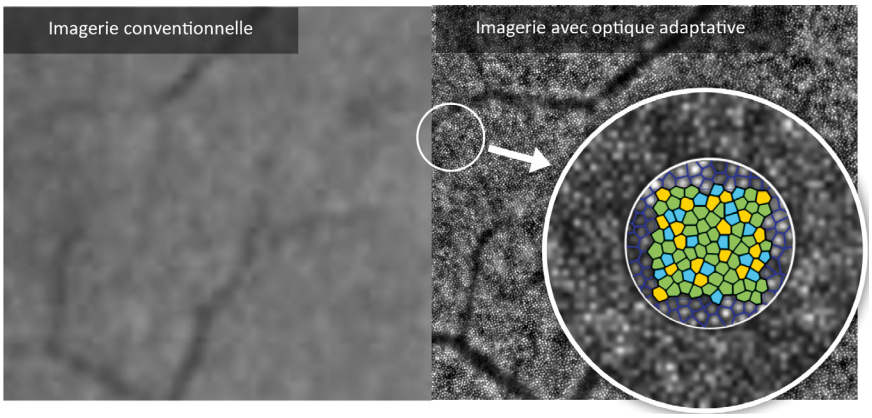


Figure 1. Principe de l'optique adaptive – source : Observatoire de Paris/LESIA

dernières décennies, il est maintenant possible d'utiliser un simple ordinateur comme calculateur d'une boucle d'optique adaptative dite « temps réel » (*i.e.* fonctionnant à plusieurs dizaines de boucles corrections par secondes).

L'architecture décrite est idéale pour la correction des aberrations de l'œil, mais de nombreuses difficultés sont à prendre en compte avant de pouvoir mettre au point puis commercialiser une telle machine : la première d'entre elles, c'est les réflexions parasites. En effet, le rapport entre le flux envoyé dans l'œil et le flux utile récupéré est de 1/10000 environ. De ce fait, la moindre réflexion parasite, même avec des traitements anti-reflets très performants à moins de 0,5 %, induit un signal parasite largement supérieur au signal utile. La compacité recherchée pour le système nous impose de travailler avec un système à lentilles (et pas à miroir comme le fond souvent les scientifiques dans leur setups expérimentaux). La solution optique n'est pas simple et nous avons mis de ● ● ●

Figure 2. L'optique adaptative révèle des détails invisibles en imagerie conventionnelle : à gauche une image de fond de l'œil classique (résolution typique 20-25 µm ; à droite une image réalisée par une caméra fond de l'œil à optique adaptative : on observe des microstructures, ici les photorécepteurs, qu'il est possible de segmenter (image traitée au centre) et compter.

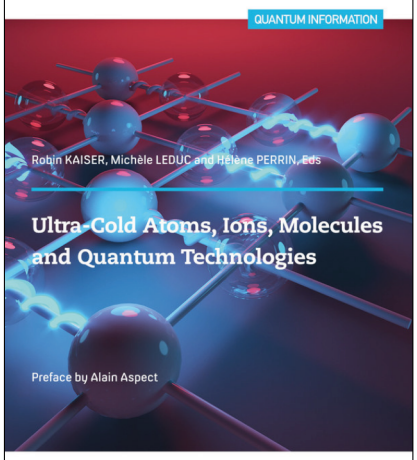


Ultra-cold Atoms, Ions, Molecules and Quantum Technologies

By Robin Kaiser, Michèle Leduc, Hélène Perrin

Preface By Alain Aspect

Current Natural Sciences



The field of cold atoms was born fourty years ago and today remains a theme regularly awarded Nobel Prizes and at the forefront of physics research. This book presents the most recent developments and traces the exceptional growth of this field over the last years.

Also available in e-book format
For sale on
laboutique.edpsciences.fr

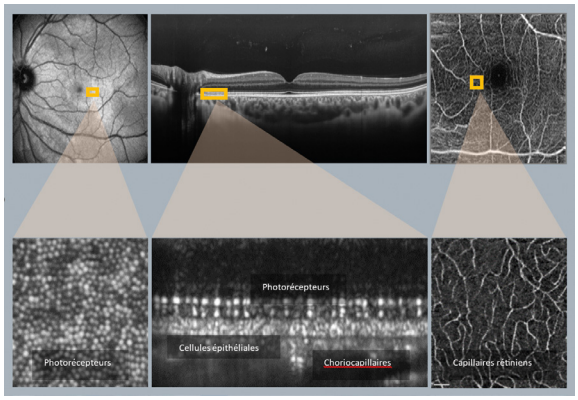
ISBN : 978-2-7598-2745-9
168 illustrated pages
Price : 95 €

Prix Roberval

L'AMBITION DE DÉMOCRATISER L'OA DANS L' ŒIL

Créé fin 2003, le projet Imagine Eyes trouve ses origines dans une collaboration entre Imagine Optic et Essilor lentille de contact. Il s'agissait en 1999 dans le cadre d'un projet européen de mesurer les aberrations de l'œil, à l'aide d'un analyseur de front d'onde. Les bons résultats du projet, ainsi qu'un marché émergent (besoin exprimé dans la communauté du LASIK) nous poussèrent à créer une activité de fabrication d'instruments pour l'ophtalmologie (aberromètre) après 2 ans d'incubation au sein d'Imagine Optic et en s'appuyant sur un talentueux porteur de projet, Nicolas Château. L'entreprise fut lauréat au concours national de création d'entreprise (actuel iLab) et obtint la certification ISO 13485 dès 2005, ce qui permit un lancement commercial rapide et un développement régulier de l'entreprise.

Simultanément, nous suivons les développements d'une autre application, plus complexe à mettre en œuvre : il s'agit d'imager la rétine en s'affranchissant des aberrations de l'œil, générées par la cornée et le cristallin. Les premiers résultats sont portés par les équipes de D. Williams à Rochester [1] puis par des noms tels que Roorda, Drexler ou Fujimoto. Nous comprenons rapidement l'intérêt et le potentiel de cette approche. Nous n'avions pas encore toutes les briques technologiques mais nous avions le savoir-faire, avec notamment le soutien d'Imagine Optic qui démontra la première boucle d'OA haute précision en 2000. C'est tout naturellement qu'en 2005 une collaboration se met en place avec le LAOG (Laboratoire d'Astrophysique de Grenoble), suite à un projet ANR, pour finaliser le développement et le transfert d'un miroir déformable à actionneurs magnétiques. C'est une technologie développée pour l'astrophysique mais dont nous avions compris rapidement qu'elle était parfaitement adaptée pour l'ophtalmologie. Le CNRS nous accorde alors une licence exclusive hors astrophysique pour cette technologie.



Imagerie multimodale (OCT, OCTA, SLO) et multi-échelle de la rétine . Au-dessus et de gauche à droite, des images grand-champ classiques de la rétine, respectivement SLO, OCT et OCTA. En dessous, les détails respectifs de ces images obtenus grâce à une optique adaptative : on observe des détails au niveau cellulaire.

Notre vision est alors simple (et complexe à la fois) : faciliter l'utilisation de l'OA pour tous et proposer un système intégré utilisable par des docteurs. Les premiers systèmes sont développés par des scientifiques : ils sont certes performants mais complexes, volumineux, lents à l'acquisition (ce qui est très pénible pour les quelques patients qui participent à des essais). Nous mettons au point la première caméra rétinienne avec optique adaptative en 2012 (le rtx1) puis démarrons en 2017 le développement de la première caméra rétinienne multimodale et multi-échelle, capable d'afficher des modalités grand champ classiques (OCT, OCTA, SLO) et leur pendant petit champ haute résolution (OA-OCT, OA-OCTA, OA SLO).

multiples stratégies en œuvre pour contrer ces réflexions (ce qui a donné notamment un brevet).

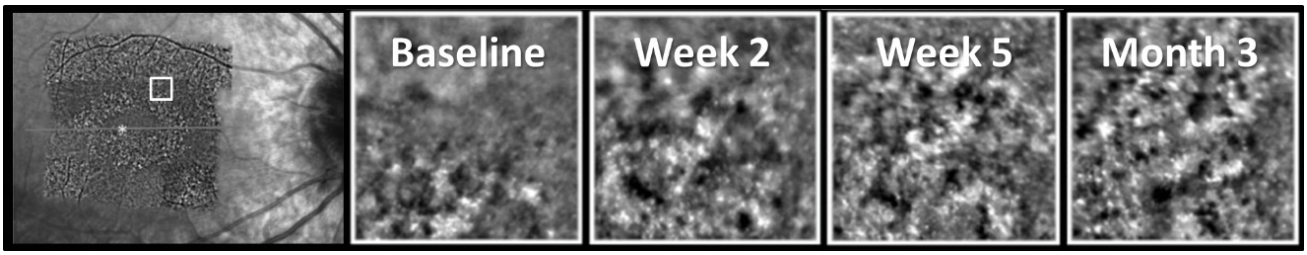
D'autres difficultés techniques résolues par un engineering poussé : trouver les bons compromis flux (sécurité oculaire) /vitesse/précision, superposition de plusieurs fonctions optiques (OA, imagerie, cible de mise au point, éclairage etc…). A cela il faut ajouter les aspects réglementaires complexes (nouveau règlement européen).

Un dernier point clé : le système doit être utilisé par un médecin qui se concentre sur son patient et non sur la technologie. Il a donc été nécessaire d'automatiser entièrement la boucle d'optique adaptative : aucune intervention n'est nécessaire (pas de réglage, pas de paramétrage) par le docteur pour obtenir une image de la rétine avec une résolution cellulaire. C'est la première fois qu'un système d'OA est intégré de manière totalement transparente à un instrument médical.

L'OA : QUELS AVANTAGES, POUR QUELLES APPLICATIONS ?

L'optique adaptative (OA) est une technologie avancée qui a le potentiel de transformer l'imagerie rétinienne, offrant des possibilités uniques en termes de résolution, de précision et de diagnostic précoce. Cela va être une véritable révolution de l'approche « suivi de la santé » d'un patient :

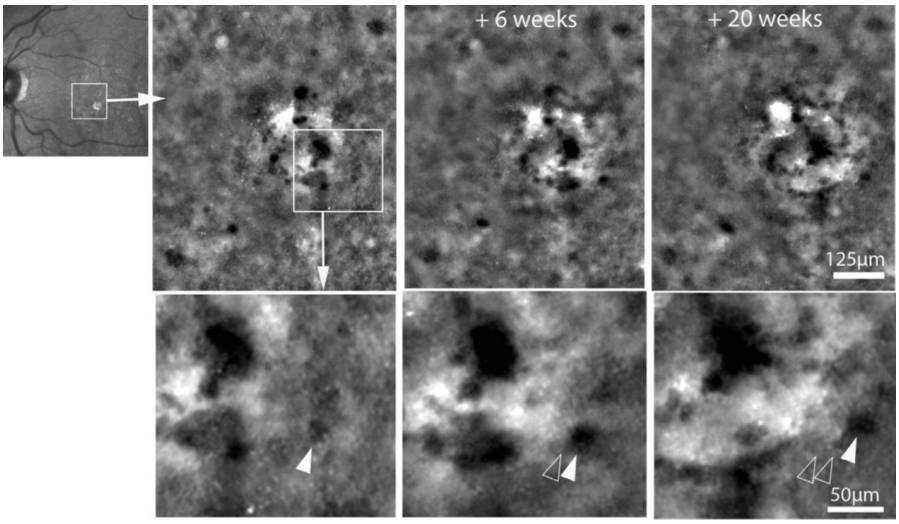
Amélioration de la résolution : L'optique adaptative permet de corriger en temps réel les distorsions causées par les aberrations optiques de l'œil. Cela permet d'obtenir des images de la rétine avec une résolution beaucoup plus élevée (limite de diffraction), révélant les détails microscopiques des structures présentes (photorécepteurs, petits



vaisseaux, paroi des vaisseaux etc…) qui étaient auparavant invisibles avec les technologies conventionnelles. Voir et suivre l'évolution des cellules individuelles est dorénavant possible en routine : on peut donc observer l'évolution des maladies de la rétine.

Figure 3. Monitoring de la restauration des photorécepteurs de la rétine par un traitement de thérapie génique (voretigene neparvovec) dans un cas de dégénérescence héréditaire – Université de Tübingen.

Figure 4. Évolution en forme et en position des amas HCR à T0, T0 + 6 semaines et T0 + 20 semaines. Les positions au moment de la mesure sont marquées par des triangles pleins, alors que les mesures précédentes sont signalées par des triangles vides (tirée de Paques et al. Prog in Ret and Eye Res **66**, 1 (2018)).



Diagnostic précoce des maladies rétiniennes : L'optique adaptative permet de détecter des changements fins dans la rétine bien avant qu'ils ne soient visibles avec les méthodes traditionnelles. Cela permet un diagnostic précoce de maladies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie diabétique et d'autres affections rétiniennes, permettant ainsi une intervention rapide et une gestion anticipée des maladies.

Suivi détaillé de la progression des maladies : Avec l'OA, les cliniciens peuvent suivre avec une ●●●

SPECTROGON
State of the art products

Filtres Interférentiels

De 200 á 15000 nm
• Passe-bande
• Passe-haut
• Passe-bas
• Large bande
• Densité neutre
• Disponible en stock

Réseaux Holographiques

De 150 á 2000 nm
• Compression d'impulsion
• Télècom
• Accordabilité spectrale
• Monochromateurs
• Spectroscopie
• Disponible en stock

UK (parle francais): sales.uk@spectrogon.com • Tel +44 1592770000
Sweden (headquarters): sales.se@spectrogon.com • Tel +46 86382800
US: sales.us@spectrogon.com • Tel +1 9733311191

www.spectrogon.com

précision sans précédent la progression des maladies rétiniennes, à l'échelle de quelques jours. Cela ouvre des perspectives pour l'évaluation rapide de l'efficacité d'un nouveau traitement, enjeu clé pour les entreprises pharmaceutiques. Cela permet également d'ajuster les traitements plus efficacement et par conséquence d'améliorer les résultats pour les patients. Ce monitoring thérapeutique conduit à la personnalisation des traitements. Ce suivi est applicable non seulement aux maladies de la rétine mais également à des maladies s'exprimant par des biomarqueurs dans l'œil.

Recherche sur la fonction rétinienne : La capacité de l'optique adaptative à fournir des images détaillées de la rétine offre aussi un potentiel pour la recherche fondamentale sur la fonction rétinienne et les mécanismes des maladies. Par exemple, dans l'étude de la progression de la DMLA sèche, la caméra rétinienne avec optique adaptative (rtx1) utilisée par l'équipe de M. Paques de l'Hôpital National des Quinze-Vingts a révélé un nouveau biomarqueur candidat pour cette pathologie : les amas (mélanine) hyporéfléchissants (HRC) qui s'accumulent et migrent au cours de la progression de la maladie semblent être liés au process inflammatoire dans la progression de la maladie. Bien que les HRC soient invisibles avec d'autres techniques d'imagerie, l'optique adaptative a permis d'observer leur mouvement en quelques jours [2,3].

Suivi des maladies vasculaires : en ayant accès aux détails des vaisseaux et en particulier à l'épaisseur des parois, l'OA donne accès au WLR (« Wall to Lumen Ratio »). Il s'agit d'un biomarqueur de l'hypertension et du risque vasculaire plus généralement.

Les quelques exemples ci-dessus illustrent le champ des possibles avec l'amélioration des performances d'imagerie offerte par l'optique adaptative. De nombreuses applications sont en cours d'investigation, comme par exemple le suivi de l'implantation de cellules souches sur la rétine (Kobe Eye Center) ou le suivi des patients après avoir subi un accident vasculaire cérébral (Hôpital National des Quinze-Vingts).

Un autre champ pourrait également s'ouvrir : celui de la chirurgie de la rétine. Tout comme il est possible de voir la rétine avec une très haute résolution, il est possible de focaliser un laser chirurgical sur la rétine avec la même résolution (soit 2-3 µm) ouvrant la voie vers des procédures moins invasives et mieux ciblées.

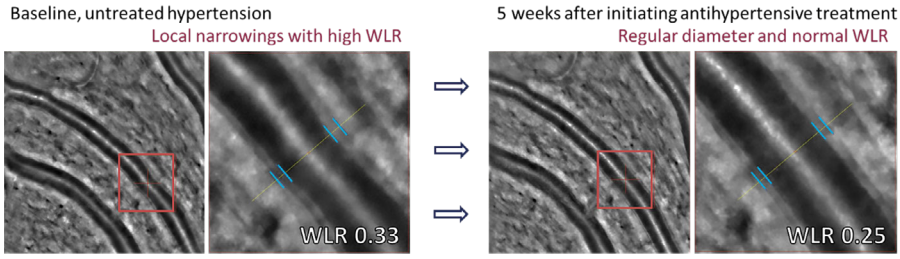


Figure 5. Sur cette image, dans un cas d'hypertension non traitée, nous observons des rétrécissements locaux dans une artériole rétinienne, où le rapport WLR mesuré est plus élevé que la normale. Dans le même cas, après 5 semaines d'un traitement adapté, le calibre du vaisseau est devenu plus régulier et le rapport WLR est revenu à une valeur normale. Credit: Pitié-Salpétrière Hospital, Paris, France.

CONCLUSION : UNE RÉVOLUTION ?

En résumé, l'optique adaptative représente une avancée majeure pour le domaine de l'imagerie rétinienne, promettant des améliorations significatives dans le diagnostic, le monitoring thérapeutique et la recherche sur les maladies rétiniennes et non rétiniennes. Les images haute résolution obtenues grâce à cette technologie offrent une vue sans précédent de la rétine, ouvrant de nouvelles perspectives pour l'évaluation de la santé des patients.

Une nouvelle ambition se dessine autour de cette technologie : demain, grâce à l'optique adaptative et à l'intelligence artificielle, il sera possible de suivre la santé globale d'un patient grâce à une analyse par imagerie rétinienne, il sera possible de prévenir non seulement des maladies oculaires qui ne cessent de croitre avec le vieillissement de la population mais également des maladies vasculaires et neurodégératives (dont les signes précurseurs pourraient être observées 20 à 30 ans avant les premiers symptomes !), il sera possible de personnaliser les traitements en fonction des réponses observées dans la rétine... Ainsi, pour des fins moins macabres que dans le film de Michael Bay, « The Island », le scan rétinien deviendra un véritable marqueur de notre santé et nous permettra de privilégier une médecine préventive moins couteuse et plus efficace pour le patient.

RÉFÉRENCES

[1] J. Liang, D. R. Williams, D. T. Miller, J. Opt. Soc. Am. A 14, 2884(1997)

2. M. Paques *et al.*, Prog. Retinal Eye Res. **66**, 1 (2018)

3. K. Gocho *et al.*, Invest. Ophthalmol. Visual Sci. **54**, 3673 (2013)