

**Université de Montréal**

**Développement et validation de sondes en fibre  
optique miniaturisées pour le guidage intra-opératoire  
d'interventions intraoculaires**

par

**Alexandre Abid**

Département de pharmacologie et physiologie  
Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en Doctorat en génie biomédical

Novembre 2021



# Université de Montréal

Faculté de médecine

---

Cette thèse intitulée

## Développement et validation de sondes en fibre optique miniaturisées pour le guidage intra-opératoire d'interventions intraoculaires

présentée par

### Alexandre Abid

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

*Mathieu Dehaes*

---

(président-rapporteur)

*Christos Boutopoulos*

---

(directeur de recherche)

*Cynthia Xin-Ya Qian*

---

(membre du jury)

*Kanwarpal Singh*

---

(examineur externe)

*Alain Vinet*

---

(représentant du doyen de la ESP)



## Résumé

---

Les procédures chirurgicales intraoculaires sont des procédures difficiles par la précision qu'elles demandent, on parle de microchirurgie, mais aussi par la difficulté et la faible qualité de visualisation des tissus à traiter. En effet, dans la plupart des procédures intraoculaires le chirurgien utilise uniquement un microscope ophtalmologique qui ne permet la visualisation des tissus que par la pupille du patient et offre une perception limitée de la profondeur. La Tomographie en Cohérence Optique (OCT) fournit des images en profondeur des tissus sains de manière non invasive, elle est utilisée couramment en diagnostic ophtalmologique et est de plus en plus utilisée intra-opérativement. Dans cette thèse nous allons présenter deux systèmes OCT intra-opératifs qui visent à assister les chirurgiens sur deux procédures intraoculaires, la vitrectomie et l'injection sous-rétinienne.

Pour ces deux projets nous avons utilisé le matériel chirurgical utilisé cliniquement pour plusieurs raisons : s'assurer d'utiliser des outils adéquats (dimensions, efficacité, sécurité) pour la procédure, garder des outils que les chirurgiens utilisent régulièrement et avec lesquels ils sont familiers et limiter les coûts de développement. Pour le système OCT nous avons utilisé des sondes OCT en fibre optique car elles sont flexibles, bon marché et de petit diamètre. Leur focalisation peut également être modifiée dépendamment de l'application avec une fibre optique GRIN à leur extrémité pour augmenter le signal OCT. Nous avons ainsi attaché à ces outils chirurgicaux des sondes OCT en fibre optique. Pour le projet portant sur les injections sous-rétiniennes il a fallu dans un premier temps développer des sondes OCT avec des diamètres plus petits que ceux existant. Pour ce faire nous avons développé une méthode permettant de réduire le diamètre des sondes avec de l'acide fluorhydrique et grâce à un design permettant de conserver les propriétés optiques des sondes. Ce travail est présenté dans le premier article.

Le second article présente un système permettant de guider les injections sous-rétiniennes. L'injection sous-rétinienne est une intervention chirurgicale de haute précision visant à restaurer et/ou préserver la vision des patients souffrant de maladies rétiniennes. Néanmoins, l'injection sous-rétinienne reste à la limite des capacités physiologiques humaines en raison des tremblements de la main et peut être compromise par le reflux du médicament si l'injection n'est pas assez profonde dans la rétine. Nous avons développé un système pour guider

l'injection avec un micromanipulateur et donner des informations précises sur la profondeur au chirurgien avec l'OCT intra-opératif. Après avoir miniaturisé une sonde OCT en fibre optique avec la méthode présentée dans l'article 1 nous avons pu l'insérer dans une canule utilisée cliniquement. La sonde couplée à un système OCT que nous avons développé acquiert un signal A-scan qui va permettre de connaître la distance entre la canule et la rétine mais aussi de sélectionner la profondeur de l'injection dans les couches rétinienne. La canule est attachée à un micromanipulateur qui assure son déplacement dans l'œil. Une image M-scan est construite avec le signal OCT et le chirurgien peut directement sélectionner sur l'image la profondeur de l'injection. Nous avons développé l'interface sur Labview. Après avoir sélectionné la cible de l'injection le programme de guidage va déplacer la canule et injecter le volume adéquat grâce à une pompe contrôlable. Nous avons validé notre système de guidage sur des yeux de porcs ex-vivo. Sur 40 injections 38 présentaient un décollement rétinien ciblé et localisé, preuve de la réussite de l'injection rétinienne ce qui représente un taux de succès de 95% (CI : 83.1 – 99.4). Nous avons aussi grâce à un algorithme de traitement de l'image calculé le volume présent sous la rétine après l'injection que nous avons comparé au volume injecté. Nous avons ainsi trouvé que 75% du volume initialement injecté se retrouve bien sous la rétine.

Le troisième article présente un système permettant d'arrêter automatiquement le vitrecteur lors d'une vitrectomie pour réduire les dommages accidentels sur la rétine. La survenue de déchirures rétinienne iatrogéniques dans la vitrectomie par la pars plane est une complication qui compromet l'efficacité globale de la chirurgie. Un certain nombre de déchirures rétinienne iatrogènes se produisent lorsque la rétine est coupée accidentellement par le vitrecteur. Nous avons développé un vitrecteur intelligent capable de détecter en temps réel une coupure rétinienne accidentelle et de désactiver rapidement la machine de vitrectomie pour les prévenir. Ce vitrecteur intelligent est composé d'une sonde OCT attachée au vitrecteur et va avoir comme rôle de détecter si le vitrecteur aspire la rétine et va endommager ces tissus sains. La sonde OCT agit comme un détecteur de présence devant l'ouverture du vitrecteur, ceci en comparant un signal de référence avec le signal en direct. Cette comparaison de signal OCT va commander un bras robotique pour actionner la pédale d'arrêt du vitrecteur. Ainsi le chirurgien n'a pas besoin d'interpréter un signal, la décision d'arrêt du vitrecteur dû à la présence de la rétine est prise automatiquement. Ceci va permettre de réduire grandement, de 300 ms à 29 ms, le délai de la prise de décision d'arrêt du vitrecteur précédemment limité par le temps de réaction du chirurgien. Nous avons développé les sondes OCT, le système OCT ainsi que l'algorithme d'arrêt automatique de ce système. Nous avons validé sur des yeux porcins in-vivo, deux chirurgiens ont utilisé notre système en essayant d'endommager

les tissus rétiniens. 70% (CI : 56.39 – 82.02) des tentatives de dommages rétiniens des chirurgiens furent atténuées ou empêchées par notre système. Ce projet a abouti au dépôt d'un brevet ("Smart Vitrector", Provisional patent application, US 63109040).

**Mots clés :** OCT ; ophtalmologie ; matériel chirurgical ; chirurgie robotique





# Abstract

---

Intraocular surgical procedures are difficult procedures because of the precision they require, they are often referred as microsurgery, but also by the little information available to the surgeon. In most intraocular procedures the surgeon only uses an ophthalmic microscope which allows visualization of tissue just through the patient's pupil and offers limited depth perception. Optical Coherence Tomography (OCT) provides in-depth images of healthy tissue in a non-invasive manner, is commonly used in ophthalmologic diagnostics, and is increasingly used intraoperatively. In this thesis we will present two intraoperative OCT systems that aim to assist surgeons with two intraocular procedures, vitrectomy and subretinal injection. For these two projects we used the surgical equipment used clinically for several reasons : to make sure to use adequate tools (dimensions, efficiency, safety) for the procedure, to keep tools that surgeons use regularly and with which they are familiar and limit development costs. For the OCT system we used fiber optic OCT probes as they are flexible, cheap and small in diameter. Their focus can also be modified, depending the application, with a GRIN fiber at their tip to increase the OCT signal. We have attached optical fiber OCT probes to these surgical tools. For the subretinal injections project it was first necessary to develop OCT probes with smaller diameters than existing ones. To do this, we have developed a method to reduce the diameter of the probes with hydrofluoric acid and a design to maintain the optical properties of the probes. This work is presented in the first article.

The second article presents a system for guiding subretinal injections. Subretinal injection of drugs is a challenging surgical intervention aiming to restore and/or preserve the vision of patients suffering from retinal diseases. Nevertheless, the subretinal injection remains at the edge of human physiological capacity because of hand tremor and can be mitigated by drug reflux if the injection is not deep enough in the retina. We developed a system to guide the injection with a micromanipulator and give precise depth information to the surgeon with intraoperative OCT. To do so we first miniaturized an optical fiber OCT probe with the method presented in article 1, we were able to insert it into a cannula used clinically. The probe coupled to an OCT system that we have developed acquires an A-scan signal which enables to know the distance between the cannula and the retina but also to select the depth of the injection into the retinal layers. The cannula is attached to a micromanipulator that

moves it inside the eye. An M-scan image is built with the OCT signal and the surgeon can directly select on the image the depth of the injection. We developed the interface on Labview. After selecting the injection target, the guidance program will move the cannula and inject the appropriate volume using a controllable pump. We have validated our guidance system on pig eyes ex-vivo. Out of 40 injections, 38 presented a retinal detachment, proof of a successful retinal injection, which represents a success rate of 95% (CI : 83.1 – 99.4). Thanks to an image processing algorithm, we also calculated the bleb volume under the retina after the injection, which we compared to the initial injected volume. We have found that 75% of the injected volume ends in the subretinal space.

The third article presents for automatically stopping the vitrector during a vitrectomy. The occurrence of iatrogenic retinal breaks in pars plana vitrectomy is a complication that compromises the overall efficacy of the surgery. A subset of iatrogenic retinal break occurs when the retina is cut accidentally by the vitrector. We developed a smart vitrector that can detect in real-time potential accidental retinal cut and activate promptly a vitrectomy machine to prevent them. To do so an OCT probe is attached to the vitrector and will have the role of detecting if the vitrector sucks the retina and will damage these healthy tissues. The OCT probe acts as a presence detector in front of the vitrector opening, by comparing a reference signal with the live signal. This OCT signal comparison will control a robotic arm to operate the vitrector stop pedal. Thus, the surgeon does not need to interpret a signal, the decision to stop the vitrector due to the presence of the retina is taken automatically. This will greatly reduce, from 300 ms to 29 ms, the delay to stop the vitrector previously limited by the reaction time of the surgeon. We have developed the OCT probes, the OCT system, and the automatic shutdown algorithm for this system. We validated our system on in-vivo porcine eyes, two surgeons used the modified vitrector trying to damage retinal tissue. 70% (CI : 56.39 – 82.02) of surgeons' retinal damage attempts were mitigated or prevented by our system. This project resulted in a patent ("Smart Vitrector", Provisional patent application, US 63109040).

**Keywords** OCT ; ophthalmology ; surgical tools ; robotic surgery

# Table des matières

---

<b>Résumé</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	9
<b>Liste des tableaux</b> .....	15
<b>Table des figures</b> .....	17
<b>Liste des sigles et des abréviations</b> .....	23
<b>Remerciements</b> .....	27
<b>Introduction</b> .....	29
1.1. Principes de l'OCT .....	31
1.1.1. OCT en domaine temporel .....	31
1.1.1.1. Cohérence spatiale .....	32
1.1.1.2. Cohérence temporelle et longueur de cohérence .....	32
1.1.2. OCT en domaine de Fourier .....	33
1.2. Théorie de l'OCT .....	36
1.2.1. Formation du signal .....	36
1.2.2. Résolutions et profondeur d'image .....	40
1.2.2.1. Résolution latérale .....	40
1.2.2.2. Résolution axiale .....	40
1.2.2.3. Profondeur d'image .....	41
1.2.3. Sensibilité, SNR et Roll Off .....	42
1.2.3.1. Sensibilité et SNR .....	42
1.2.3.2. Roll-Off .....	43
1.2.4. Common-path OCT .....	43
1.3. Applications de l'OCT .....	44
1.3.1. Applications générales de l'OCT .....	44
1.3.2. Applications intra-opérative de l'OCT en ophtalmologie .....	46

1.3.2.1. OCT externe .....	47
1.3.2.2. OCT en endoscopie.....	49
1.4. Vitrectomie.....	53
1.4.1. Problématique.....	54
1.4.2. Solutions existantes.....	55
1.5. Injection sous-rétinienne.....	55
1.5.1. Problématique.....	56
1.5.2. Solutions existantes.....	57
Références.....	58
<b>Premier article. Etching-enabled extreme miniaturization of graded-index fiber-based optical coherence tomography probes.....</b>	<b>65</b>
2.1. Introduction.....	66
2.1.1. Experimental.....	67
2.1.2. Results and Discussions.....	69
2.1.2.1. Probe Miniaturization.....	69
2.1.3. Probe Design and Optical Validation.....	70
2.1.4. Comparative OCT Performance.....	72
2.1.5. Fabrication and Performance Considerations for Miniaturized Probes.....	73
2.2. Conclusion.....	74
Références.....	75
<b>Deuxième article. Development and ex-vivo validation of 36G polyimide cannulas integrating a guiding miniaturized OCT probe for robotic assisted subretinal injections.....</b>	<b>77</b>
3.1. Introduction.....	78
3.2. Materials and Methods.....	80
3.2.1. Probe fabrication.....	80
3.2.2. Assembling of OCT cannulas.....	80
3.2.3. OCT and injection systems.....	81
3.2.4. Control algorithm and user interface.....	82
3.2.5. Calculation of subretinal bleb volume from volumetric OCT scans.....	83
3.3. Results.....	83

3.3.1.	Flow capacity and optical properties of modified 36G SI cannulas.....	83
3.3.2.	Bending stress tolerance of modified 36G SI cannulas.....	84
3.3.3.	Ex-vivo validation of modified 36G SI cannulas.....	85
3.3.4.	Correlation between the subretinal bleb volume and injection volume for ex-vivo injections performed by modified 36G SI cannulas.....	86
3.3.5.	Proof-of-concept ex-vivo validation of modified commercial 40G SI cannulas.	87
3.4.	Discussion.....	88
3.5.	Conclusion.....	90
	Références.....	91

**Troisième article. A smart vitrector equipped by a fiber-based OCT sensor mitigates intentional attempts at creating iatrogenic retinal breaks during vitrectomy in pigs..... 95**

4.1.	Introduction.....	96
4.2.	Methods.....	98
4.2.1.	OCT probe design and fabrication.....	98
4.2.2.	Smart vitrector assembly.....	98
4.2.3.	OCT system.....	99
4.2.4.	Retinal detection algorithm and injury prevention system.....	100
4.2.5.	Measurement of system's response time.....	101
4.2.6.	PPV on porcine cadaver eyes.....	101
4.2.7.	Pig eye surgeries.....	103
4.2.8.	Statistics.....	104
4.3.	Results.....	104
4.3.1.	The overall response time of the system is 11-times faster compared to that reported for surgeons.....	104
4.3.2.	The smart vitrector prevented 78.95% of simulated iatrogenic RB on cadaver porcine eyes.....	105
4.3.3.	The smart vitrector prevented 55.56% of simulated iatrogenic RB in pig surgeries.....	105
4.4.	Discussion.....	106
	Références.....	110

<b>Conclusion</b> .....	115
5.1. Synthèse des contributions .....	115
5.2. Travaux futurs .....	116
5.2.1. Système de guidage d'injections sous-rétiniennes .....	116
5.2.1.1. Optimiser le signal OCT .....	116
5.2.1.2. Utiliser un système robotique offrant plus de liberté de mouvement ....	116
5.2.1.3. Utiliser l'intelligence artificielle pour détecter les différentes couches rétiniennes .....	116
5.2.1.4. Faire une validation in-vivo sur des yeux de cochon .....	117
5.2.1.5. Faire une validation in-vivo sur des yeux de souris .....	117
5.2.1.6. Intégrer notre système de guidage d'injection à un système de télémanipulation .....	117
5.2.2. Système d'arrêt automatique de prévention des morsures rétiniennes iatrogéniques .....	118
5.2.2.1. Multiples directions de visualisation .....	118
5.2.2.2. Améliorer l'efficacité du système .....	118
5.2.2.3. Différencier le signal du sang de celui de la rétine .....	119
5.2.2.4. Réduire la dimension de l'assemblage sonde-vitreux .....	120
5.2.2.5. Réduire le temps de réaction de notre système .....	121
5.3. Limitations .....	122
5.3.1. Intégration clinique .....	122
5.3.1.1. Rendre le matériel stérilisable .....	122
5.3.1.2. Sécuriser les sondes OCT .....	122
5.3.1.3. Adoption du produit par les chirurgiens .....	122
5.3.1.4. Utiliser un système robotique autorisé pour l'utilisation chirurgicale ....	122
Références .....	123

## Liste des tableaux

---

1	Theoretical and experimental properties of miniaturized probes.....	71
2	The calculated subretinal bleb volume for ten SI of 1 $\mu\text{L}$ .....	87
3	In-vivo validation of the smart vitrector : experimental settings and outcome (Late Stop (LS), Retinal Injury Prevention (RIP), Early Stop (ES), Retinal Injury (RI)).	112





## Table des figures

---

1	Un écran externe du microscope Rescan 700 de Zeiss permet au chirurgien de voir l'imagerie du microscope à gauche et de l'OCT à droite simultanément. Tiré de [38].....	30
2	a) Schéma du scan du faisceau lumineux pour effectuer des A-scan, B-scan et C-scan sur un fond d'oeil. b) A-scan c) B-scan d'une rétine d) C-scan d'une rétine tiré de [40] .....	32
3	Schéma d'un TDOCT, deux points A et B sont représentés pour illustrer comment l'échantillon est scanné dans sa profondeur. ....	34
4	Schéma d'un SDOCT.....	35
5	Images de rétine obtenues avec a) un système de SDOCT et b) un système de TDOCT. Images tirées de [46] .....	35
6	Schéma du signal SDOCT pour N réflecteurs.....	37
7	a) Interférogramme pour deux réflecteurs placés à 1 mm et 1.5 mm avec des réflectivités de 0.5 et 0.25 respectivement. b) FFT de l'interférogramme .....	39
8	Coefficient d'absorption pour l'eau, la mélanine et l'hémoglobine données tirées de [47, 48] .....	41
9	Image OCT d'un décollement de rétine [62].....	45
10	Capsule OCT tirée de [64] .....	45
11	Image OCT d'une artère avec un stent partiellement déployé tirée de [40] .....	46
12	Image OCT de la peau avec la présence d'une tumeur au-dessus des flèches tirée de [66].....	46
13	Design de deux systèmes MIOCT. a) MIOCT couplé au port de caméra du microscope tiré de [68]. b) MIOCT intégré avant l'objectif du microscope tiré de [71].....	48
14	Procédure de peeling de la membrane épitréiniennne. À gauche vue d'un microscope ophtalmologique. En haut à droite volume OCT intégré à l'OCT. En bas à droite OCT B-scan. Les trois images sont actualisées en direct. Tiré de [79].....	49

15	a) Résidus de vitrée (ligne grise pointillée) attaché fermement à la surface rétinienne (ligne rouge pointillée) associé à un décollement de la rétine (astérisque). b) Petit déchirement de la rétine (flèche blanche) causé par la traction du vitrée. La sonde OCT est visible au centre de l'image. Tiré de [84]. . . . .	51
16	Haut : comparaison entre un peeling manuel (ligne bleue) et assisté (ligne rouge) d'une couche d'oeuf. a) Tentatives de peeling à une distance de 500 $\mu\text{m}$ . Chaque flèche indique une tentative. Bas : injection sous rétinienne sur des yeux de porc ex-vivo. a,c) images présentant les multiples injections de fluorescéine excitée par émission de lumière bleue. b,d) donnée de la distance entre la rétine et l'aiguille. Tiré de [17, 86] . . . . .	52
17	a) Illustration du guidage de l'aiguille avec un M-scan sur une cornée de porc et les images microscopiques associées. La cornée est entre les lignes vertes. b) Signaux A-scan et images microscopiques d'une cornée de porc lors de l'insertion de l'aiguille. Tiré de [87, 88] . . . . .	53
18	Schéma d'une procédure de vitrectomie. Tiré de [90] . . . . .	54
19	Schéma d'un vitrecteur pneumatique. Tiré de [6] . . . . .	55
20	a) Schéma d'une injection sous-rétinienne. Tiré de Moorfields Eye Hospital & University College London b) Position de l'espace sous-rétinien dans les couches de la rétine (flèche) tiré de [19] . . . . .	56
21	Injections sous-réiniennes avec une canule flexible dirigée magnétiquement. Tiré de [11]. . . . .	58
22	(a) Schematic showing conventional and etching-enabling designs of forward imaging OCT probes. (b) Microscopy images of an OCT probe prior and after controlled etching. (c) Indicative micro- copy images of noncontrolled etched probes because of the GRIN core exposure to HF. SM stands for single-mode fiber ; CL, core-less fiber ; and GRIN, graded-index fiber. . . . .	68
23	(a) Optical microscopy images of an OCT probe (a) before and (b) after etching. . . . .	70
24	Experimental exiting beam profiles for three different ultrathin probes in air. (a) The two insets show experimental beam intensity profiles at focus. (b) An indicative exiting beam profile acquired by immersing probe 2 in an infrared fluorescent dye solution. . . . .	71
25	Representative A-scan (solid line) and SNR measurements (dashed line) acquired with an ultrathin focusing probe by varying its distance in respect to a glass . . . . .	

	microscope slide. The peak around 250 $\mu\text{m}$ has been identified as an artifact of our setup as it was also present without connecting the probes.....	72
26	Comparison of performance for an individual probe prior (dotted line) and after etching (dashed line). The averaged difference in dB for three individual probes is also shown (solid line). The error bar indicates the standard deviation. Measurements were acquired by varying the probe distance in respect to a glass microscope slide. SNR measurements correspond to its front side (i.e., air/glass interface). .....	73
27	Representative B-scans of a Scotch tape roll and porcine retina acquired with a forward imaging probe [(a) and (c)] before and [(b) and (d)] after etching-enabled miniaturization.....	74
28	a) A SI cannula assembly composed of a four-way stopcock, a 25G needle, a 36G polyimide cannula, and an encased OCT probe. b) Closeup picture of the polyimide tubing tip. The dashed line indicates the encased probe. The schematic at the bottom shows the fiber components of the probe, i.e., SM : Single Mode fiber, GRIN : Graded-index fiber, CL : Coreless fiber. ....	81
29	a) Schematic overview of OCT-controlled SI system. b) Picture of the home-made OCT and injection pump. c) Picture of the 4-axis micromanipulator with an attached modified 36 SI cannula. Orange arrows indicate the connection to the pump and OCT.....	82
30	a) Inter-cannula (n=3) flow calibration measurements at 5 psi injection pressure. b) Inter-cannula (n=3) OCT signal roll-off. ....	84
31	a) Positioning offset between the cannula tip and the probe tip for six independent bending tests performed on the same probe. The error bar represents standard deviation. b) A-scans of an aluminum mirror performed with a SI cannula exposed to bending stress. Each A-scan was acquired after an independent bending experiment (n = 6).....	85
32	. Representative OCT signals acquired from porcine retina ex-vivo : a) A-scan and b) M-san. Those signals were displayed via a GUI interface (see Visualizations 2 and 3), allowing the user to identify the front and back part of the retina and to select a cannula insertion target via clicking on the M-scan. ....	86
33	Validation of an OCT-controlled automatic SI using external OCT visualization (B-scans) of the injection process. a) The SI cannula can be identified inside the	

	retina after the automatic penetration. b) Subretinal bleb formation indicating a successful SI. ....	87
34	(a-b) Indicative volumetric OCT scans of an ex-vivo pig retina (a) before and (b) after a SI. The white dotted circle indicates the formed bleb, whereas the dashed line indicates the plane used to extract a representative B-scan. (c-d) Indicative B-scans (c) before and (d) after a SI. The red line shows the segmented front part of the retina before the injection, whereas the blue line shows the same after the injection. ....	88
35	Microscope pictures taken before and after performing OCT controlled SI in an ex-vivo porcine eye with a modified 40G cannula. a) Shallow needle cannula penetration resulted in liquid reflux b) No reflux was observed when the RPE was targeted. Black dotted lines indicate subretinal bleb formation, whereas the dashed line indicates reflux. ....	89
36	Schematics and photographs of the fiber probe/vitrector assembly. (a) Schematic drawing and (b) optical microscopy image of a 125 $\mu\text{m}$ - thick probe composed of a SM and a GRIN fiber. Schematic drawings demonstrating the assembling steps of (c) alignment and (d) gluing. (e) Top and side view of the fiber probe/vitrector assembly and (f) the trace of the exiting beam on a near-infrared card. ....	99
37	The smart vitrectomy system (a) Schematic representation of the OCT unit and overview of the injury prevention mechanism. Images of the experimental setup, including (b) the OCT unit, the personal computer (PC), the vitrectomy machine and (c) the robotic mechanism (i.e., servo motor and metallic beam) used to control the pedal. ....	100
38	Overview of the intraoperative retinal detection. (a) Schematic drawing showing the vitrector fiber assembly and the interrogation window. Schematic drawings showing (b) the process of registering a reference A-scan and (c) the intraoperative interrogation of the retinal presence in-front of the vitrector's orifice. (d) Indicative A-scans acquired during vitrectomy on a pig with (red) or without (black) the presence of the retina in front of the vitrector's orifice. ....	102
39	Overview of the intraoperative retinal detection. (a) Schematic drawing showing the vitrector fiber assembly and the interrogation window. Schematic drawings showing (b) the process of registering a reference A-scan and (c) the intraoperative interrogation of the retinal presence in-front of the vitrector's orifice. (d) Indicative	

	A-scans acquired during vitrectomy on a pig with (red) or without (black) the presence of the retina in front of the vitrector’s orifice. ....	103
40	Outcome of simulated iatrogenic retina breaks on cadaver porcine eyes. 19 approaches were performed with the smart vitrector system “On” and 3 with the smart vitrector system “Off”.....	105
41	Visualization of trials simulating iatrogenic retinal breaks. (a-c) Indicative frames from Video S3 showing a successful prevention of retinal injury. (d-f) Indicative frames from <a href="#">Video S4</a> showing an “early stop”, i.e., de-activation of the cutter due to blood flow. In Videos <a href="#">S3</a> and <a href="#">S4</a> a characteristic sound can be appreciated for frames (b) and (e), corresponding to the automated pedal release. ....	107
42	Outcome of simulated iatrogenic retina breaks on pigs. 54 approaches were performed with the smart vitrector system “On” and 3 with the smart vitrector system “Off”.....	108
43	Schéma de l’oeil humain et de l’oeil de souris. Tiré de [10] .....	118
44	Designs d’assemblage entre vitrecteur et sonde OCT a) Le faisceau est dirigé vers l’avant en face de l’ouverture du vitrecteur. Design final. b) Le faisceau est dirigé perpendiculairement au vitrecteur devant son ouverture. ....	119
45	a) Coefficient d’absorption pour l’hémoglobine oxygénée et les tissus rétinien. b) Coefficient de diffusion pour l’hémoglobine oxygénée et les tissus rétinien. Données tirées de [12–15].....	120
46	Design de détection alternative avec un élément réflectif positionné au bout du vitrecteur. La réflexion est captée par la fibre optique transmettant le faisceau laser. ....	120
47	Réduction du diamètre de l’assemblage sonde/vitrecteur. a) Image microscopique du vitrecteur. b) Photo de l’assemblage sonde/vitrecteur à diamètre réduit s’insérant dans le trocart de 25G.....	121



## Liste des sigles et des abréviations

---

OCT	Tomographie en Cohérence Optique, de l'anglais <i>Optical Coherence Tomography</i>
FDOCT	Tomographie en Cohérence Optique en Domaine de Fourier, de l'anglais <i>Fourier Domain Optical Coherence Tomography</i>
TDOCT	Tomographie en Cohérence Optique en Domaine Temporel, de l'anglais <i>Time Domain Optical Coherence Tomography</i>
SDOCT	Tomographie en Cohérence Optique en Domaine Spectral, de l'anglais <i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i>
SSOCT	Tomographie en Cohérence Optique en Source Balayée, de l'anglais <i>Swept Source Optical Coherence Tomography</i>
FFT	Transformée de Fourier Rapide, de l'anglais <i>Fast Fourier Transform</i>
NA	Ouverture Numérique, de l'anglais <i>Numerical Aperture</i>
FWHM	Plaine Largeur à Mi-Hauteur, de l'anglais <i>Full Width at Half Maximum</i>

SNR	Ratio du Signal sur Bruit, de l'anglais <i>Signal over Noise Ration</i>
MIOCT	Tomogrpahy en Cohérence Optique Intégrée à un Microscope, de l'anglais <i>Microscope Integrated Optical Coherence Tomography</i>
DALK	Kératoplastie Lamellaire Antérieure Profonde, de l'anglais <i>Deep Anterior Lamellar Keratoplasty</i>
SM	Monomode, de l'anglais <i>Single Mode</i>
CL	Sans Noyau, de l'anglais <i>CoreLess</i>
GRIN	Indice Gradué, de l'anglais <i>GRaded INdex</i>
WD	Distance de Travail, de l'anglais <i>Working Distance</i>
BW	Taille de Faisceau, de l'anglais <i>Beam Waist</i>
DF	Profondeur de Champ, de l'anglais <i>Depth of Field</i>
HF	Fluor d'Hydrogène, de l'anglais <i>Hydrogen Fluoride</i>
RB	Déchirure Rétinienne, de l'anglais <i>Retnal Break</i>
PPV	Vitrectomie Pars Plana, de l'anglais <i>Pars Plana Vitrectomy</i>



NIR Proche InfraRouge, de l'anglais *Near InfraRed*

DAC Convertisseur Numérique-Analogique, de l'anglais *Digital to Analog Converter*



## Remerciements

---

Plusieurs personnes ont contribué à mon développement personnel et professionnel ainsi qu'à mon bien-être durant la période de réalisation de cette thèse. Mes remerciements les plus sincères vont au professeur Christos Boutopoulos pour son temps, sa disponibilité et son soutien en tant que superviseur. Mes remerciements vont aussi au docteur Renaud Duval qui a toujours su trouver du temps pour répondre à mes questions, m'aiguiller sur mes projets pour répondre aux besoins des chirurgiens. Je suis très heureux d'avoir eu et saisi l'opportunité de venir travailler dans le laboratoire de recherche de l'hôpital Maisonneuve Rosemont, où j'ai pu apprécier une ambiance de travail stimulante, mais aussi de franche camaraderie. Je tiens à remercier le Fond de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal pour m'avoir sélectionné pour une bourse qui m'a aidé financièrement durant ce doctorat.

Mes remerciements vont également à tous les étudiants et chercheurs présents dans ce centre de recherche et qui m'ont aidé tout au long de mon doctorat. Des remerciements appuyés à Hamid Ebrahimi Orimi, Shiv Mittal et Santiago Constantino qui ont su m'apporter des réponses et du soutien technique pour faire avancer cette thèse. Je tiens également à remercier Soumaya Fontaine qui m'a aidé sur les expériences de souris in-vivo. Merci aussi à Lucie Budack qui aide tous les étudiants à comprendre l'administration d'un hôpital et sans qui le centre de recherche ne fonctionnerait certainement pas aussi bien.

Je voudrais remercier mes parents, Catherine Vacher et Abdelaziz Abid qui m'ont soutenu dans ma démarche et sans qui je n'aurais pas écrit cette thèse. Finalement un dernier remerciement à Anaïs Mourot qui avec son humour, sa bonne humeur et ses conseils m'a permis de ne pas baisser les bras lorsque mon travail était dans une impasse.



# Introduction

---

La taille et la fragilité des composantes de l'œil humain rendent les chirurgies rétiniennes des procédures extrêmement difficiles. Les contraintes physiologiques de l'homme limitent le chirurgien lors de ces procédures. Par exemple son temps de réaction moyen de 400 ms [1] limite l'efficacité de procédures chirurgicales hautement dynamiques telles que la vitrectomie ce qui peut amener à des dommages sur les tissus sains. De même, les tremblements des mains du chirurgien sont de l'ordre de 250  $\mu\text{m}$  [2] ce qui rend certaines procédures difficiles telle que les injections sous rétiniennes qui visent la rétine d'une épaisseur de seulement 300  $\mu\text{m}$ . Ces tremblements peuvent rendre certaines procédures impossibles telles que les occlusions veineuses rétinienne où le chirurgien doit injecter un liquide dans des veines de 80  $\mu\text{m}$  de diamètre. Afin de contourner ces limites physiologiques de nombreux systèmes robotiques ont été développés pour assister le chirurgien lors des chirurgies oculaires. Dès 1989 un des premiers systèmes d'assistance robotique pour chirurgie oculaire, le micromanipulateur stereotaxique a vu le jour [3]. Depuis de nombreux systèmes ont été créés : des manipulateurs avec une précision de 10  $\mu\text{m}$  [4], des systèmes avec deux bras hexapodes [5, 6], ou encore des systèmes à Remote Center of Motion [7]. Afin d'améliorer l'efficacité chirurgicale des procédures les plus complexes de nombreux systèmes robotiques ont été développés dans le but de contourner les limites physiologiques humaines. Mais elles ne sont pas les seules responsables des échecs de procédures chirurgicales rétiniennes.

La visualisation par le chirurgien du fond de l'œil est une des clefs pour améliorer l'efficacité chirurgicale oculaire. L'utilisation du microscope adopté depuis les années 1930 a permis d'améliorer l'efficacité chirurgicale mais a aussi ouvert la route à de nouvelles techniques en zoomant le champ visuel du chirurgien [8–11]. Le microscope chirurgical n'a cependant pas changé de manière significative depuis [12]. Il ne permet pas au chirurgien d'avoir des informations de profondeur rendant difficile d'apprécier la position des outils dans l'œil [13] ; il ne permet pas non plus de visualiser les structures sous la surface de la rétine. Le développement et l'adoption de techniques d'imageries tomographiques, telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique, les ultrasons ou la tomographie assistée par ordinateur ont permis d'améliorer les traitements post et pré opératifs [14–16]. Mais elles sont limitées en ce qui concerne les applications intra-opératives par leur résolution limitée [17, 18] ou leur incompatibilité avec

le matériel chirurgical [19, 20]. La Tomographie en Cohérence Optique (OCT) [21] est une technique d'imagerie non invasive capable de détecter les photons réfléchis des tissus avec une grande sensibilité et une résolution de 10 à moins d'un micromètre [22–27]. C'est une technique largement adoptée en ophtalmologie pour imager la rétine [28, 29]. Depuis les années 90 l'OCT est utilisée de manière intra-opérative [30]. Elle permet de détecter des structures pathologiques et induites par la chirurgie [31–35]. L'OCT est maintenant directement intégrée dans certains microscopes ophtalmologiques pour effectuer de l'imagerie intra-opérative [36]. Dans la figure 1 est présenté le Zeiss Rescan 700 qui permet d'afficher sur le même écran la vue du microscope à gauche et celle de l'OCT à droite. Bien que cette imagerie apporte de nouvelles informations au chirurgien les outils chirurgicaux non transparents stoppent le laser de l'OCT ce qui peut limiter l'efficacité chirurgicale. Afin de contourner cet obstacle des sondes en fibres optiques ont été directement installées sur le matériel chirurgical. Par exemple, des sondes ont été directement accolées sur des forceps utilisés lors du peeling de membranes rétinienne pour guider le chirurgien durant la procédure chirurgicale [17].



**Figure 1.** Un écran externe du microscope Rescan 700 de Zeiss permet au chirurgien de voir l'imagerie du microscope à gauche et de l'OCT à droite simultanément. Tiré de [38]

L'objectif de cette thèse est d'utiliser l'OCT en l'introduisant dans du matériel chirurgical existant grâce aux sondes en fibre optique pour guider ou assister de manière robotique les parties les plus complexes de procédures chirurgicales oculaires. Cette thèse va s'articuler autour de deux projets visant à développer et à valider deux systèmes permettant de guider intra-opérativement deux chirurgies oculaires grâce à des sondes en fibre optique utilisant

l'imagerie OCT. Dans un premier temps une introduction de la théorie de l'OCT utilisée pour le développement des deux systèmes sera présentée. Puis les deux procédures chirurgicales, la vitrectomie et l'injection sous-rétinienne seront expliquées afin d'identifier les améliorations que nous essayons d'amener pour chacune de ces procédures. Puis les articles scientifiques écrits lors de mon doctorat seront retranscrits. Le premier article présente une technique innovante simple et économique pour réduire le diamètre des sondes en fibre optique OCT. Le second article présente un système OCT permettant d'arrêter automatiquement la lame du vitrecteur afin de réduire les possibles morsures de la rétine. Le dernier présente un système OCT permettant de guider les injections sous rétiniennes.

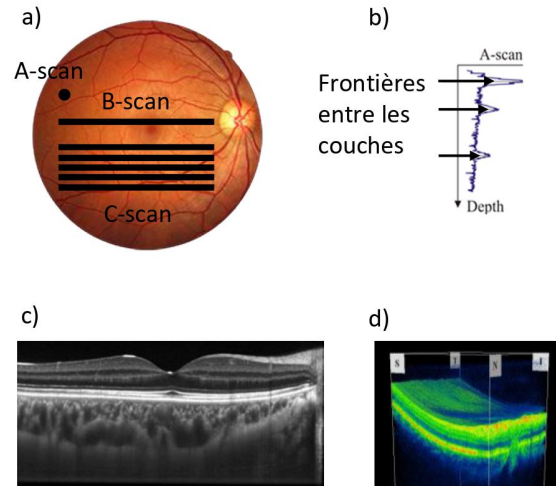
## 1.1. Principes de l'OCT

L'OCT a vu le jour il y a 30 ans en 1991 au MIT grâce à James Fujimoto professeur au Massachusetts Institute of Technology [21] qui a développé les principes et le premier système d'OCT en domaine temporel. L'OCT est rapidement arrivée dans le milieu clinique car elle présente de nombreux atouts. Les plus importants sont une haute résolution axiale et latérale de 1 à 10  $\mu\text{m}$  [39], peu d'effet secondaire par la faible intensité lumineuse nécessaire, une imagerie des structures en profondeur jusqu'à quelques millimètres et le fait que c'est une technique d'imagerie non invasive. Je vais dans un premier temps expliquer le fonctionnement de l'OCT en domaine temporel (TDOCT) qui est le premier à avoir été développé et qui est aussi plus simple à comprendre. Pour expliquer ensuite l'OCT en domaine de Fourier (FDOCT) qui présente de nombreux avantages et que j'ai utilisé tout au long de cette thèse.

### 1.1.1. OCT en domaine temporel

L'OCT utilise un principe similaire à l'échographie. Au lieu d'ultrasons, un faisceau lumineux est envoyé sur les tissus. Une partie de cette lumière est réfléchiée. Tout comme avec l'échographie, en connaissant le temps de trajet de cette réflexion il est possible d'en déduire le profil du point imagé. Ce signal est appelé un A-scan. En scannant le tissu et en acquérant de nombreux A-scan il est possible de reconstruire une image 2-D appelée un B-scan. De la même façon il est possible de scanner dans une direction perpendiculaire à celle des B-scans et d'acquérir de nombreux B-scans pour reconstruire une image 3-D appelée C-scan. Ces nomenclatures communes pour les imageries tomographiques sont présentées sur la figure 2 avec des exemples pour la modalité de l'OCT sur un fond d'oeil. Néanmoins, la vitesse de la lumière est trop élevée pour que les capteurs existants mesurent le délai de la réflexion de la lumière par les tissus. Mais il est possible de mesurer ce délai de manière indirecte en utilisant l'interférométrie.

Pour cela il faut créer un interféromètre, il suffit de séparer le faisceau lumineux en deux avec un diviseur de faisceau. Une partie du faisceau va partir dans ce qu'on appelle



**Figure 2.** a) Schéma du scan du faisceau lumineux pour effectuer des A-scan, B-scan et C-scan sur un fond d'oeil. b) A-scan c) B-scan d'une rétine d) C-scan d'une rétine tiré de [40]

le bras de référence, l'autre partie va aller dans le bras d'échantillon. Au bout du bras de référence se trouve un miroir qui va réfléchir le faisceau vers le bras de référence. Dans le bras d'échantillon ce sont les tissus qui vont réfléchir et rétrodiffuser la lumière vers le bras d'échantillon. Une interférence aussi appelée interférogramme va être créée dans le diviseur de faisceau entre la lumière réfléchie du bras de référence et d'échantillon. L'interférogramme est sinusoïdal, les pics sont dus aux interférences constructives et les vallon aux interférences destructives. L'intensité de l'interférogramme est proportionnelle à la quantité de lumière réfléchie par l'échantillon et donc à ses propriétés optiques.

#### 1.1.1.1. Cohérence spatiale.

Pour obtenir une interférence stable la source lumineuse doit être spatialement cohérente, c'est-à-dire que les trains d'ondes électromagnétiques composant la source lumineuse doivent être organisés ou encore corrélés spatialement et non aléatoires. Avec une source incohérente spatialement l'interférence est aussi créée, mais son intensité va varier aléatoirement de la même façon que les trains d'ondes. Sans une interférence stable on ne pourra pas extraire l'information nécessaire pour créer le signal OCT. Les sources lasers sont des sources cohérentes spatialement qui utilisent l'émission induite ou stimulée et qui ne sont pas aléatoires mais organisées pour émettre de la lumière. C'est ce qui donne son nom à la technique d'imagerie de la tomographie par cohérence optique.

#### 1.1.1.2. Cohérence temporelle et longueur de cohérence.



La longueur de cohérence est une grandeur qui définit la différence de chemin optique à partir de laquelle les ondes lumineuses ne vont plus interférer. Pour que l'interférence entre le bras de référence et le bras d'échantillon soit créée il faut que la distance entre le bras de référence et le bras d'échantillon soit inférieure à la longueur de cohérence de la source lumineuse. La longueur de cohérence est définie comme suit d'après [41] :

$$l_c = \frac{2\ln(2)}{\pi} \cdot \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda} \quad (1)$$

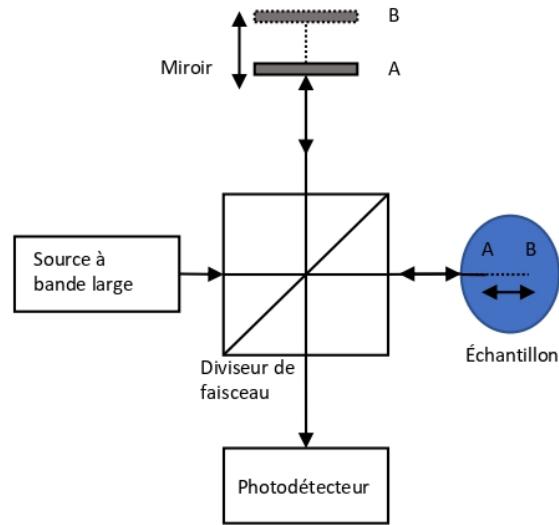
Avec  $l_c$  la longueur de cohérence,  $\lambda_0$  la longueur d'onde centrale de la source lumineuse, et  $\Delta\lambda$  la largeur spectrale de la source lumineuse.

Ainsi il devient clair qu'en déplaçant le miroir du bras de référence on déplace la profondeur de l'échantillon avec laquelle la lumière interfère comme illustré en figure 3. En déplaçant le miroir on scanne en profondeur l'échantillon. Il suffit alors d'enregistrer l'intensité de l'interférogramme, c'est-à-dire de l'enveloppe de la sinusoïde, pour chaque distance optique pour obtenir un A-scan. Afin d'avoir la meilleure résolution possible il faut que la plus petite épaisseur de l'échantillon interfère avec le bras de référence. C'est-à-dire que la longueur de cohérence doit être la plus petite possible. On recherche donc une source lumineuse avec une longueur d'onde centrale  $\lambda_0$  petite et une largeur spectrale  $\Delta\lambda$  grande. Or la largeur spectrale est un synonyme de la cohérence temporelle de la source lumineuse. Une lumière monochromatique de très petite largeur spectrale va avoir une grande cohérence temporelle. Inversement une lumière à large bande fréquentielle est temporellement incohérente. Pour résumer, en imagerie OCT il est nécessaire d'avoir une source lumineuse cohérente spatialement et incohérente temporellement.

Il est important de noter que l'OCT mesure des distances optiques grâce à l'interférométrie. Afin de convertir en distances géométriques, il faut connaître l'indice de réfraction  $n$  du milieu de propagation. Il suffit de diviser les distances optiques par l'indice pour obtenir les distances géométriques.

### 1.1.2. OCT en domaine de Fourier

Il existe deux systèmes de FDOCT. Le premier, a été proposé par Fercher et al. [22] en 1995 et utilise un spectromètre qui lui donne son nom d'OCT en domaine spectral (SDOCT). Le principe est similaire au TDOCT, le photodétecteur est remplacé par un spectromètre et le miroir de référence est fixé à une position proche de celle de l'échantillon. Le système est présenté en figure 4. Ce système repose sur le fait que la période des oscillations dans l'espace des nombres d'ondes  $k$  est proportionnelle à la profondeur du réflecteur. Le spectromètre va séparer spatialement les différentes longueurs d'ondes constituant le spectrogramme grâce à une grille de dispersion. Une caméra en ligne va enregistrer l'intensité pour chaque longueur

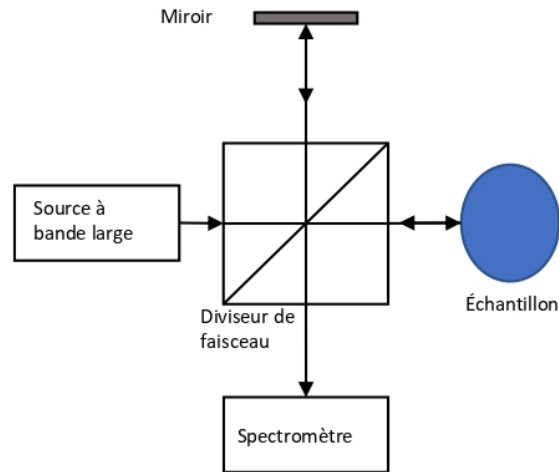


**Figure 3.** Schéma d'un TDOCT, deux points A et B sont représentés pour illustrer comment l'échantillon est scanné dans sa profondeur.

d'onde. Il suffit alors d'utiliser la transformée de Fourier de la mesure du spectromètre pour produire un A-scan. Ce système n'a pas besoin de scanner mécaniquement un miroir ce qui rend l'acquisition des A-scan plus rapide. La plupart des spectromètres sont construits pour donner l'intensité en fonction de la longueur d'onde  $\lambda$ . Or ici c'est le nombre d'onde que nous voulons mesurer. Il faut alors redimensionner les valeurs du spectromètre pour qu'elles soient à distance constante dans le domaine des nombres d'ondes avant d'appliquer la transformée de Fourier. Maintenant des spectromètres sont développés dans le domaine  $k$  des nombres d'ondes [42–44]. C'est ce système d'OCT, le SDOCT, que je vais utiliser tout au long de cette thèse.

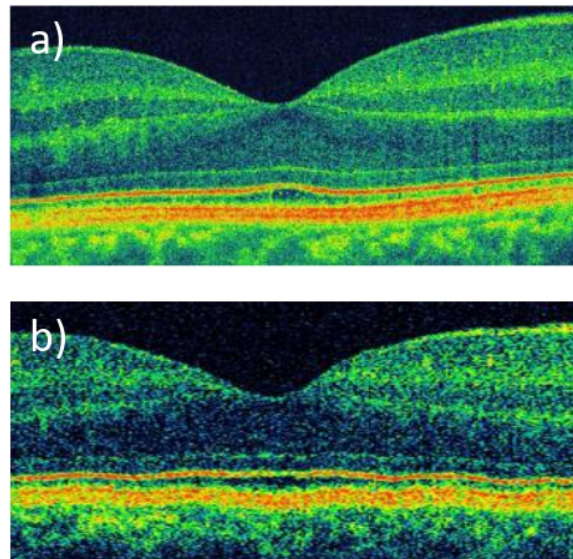
Un autre système de FDOCT le Swept-Source OCT (SSOCT) a été développé deux ans plus tard [24]. Cette fois au lieu de récupérer les informations spectrales avec un spectromètre, on change la source lumineuse qui utilise une source de faible largeur spectrale, accordable en longueur d'onde. On remplace donc l'acquisition de multiples longueurs d'onde séparées par un spectromètre par une acquisition des différentes longueurs d'onde au cours du temps.

L'intérêt de ce changement de domaine de détection de distance optique (TDOCT) vers le nombre d'onde (FDOCT) est de ne plus avoir à déplacer mécaniquement le miroir de référence pour scanner l'échantillon. L'échantillon est scanné en une fois grâce aux différents nombres d'ondes de la source lumineuse. Cela réduit grandement le temps pour recueillir un A-scan et donc augmente le nombre d'acquisition par un facteur 100 entre le TDOCT et le FDOCT [45, 46]. Ainsi avec une acquisition plus rapide on peut obtenir des sensibilités de



**Figure 4.** Schéma d'un SDOCT

détections supérieures. La figure 5 présente deux images de rétine obtenues avec le TDOCT et le FDOCT sur des temps d'acquisition de 2 secondes et de 150 millisecondes respectivement. Le gain de sensibilité de l'image en SDOCT est net.



**Figure 5.** Images de rétine obtenues avec a) un système de SDOCT et b) un système de TDOCT. Images tirées de [46]

## 1.2. Théorie de l'OCT

### 1.2.1. Formation du signal

Considérons un échantillon avec  $N$  réflecteurs et une source lumineuse avec une distribution Gaussienne. Le champ électrique passant à travers le diviseur de faisceau après être passé par le bras de référence est d'après [41] :

$$E_{EN} = \frac{E_i}{\sqrt{2}} [r_i(z_i) \otimes e^{i2kz_i}] \quad (2)$$

Avec  $z_i$  la distance de l'échantillon au diviseur de faisceau et  $r_i$  la fonction de réflexion de l'échantillon,  $\otimes$  représente la convolution, et  $k$  le nombre d'onde. Le facteur 2 présent dans l'exponentiel traduit l'aller-retour de chaque réflexion. Il est à noter que pour des tissus biologiques la réflectivité est très petite de l'ordre de  $\sim 10^{-4}$  à  $10^{-5}$ . Ainsi souvent la réflexion du bras de référence est la réflexion prédominante.

Pour l'exemple de réflecteurs isolés et d'un diviseur de faisceau 50 :50, d'après [41] le champ incident sur le réflecteur de faisceau venant du bras de référence et du bras d'échantillon sont respectivement :

$$E_R = \frac{E_i}{\sqrt{2}} r_R e^{i2kz_R} \text{ et } E_E = \frac{E_i}{\sqrt{2}} r_E e^{i2kz_E} \quad (3)$$

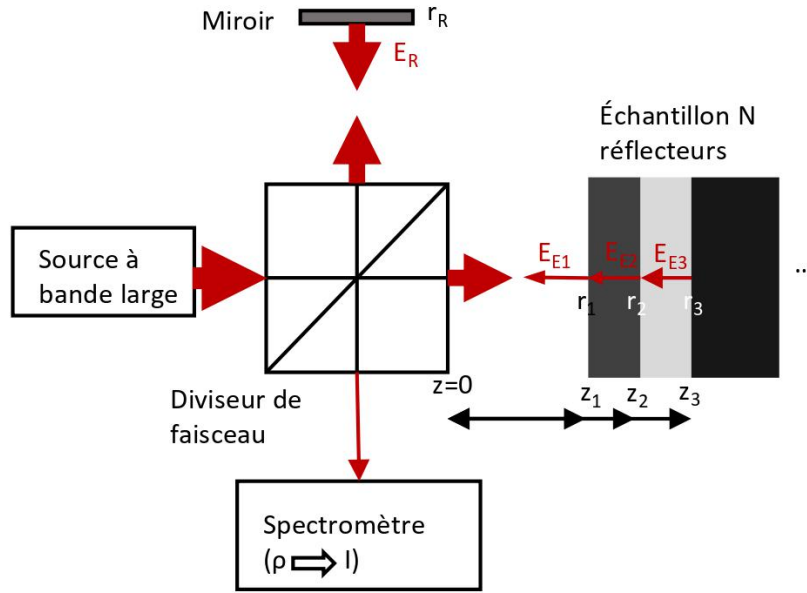
Les champs après être passés dans le diviseur de faisceau sont réduits de moitiés et interfèrent entre eux. Ils arrivent sur le photodétecteur et génèrent un courant proportionnel au carré de la somme des champs incidents donné par [41] :

$$I_d(k, \omega) = \frac{\rho}{2} \langle |E_R + E_E|^2 \rangle = \frac{\rho}{2} \langle (E_R + E_E)(E_R + E_E)^* \rangle \quad (4)$$

Avec  $\rho$  la sensibilité du détecteur, les crochets représentent l'intégration au cours du temps de réponse du détecteur et  $\omega$  la fréquence angulaire. En posant  $z=0$  à la surface du diviseur de faisceau et en développant on trouve :

$$I_d(k, \omega) = \frac{\rho}{2} \langle \left| \frac{s(k, \omega)}{\sqrt{2}} r_R e^{i(2kZ_R - \omega t)} + \frac{s(k, \omega)}{\sqrt{2}} \sum_{n=1}^N r_e e^{i(2kZ_E - \omega t)} \right|^2 \rangle \quad (5)$$

La figure 6 représente le signal OCT pour  $N$  réflecteurs ainsi que les variables utilisées dans les équations.



**Figure 6.** Schéma du signal SDOCT pour N réflecteurs

En développant la fonction au carré dans l'équation 5 on élimine les termes dépendant de la fréquence angulaire  $\omega$ . Il reste alors les termes :

$$\begin{aligned}
 I_D(k) &= \frac{\rho}{4} [S(k)(R_R + \sum_{n=1}^N R_{En})] \\
 &+ \frac{\rho}{2} [S(k) \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{En}} (e^{i2k(Z_R - Z_{En})} + e^{-i2k(Z_R - Z_{En})})] \\
 &+ \frac{\rho}{4} [S(k) \sum_{m=1}^N \sqrt{R_{En} R_{Em}} ((e^{i2k(Z_{En} - Z_{Em})} + e^{-i2k(Z_{En} - Z_{Em})})]
 \end{aligned} \tag{6}$$

En utilisant la loi d'Euler pour simplifier l'équation 6 on obtient un résultat pour l'intensité au photodétecteur dans le domaine réel aussi appelé l'interférogramme spectral.

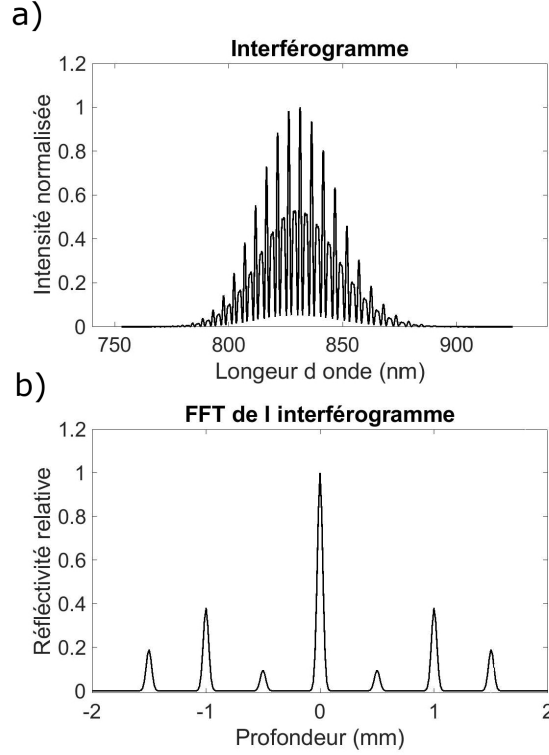
$$\begin{aligned}
I_D(k) &= \frac{\rho}{4} [S(k)(R_R + \sum_{n=1}^N R_{En})] \quad (1) \text{ DC} \\
&+ \frac{\rho}{2} [S(k) \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{En}} (\cos(2k(Z_R - Z_{En})))] \quad (2) \text{ Cross-corrélation} \\
&+ \frac{\rho}{4} [S(k) \sum_{m=1}^N \sqrt{R_{En} R_{Em}} (\cos(2k(Z_{En} - Z_{Em})))] \quad (3) \text{ Autocorrélation}
\end{aligned} \tag{7}$$

Cette équation contient trois composantes :

- (1) Une composante avec une intensité indépendante de la distance optique avec une amplitude proportionnelle à la réflectivité du miroir de référence et à la somme des réflectivités des réflecteurs de l'échantillon. Ce terme est souvent appelé la constante ou le DC. C'est la composante la plus large si la réflectivité de la référence est plus grande que celle de l'échantillon.
- (2) Une composante appelée cross-correlation. C'est l'interférence entre la référence et l'échantillon c'est ce qui est utilisé pour l'imagerie OCT.
- (3) Cette composante est appelée l'autocorrélation, ce sont les interférences entre les différents réflecteurs de l'échantillon. Ce terme amène des artefacts qui peuvent gêner l'imagerie OCT.

Pour le TDOCT on scanne la distance  $Z_R$  en bougeant le miroir et on enregistre l'intensité sur un photodétecteur. Il faut donc intégrer l'équation 7 sur  $k$  pour obtenir l'intensité. Ce qui a comme bénéfice de faire disparaître le terme d'autocorrélation.

$$\begin{aligned}
I_D(Z) &= \frac{\rho}{4} [S_0(R_R + \sum_{n=1}^N R_{En})] : (1) \text{ DC} \\
&+ \frac{\rho}{2} [S_0 \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{En}} e^{-(Z_R - Z_E)^2 \Delta k^2} \cos[2k_0(Z_R - Z_{En})] \quad (2) \text{ Cross-corrélation}
\end{aligned} \tag{7}$$



**Figure 7.** a) Interférogramme pour deux réflecteurs placés à 1 mm et 1.5 mm avec des réflectivités de 0.5 et 0.25 respectivement. b) FFT de l'interférogramme

Pour le FDOCT on prend la transformée de Fourier rapide (FFT) de l'équation 7 afin de passer de l'intensité dans le domaine du nombre d'onde  $k$  au domaine de distance optique  $Z$ .

$$I_D(Z) = \frac{\rho}{8} [\gamma(Z)(R_R + \sum_{n=1}^N R_{En})] \quad (1) \text{ DC}$$

$$+ \frac{\rho}{4} [\gamma(Z) \otimes \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{En}} (\varphi(z \pm 2(Z_R - Z_{En})))] \quad (2) \text{ Cross-corrélation} \quad (7)$$

$$+ \frac{\rho}{8} [\gamma(Z) \otimes \sum_{m=1}^N \sqrt{R_n R_{Em}} (\varphi(z \pm 2(Z_{En} - Z_{Em})))] \quad (3) \text{ Autocorrélation}$$

Avec la transformée de Fourier définie comme suit :  $\frac{1}{2}[\delta(z + z_0) + \delta(z - z_0)] \longleftrightarrow \cos kZ_0$ . La figure 7 représente l'interférogramme pour deux réflecteurs positionnés à 1 mm et 1.5 mm dans un échantillon. On peut voir que la FFT de l'interférogramme possède deux pics à la distance des réflecteurs avec une intensité proportionnelle à leur réflectivité, ils traduisent le terme de Cross-corrélation de l'équation 7. Le pic présent à 0 représente le terme de DC, c'est l'enveloppe de l'interférogramme. Le pic à 0.5 mm représente quant à lui l'autocorrélation

entre le pic du réflecteur à 1.5 mm et celui-ci à 1 mm. L'interférence entre les deux réflecteurs crée un signal à 0.5 mm la différence de la distance des deux réflecteurs.

## 1.2.2. Résolutions et profondeur d'image

Pour l'OCT, la résolution axiale et latérale sont indépendantes. La résolution latérale est définie par la taille du spot du faisceau lumineux. L'objectif et la puissance focale du matériel devant l'échantillon vont définir la résolution latérale. La résolution axiale est quant à elle définie par la distribution spectrale de la source lumineuse.

### 1.2.2.1. Résolution latérale.

La résolution latérale d'un système OCT dépend de l'optique permettant de focaliser et de son ouverture numérique (NA). La résolution latérale est donnée par la taille du spot du faisceau. On approxime le faisceau comme étant Gaussien. Pour un faisceau Gaussien, la taille du spot est définie par  $\omega_0$  la largeur du faisceau à la distance focale avec une intensité supérieure à  $1/e^2$  de son maximum. Dans le cas de l'OCT on utilise la largeur du faisceau avec une intensité supérieure à la moitié de son maximum (FWHM), ce qui donne la formule :

$$\delta x = \sqrt{2 \ln 2} \omega_0 = \sqrt{2 \ln 2} \frac{2\lambda_0}{\pi} \frac{f}{n.d} \quad (3)$$

Avec  $f$  la distance focale du système optique,  $n$  l'indice de réfraction du milieu et  $d$  le diamètre du faisceau. En augmentant la puissance focale du système on pourrait augmenter la résolution latérale mais cela réduirait la profondeur de champ. La profondeur de champ aussi appelée paramètre confocal qui est deux fois la longueur de Rayleigh est la zone où le faisceau est plus petit que  $\sqrt{2}\omega_0$  et est définie comme :

$$b = \frac{2\pi.n}{\lambda_0} \omega_0^2 \quad (4)$$

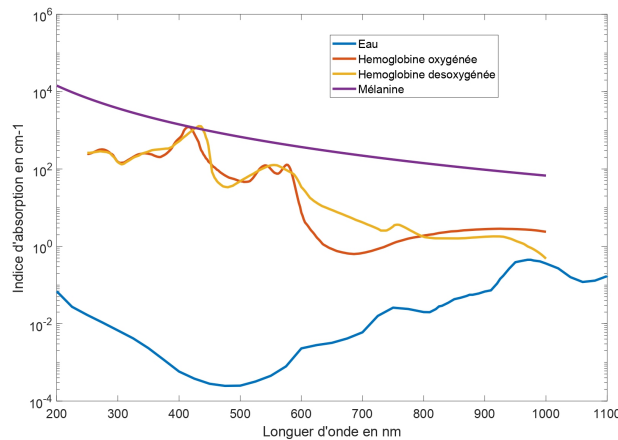
Cette zone définie par le paramètre confocal  $b$  et sa largeur  $\omega_0$  (ou pour un système OCT  $\delta x$ ) est appelée le volume focal. En dehors de ce volume l'intensité lumineuse réfléchi par l'échantillon est considérablement réduite et il devient difficile d'obtenir un signal supérieur au bruit du système. Il faut donc trouver un compromis entre la résolution latérale et la profondeur de champ en fonction de l'application.

### 1.2.2.2. Résolution axiale.

Comme nous l'avons vu dans la section 1.1.1, l'OCT utilise l'interférométrie pour mesurer les propriétés optiques de l'échantillon en profondeur. Dans le cas du TDOCT, plus simple à se représenter, pour chaque position du miroir les tissus avec le même chemin optique dans l'échantillon vont interférer avec le bras de référence plus ou moins la longueur de cohérence



de la source lumineuse. La longueur de cohérence de la source lumineuse définit donc la résolution axiale du système OCT. Or comme on le voit dans l'équation 1 la longueur de cohérence est proportionnelle au carré de la longueur d'onde centrale de la source lumineuse. Ainsi il devient évident que pour obtenir la résolution axiale la plus petite il faut prendre une source lumineuse avec une petite longueur d'onde. Mais les tissus biologiques absorbent la lumière et ce de manière différente en fonction de la longueur d'onde. L'indice d'absorption des éléments les plus absorbants composant les tissus biologiques sont présentés dans la figure 8. On voit sur cette figure qu'il faut que la longueur d'onde de la source lumineuse soit supérieure à 600 nm pour ne pas être trop absorbée par l'hémoglobine et la mélanine. Il faut aussi qu'elle soit inférieure à 1400 nm pour ne pas être trop absorbée par l'eau (non représenté sur le graphique). Cette zone est appelée la fenêtre clinique.



**Figure 8.** Coefficient d'absorption pour l'eau, la mélanine et l'hémoglobine données tirées de [47, 48]

L'équation 1 montre aussi que la longueur de cohérence est inversement proportionnelle à la largeur spectrale de la source lumineuse. Il faut donc une source lumineuse avec une largeur spectrale la plus grande possible pour avoir une petite résolution axiale.

### 1.2.2.3. Profondeur d'image.

La profondeur d'image ou profondeur axiale définit la portée couverte par un A-scan de l'OCT. Il est défini par la profondeur maximale qui peut amener une interférence. La profondeur d'image est donc pour un système SDOCT la fréquence maximale détectable dans le spectrogramme. Elle est définie comme suit d'après [49] :

$$Z_{max} = \frac{1}{4} \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda} N \quad (5)$$

Dans les systèmes SDOCT,  $N$  est le nombre de pixels du spectromètre, un plus grand nombre de pixels permet une profondeur d'image théorique plus grande. Mais c'est sans compter l'absorption des tissus biologiques qui réduisent considérablement cette distance théorique.

### 1.2.3. Sensibilité, SNR et Roll Off

#### 1.2.3.1. Sensibilité et SNR.

Un OCT A-scan présente le profil de la lumière réfléchié par l'échantillon sur une certaine profondeur. La sensibilité d'un système OCT détermine la réflectivité minimum nécessaire pour qu'il soit détecté par le système. Il permet de comparer la performance des différents systèmes OCT. La sensibilité est fonction de plusieurs paramètres tels que la puissance de la source lumineuse ou la vitesse d'acquisitions. La sensibilité est définie comme la réflectivité minimum afin d'obtenir un Signal over Noise Ratio (SNR) de 1. Le SNR comme son nom l'indique est la puissance du signal sur le bruit du système, en OCT on le calcule ainsi d'après [49] :

$$SNR = \left(\frac{I_{ech}}{\sigma_{bf}}\right)^2 \quad (6)$$

Ce qui correspond en décibel à :

$$SNR(dB) = 20 \log\left(\frac{I_{ech}}{\sigma_{bf}}\right) \quad (6)$$

$I_{ech}$  est l'intensité du signal à laquelle on a soustrait le bruit de fond moyen du système.  $\sigma_{bf}$  est l'écart-type du bruit de fond du signal sans la présence d'échantillon. Il est nécessaire de mettre au carré le signal et le bruit afin de convertir les intensités en puissance. Sur une échelle linéaire la puissance des valeurs du SNR dépassent le nombre limité des valeurs de gris d'un écran et qu'un œil peut percevoir. C'est pour cela que le SNR est souvent représenté en dB en utilisant un logarithme pour approcher une distribution Gaussienne des valeurs de puissance. Ceci permet d'augmenter la plage dynamique de l'image. Le SNR a été démontré comme étant proportionnel à la réflectivité  $R$  avec une constante  $K$  qui contient les informations de la source lumineuse et de bruit du système [50, 51]. La réflectivité est comprise entre 0 et 1. En posant  $SNR_{max}$  lorsque  $R=1$  et  $R_{min}$  la réflectance pour obtenir un  $SNR=1$  qui est la définition de la sensibilité on peut écrire d'après [41] :

$$SNR = K.R \quad (6a)$$

$$SNR_{max} = K.1 \quad (6b)$$

$$1 = K.R_{min} \quad (6c)$$

En remplaçant  $K$  dans l'équation 6c on obtient :

$$R_{min} = \frac{1}{SNR_{max}} \quad (6b)$$

Ainsi  $R_{min}$  ou  $SNR_{max}$  peuvent être utilisés pour définir la sensibilité du système. Souvent on utilise  $SNR_{max}$  avec le signal OCT d'un miroir parfait de réflectivité  $R=1$  pour définir la sensibilité du système OCT. Les systèmes FD-OCT peuvent atteindre des sensibilités de 100 dB et plus ce qui correspond à la possibilité de détecter des structures avec une réflectivité de  $R = 10^{-10}$ .

#### 1.2.3.2. Roll-Off.

Tous les systèmes FDOCT présentent une baisse de sensibilité avec la profondeur d'imagerie aussi appelée roll-off. Ceci est expliqué par le fait que plus les réflecteurs sont profonds dans l'échantillon et plus ils donnent une fréquence élevée dans le spectrogramme. Ces fréquences plus élevées nécessitent une résolution spectrale plus élevée que pour les réflecteurs en surface pour les détecter. Plus particulièrement pour le SDOCT la bande spectrale est focussée sur le capteur du spectromètre. Le roll-off peut ainsi être défini comme la perte de sensibilité due à la perte de transfert dans le spectromètre. Plusieurs paramètres du spectromètre sont responsables du roll-off : le nombre de pixels du capteur, la taille du spot créé par l'optique du spectromètre, les aberrations optiques du spectromètre... L'influence des différents paramètres du spectromètre sur le roll-off a été analysé par Hagen-Eggert et al. [52] et il est apparu que c'est le détecteur qui est le responsable de la plus grande partie du roll-off.

#### 1.2.4. Common-path OCT

Il est possible au lieu d'utiliser deux bras, un de référence et un d'échantillon pour créer un interféromètre et développer un système OCT, d'utiliser un seul bras faisant office simultanément de bras de référence et de bras d'échantillon. Ces systèmes sont appelés common-path OCT. Le signal de référence va être la réflexion du bras d'échantillon/référence (on l'appellera la sonde) avec le milieu extérieur. Les systèmes en common-path ont un design plus simple, avec des coûts plus abordables mais leur principal avantage est leur habilité de pouvoir changer la sonde ainsi que de pouvoir disposer d'une sonde de grandeur arbitraire. De plus le common-path OCT permet de réduire les différences de polarisation et de dispersion (qui induisent des artéfacts dans le signal OCT) entre les bras de référence et d'échantillon puisqu'il utilise le même bras [53].

Mais ces systèmes présentent un désavantage, il est en effet compliqué de faire varier la réflectivité de référence qui va être la réflexion de Fresnel à l'interface entre la sonde et le milieu extérieur. Or comme on le voit dans l'équation 7.(2), pour avoir un signal maximal il faut que la réflectivité de référence soit de la même intensité que celui de l'échantillon. Il est donc clair qu'il faut atténuer la réflectivité du bras de référence pour optimiser le SNR d'un interféromètre standard d'un système OCT [54]. Il existe des solutions techniques pour les systèmes common-path OCT ainsi on peut tailler les sondes avec un léger angle pour limiter la réflexion de référence [55], mais elles ne permettent pas d'optimiser la réflexion de manière parfaite.

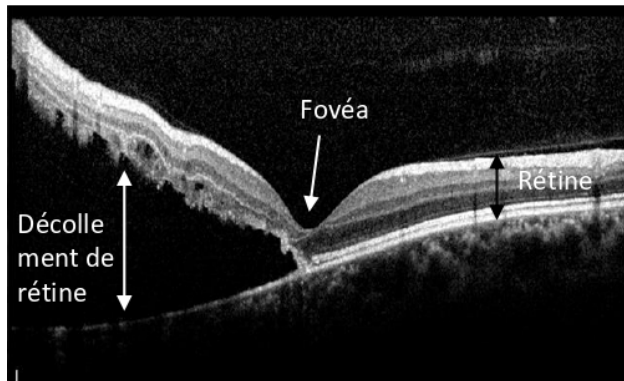
Des systèmes en free space de common-path FDOCT ont été présentés [56] ainsi que de TDOCT mais avec des résultats mitigés [57, 58]. Puisque la sonde doit être proche de l'échantillon pour que la création de l'interférence soit possible, c'est avec la fibre optique que le common-path est le plus simple d'utilisation et le plus répandu [59–61]. Le système en common-path grâce à ses avantages possède un fort potentiel pour les applications chirurgicales. En effet les sondes peuvent être directement intégrées dans le matériel chirurgical pour assister le chirurgien. C'est ce design d'OCT que j'utilise tout au long de cette thèse.

## 1.3. Applications de l'OCT

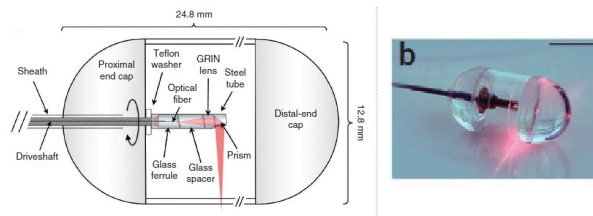
### 1.3.1. Applications générales de l'OCT

Le diagnostic en ophtalmologie est le domaine d'application le plus courant de l'OCT. La transparence de l'humeur vitrée et de l'humeur aqueuse rendent l'absorption faible ce qui permet au faisceau lumineux d'atteindre le fond de l'œil et d'imager la rétine sur une profondeur de quelques millimètres avec l'OCT. Il permet ainsi de diagnostiquer rapidement et de manière non invasive des maladies rétinienne telles que le décollement de la rétine présentée en figure 9, des œdèmes maculaires ou encore les hématomes rétinien. Ainsi de nombreux instruments commerciaux d'OCT sont présents dans la plupart des services d'ophtalmologie.

Une autre des applications cliniques de l'OCT est l'imagerie du tube digestif [63]. Pour imager le tube digestif la sonde OCT est intégrée à une capsule que le patient va ingérer présentée en figure 10. Le faisceau est réfléchi perpendiculairement et la sonde tourne sur elle-même perpendiculairement pour imager les parois du tube digestif. En descendant grâce aux contractions musculaires (péristaltisme) il va être possible de l'imager sur sa longueur. L'OCT est utilisée pour diagnostiquer la maladie de l'œsophage de Barrett. L'OCT permet de caractériser la présence de muqueuses glandulaires marqueurs de la maladie. Elle permet de remplacer la biopsie qui est chère, invasive et ne permet pas d'identifier les différentes formes de la maladie.



**Figure 9.** Image OCT d'un décollement de rétine [62]

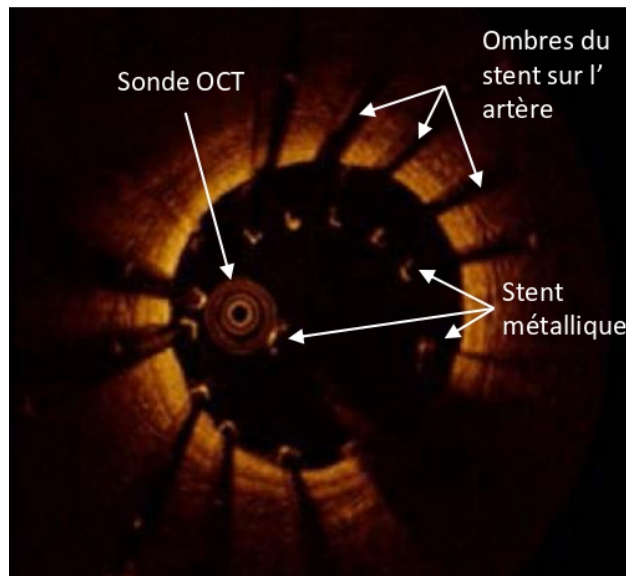


**Figure 10.** Capsule OCT tirée de [64]

L'OCT est aussi utilisée pour diagnostiquer des maladies intravasculaires [11] entre autre en imageant les parois des artères. Des cathéters OCT ont été développés en redirigeant le faisceau lumineux perpendiculairement à l'axe du cathéter pour imaginer les artères. De la même manière que les sondes utilisées pour le tube digestif présentées en figure 10. Il suffit après cela de faire tourner la sonde OCT sur elle-même pour imaginer ce qui l'entoure et obtenir un B-scan. On peut tirer la sonde sur une certaine distance pour obtenir une imagerie 3-D de l'artère ou C-scan. Le sang empêchant la lumière de passer, il faut aussi retirer le sang de l'artère afin de l'imager. Pour ce faire un petit volume de saline est injectée avec le cathéter.

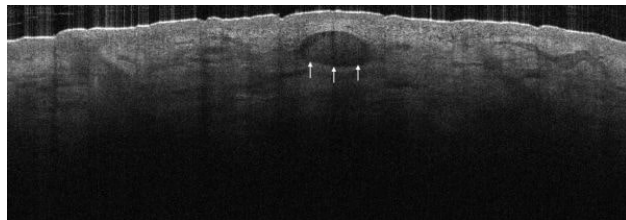
L'OCT permet de différencier les tissus tels que le calcium, le cholestérol ou l'accumulation de macrophage formant la plaque. Elle permet aussi de guider le chirurgien sur la pose de stent ou également de déterminer si le stent a été placé correctement après l'opération. La figure 11 présente des images OCT d'un stent qui n'est pas bien positionné et n'est pas complètement déployé. On voit sur l'image la structure du stent qui sont les points lumineux,

le stent n'est pas adossé aux parois de l'artère. Le stent crée une ombre sur les parois de l'artère en empêchant la transmission de la lumière.



**Figure 11.** Image OCT d'une artère avec un stent partiellement déployé tirée de [40]

L'OCT est aussi utilisée pour imager la peau [65]. L'OCT permet d'imager seulement les couches superficielles de la peau mais cela reste suffisant pour diagnostiquer certaines maladies. L'OCT permet de détecter des tumeurs sur certains cancers de la peau comme sur la figure 12. Elle permet également de déterminer la largeur de l'épiderme qui est un marqueur du psoriasis et peut-être utilisée pour évaluer l'efficacité des traitements.



**Figure 12.** Image OCT de la peau avec la présence d'une tumeur au-dessus des flèches tirée de [66]

Enfin, l'OCT permet d'imager les dents et de détecter la présence de fissures ou de caries [67]. Elle est venue remplacer la radiographie pour ces applications car l'OCT contrairement à la radiographie n'induit pas de radiation et présente une meilleure résolution axiale.

### 1.3.2. Applications intra-opérative de l'OCT en ophtalmologie

Comme nous l'avons vu les applications de l'OCT sont nombreuses, nous allons dans cette section rentrer plus en détail sur les applications intra-opératives en ophtalmologie qui

est le domaine de recherche de cette thèse. Cette section va servir de revue de la littérature de cette thèse afin de présenter l'état de la recherche. Elle va être décomposée en deux avec les applications avec un OCT externe à l'œil et ceux intégrés à un endoscope ou tout autre outil chirurgical à l'intérieur de l'œil.

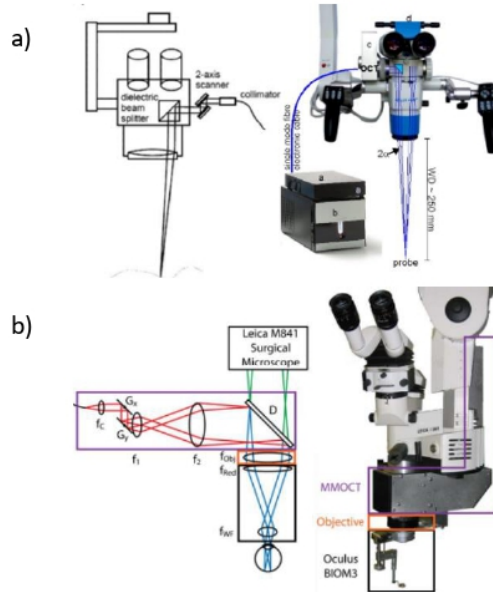
#### 1.3.2.1. OCT externe.

La façon la plus efficace d'utiliser l'OCT de manière externe est de l'intégrer au microscope ophtalmologique utilisé par le chirurgien. Il faut intégrer le bras d'échantillon au microscope. Ce design est appelé Microscope integrated OCT (MIOCT), il permet d'imager les procédures chirurgicales sans gêner le chirurgien et si le flux de l'OCT est en direct il peut influencer les prises de décisions du chirurgien.

Les premiers MIOCT, dont un est présenté figure 13.a), prenaient avantage du port pour les caméras, présent dans la majorité des microscopes [68–70]. Un miroir dichroïque est utilisé pour intégrer le faisceau de l'OCT dans un des oculaires avant le module du microscope permettant de zoomer. Les deux modalités partagent alors le même zoom ce qui permet de modifier très peu le microscope pour y intégrer l'OCT. En contrepartie ce système ne permet pas de changer indépendamment les paramètres optiques du microscope et de l'OCT.

Dans un design alternatif, présenté en figure 13.b), un second miroir dichroïque permet à l'OCT de ne pas partager le module de zoom du microscope [71]. Cela permet de minimiser le nombre d'éléments optiques partagés par les deux imageries. Néanmoins cela augmente la distance entre le champ chirurgical et le microscope, ce qui peut être moins ergonomique pour le chirurgien. Avec ces systèmes il est aussi possible de translater manuellement le scan de l'OCT pour le centrer sur une zone d'intérêt en direct. Il est aussi possible de recentrer l'OCT dans le cas où le champ chirurgical n'est plus dans le plan focal. Le Rescan 700 présenté en figure 1 incorpore ces options, permet au chirurgien avec une pédale de translater le scan de l'OCT et inclut le contrôle du focus ainsi que le contrôle du bras de référence pour optimiser les images OCT [36]. En utilisant la translation manuelle du scan de l'OCT il est également possible de suivre les instruments chirurgicaux durant des manœuvres chirurgicales. De nombreux outils ont été imagés; de manière générale les instruments métalliques sont les mieux visualisés sous OCT mais ils déploient une ombre sur les tissus situés en dessous. On peut voir un exemple de cette ombre sur les tissus sur l'image du B-scan de la figure 14 en bas à droite. Sur cette image on ne voit pas les tissus en dessous des pinces du chirurgien. Les images live de l'OCT sont affichées sur un moniteur externe ou sur un affichage intégré au microscope [72, 73].

L'imagerie en 2D du MICOT présente seulement une ou plusieurs tranches d'une zone d'intérêt du champ chirurgical. Il est difficile voire impossible pour le chirurgien d'avoir

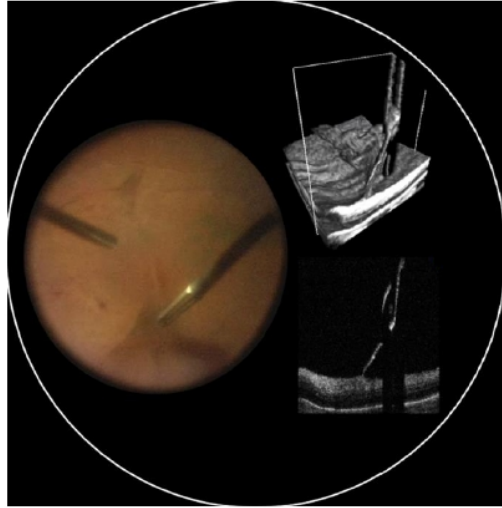


**Figure 13.** Design de deux systèmes MIOCT. a) MIOCT couplé au port de caméra du microscope tiré de [68]. b) MIOCT intégré avant l’objectif du microscope tiré de [71].

toutes les informations utiles à sa prise de décision lors d’une procédure chirurgicale. Le chirurgien ne peut pas se limiter à l’OCT en 2D et doit utiliser le microscope. L’OCT 3-D en direct aussi appelé 4-D OCT qui permet de visualiser des vidéos de volume de la rétine a le potentiel de remplacer complètement le microscope ophtalmologique. Il manque néanmoins les informations sur la couleur des tissus à l’OCT mais cela peut être acquis par un laser associant les couleurs sur le scan OCT [74, 75]. Le 4-D OCT a été rendu possible grâce à l’augmentation des vitesses d’acquisition des A-scans. Afin de développer un OCT capable d’afficher assez d’images volumétriques pour avoir une animation fluide il faut un minimum de A-scan par seconde. Ce minimum est autour de 3 MHz [76]. Seuls quelques systèmes OCT sont actuellement assez rapides. La plupart utilisent tous des systèmes SSOCT qui permettent d’atteindre des fréquences de A-scan jusque par exemple 5.2 MHz avec la technologie de Fourier-domain mode locking [77]. Il est aussi possible de dépasser 1 MHz avec des systèmes SDOCT mais il faut alors paralléliser quatre spectromètres [78]. Afin d’afficher et traiter toutes ces informations il faut aussi utiliser du traitement en parallèle en utilisant des processeurs graphiques (GPU). Les images d’un prototype développé par [79] sont présentées en figure 14. On voit clairement que le 4-D OCT peut apporter beaucoup d’informations supplémentaires au chirurgien lors de procédures complexes. On présente ici une procédure de peeling de la membrane épitréiniennne qui consiste à retirer de la rétine une couche de tissu cicatriciel qui empêche la rétine de recevoir la lumière. On voit la membrane qui est tirée par la pince du chirurgien avec l’image volumétrique de l’OCT. Il est beaucoup



plus dur d'appréhender la distance entre l'outil et la membrane avec l'image du microscope ou le B-scan.



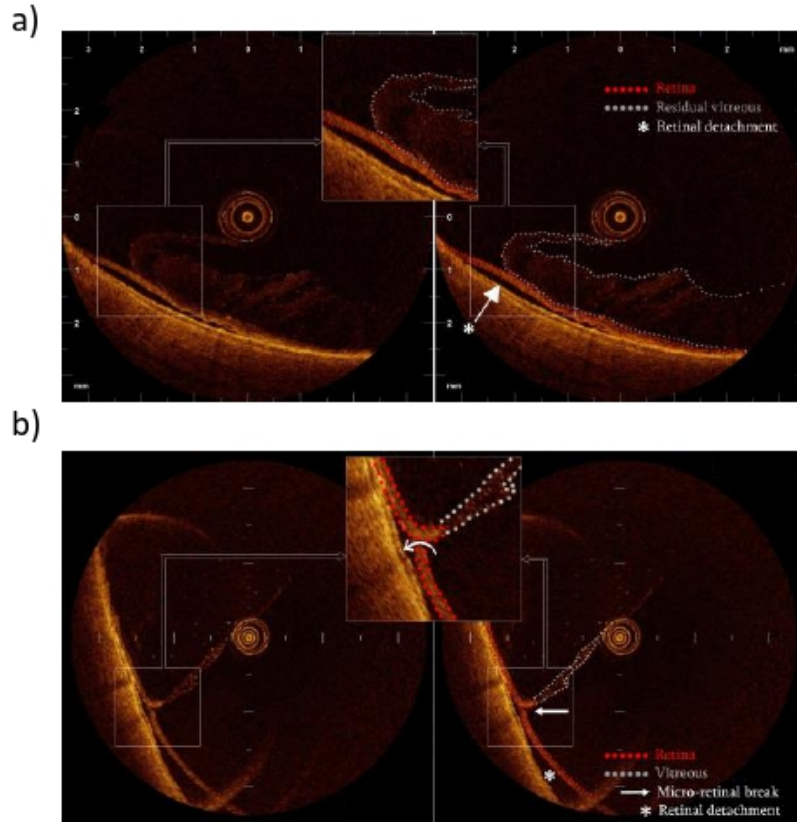
**Figure 14.** Procédure de peeling de la membrane épitréiniennne. À gauche vue d'un microscope ophtalmologique. En haut à droite volume OCT intégré à l'OCT. En bas à droite OCT B-scan. Les trois images sont actualisées en direct. Tiré de [79].

#### 1.3.2.2. OCT en endoscopie.

Comme on peut le voir sur les figures 13 et 14 les différents outils chirurgicaux, souvent métalliques, ne permettent pas la transmission de la lumière ce qui crée des ombres sur les images OCT. Ceci est problématique spécialement lorsque l'on veut précisément imager intraopérativement. Pour contourner ce problème il est possible d'insérer directement sur les outils chirurgicaux ou bien sur un endoscope une fibre optique transmettant le signal OCT. L'utilisation de l'OCT de manière endoscopique permet également de ne pas limiter l'imagerie OCT à l'ouverture de la pupille du patient (environ 30 degrés) [80, 81]. Il est possible d'imager plus facilement la périphérie du fond de l'œil. Il existe deux types de sondes en fibre optique. Les sondes qui émettent sur le côté et qui vont permettre d'imager en circonférence de l'endoscope en faisant tourner la fibre. Ces sondes sont utilisées pour obtenir des images B-scan elles sont particulièrement utilisées dans l'imagerie de structure physiologique tubulaire comme nous l'avons vu dans la section 1.3.1. Le second type de sonde sont les sondes qui émettent en face. Elles sont souvent utilisées pour guider le chirurgien en donnant la distance entre un outil chirurgical et le fond de l'œil. Il est néanmoins possible de scanner avec ces sondes pour obtenir un B-scan mais le mécanisme va agrandir significativement les dimensions du système avec des diamètres de 4 à 5.8 mm [82, 83].

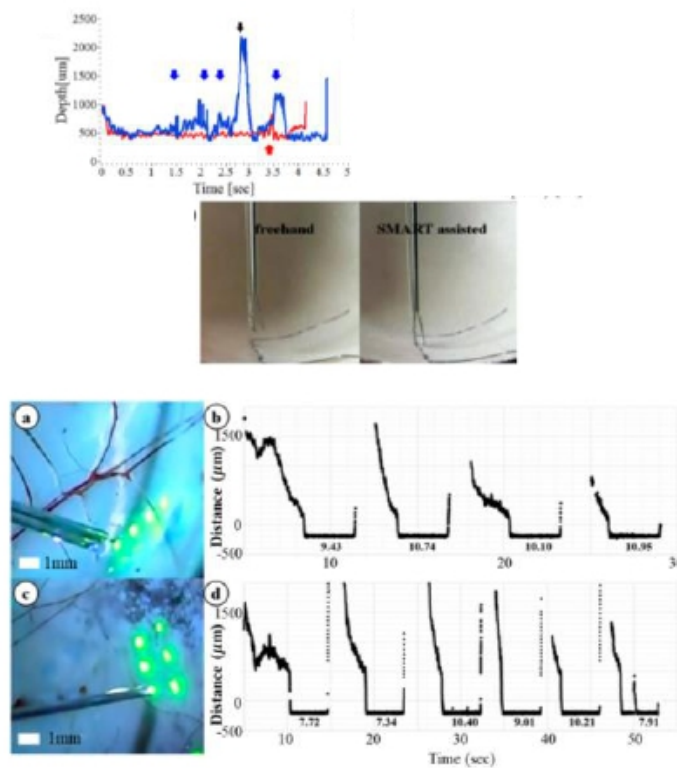
Nous allons nous intéresser aux systèmes endoscopiques les plus avancés en ophtalmologie. Un cathéter avec une sonde OCT émettant sur le côté a été développé en 2016 et permet d'obtenir des images intraopératives du fond de l'œil [16]. Cette sonde a été développée pour être utilisée lors de vitrectomies pour déterminer l'efficacité de la procédure. La vitrectomie est une procédure chirurgicale ayant pour objectif l'ablation de l'humeur vitrée remplacée par du liquide du gaz ou une huile siliconée ; elle sera plus amplement décrite dans la section 1.4. Le vitrée est préalablement teint avec de la triamcinolone acétonide pour être visualisable avec l'OCT. Ici, le but de l'OCT est de déterminer si du vitrée est toujours présent dans l'œil et si la procédure a induit des effets secondaires tels que des décollements de la rétine dus à la traction du vitrée, des hémorragies, ou des déchirements de la rétine qui peuvent être difficilement visibles sans l'OCT. La figure 15 présente deux images prises par ce système. Sur la figure 15.a) on voit que du vitrée est toujours présent proche de la rétine et que sa traction a induit un décollement de la rétine. De la même façon sur la figure 15.b) le vitrée a décollé la rétine mais a aussi induit une microdéchirure qu'il aurait été très difficile à identifier sans l'OCT. Une des grandes limitations de ce cathéter est sa grande invasivité. En effet il est nécessaire de faire un point d'insertion supplémentaire que dans le cas d'une vitrectomie standard pour pouvoir faire entrer le cathéter dans l'œil. De plus le cathéter est plus large avec 20 G que les outils chirurgicaux utilisés en clinique de diamètre plus petit de 23 à 27 G. Ceci va entraîner la nécessité d'effectuer des points de suture au point d'insertion du cathéter ce qui peut amener des complications pour le patient.

Un des systèmes intraoculaires le plus avancé est un système OCT embarqué dans un outil compensant les tremblements du chirurgien. Ce système développé par le groupe de recherche du Dr Kang au John Hopkins University utilise un common-path OCT. La sonde OCT émettant en face est utilisée comme une sonde mesurant la distance entre l'outil et le fond de l'œil pour quantifier les tremblements du chirurgien. Cette distance va alors être utilisée pour contrôler un système permettant de compenser les tremblements avec un moteur piézoélectrique et ainsi stabiliser l'outil chirurgical [85]. C'est en utilisant la fréquence des déplacements entre l'outil et le fond de l'œil que le système peut différencier un mouvement intentionnel d'un tremblement (6-12 Hz) [17]. Ce système ne donne donc aucun signal ou image au chirurgien mais va automatiquement atténuer ses mouvements parasites. Ce système a été intégré à deux outils chirurgicaux pour venir en aide aux chirurgiens lors de procédures ophtalmologiques : un forceps [17] et une aiguille [86]. La sonde est soit intégrée le long de l'outil chirurgical pour le forceps ou directement dans l'aiguille. Pour le forceps des procédures de peeling de membranes ont été effectuées avec et sans l'assistance de la réduction des tremblements sur des membranes de coquille d'œuf. La comparaison d'un peeling est présentée en figure 16. On peut voir que de nombreux essais ont été fait avant de réussir le peeling manuel, dans le cas du peeling avec la compensation des tremblements un seul essai fut suffisant. De plus la distance entre l'outil et la membrane reste constante tout au long de



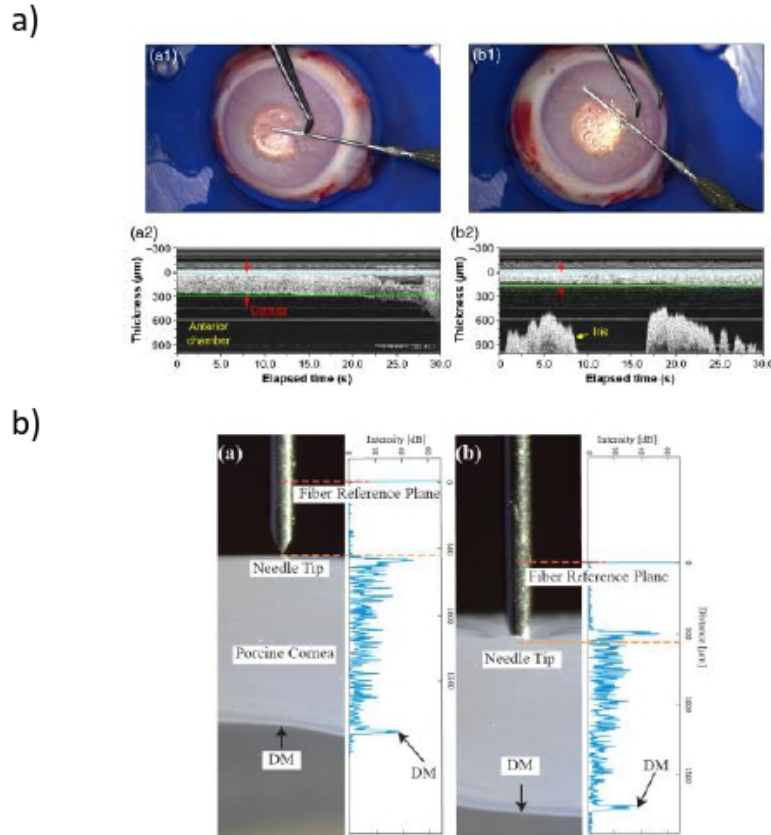
**Figure 15.** a) Résidus de vitrée (ligne grise pointillée) attaché fermement à la surface rétinienne (ligne rouge pointillée) associé à un décollement de la rétine (astérisque). b) Petit déchirement de la rétine (flèche blanche) causé par la traction du vitrée. La sonde OCT est visible au centre de l'image. Tiré de [84].

la procédure avec la compensation. Pour l'aiguille l'objectif est d'automatiser une injection sous rétinienne. Une fois que la distance entre l'aiguille et le fond de l'œil est acquise par le système une injection est automatiquement effectuée à une profondeur déterminée avant la procédure. La figure 16 présente les injections sous rétiniennes effectuées par cet outil dans un œil de porc avec de la fluorescéine. Bien que ces deux applications soient innovantes et répondent à un véritable besoin des chirurgiens ophtalmologiques ces articles manquent de validations sur des modèles biologiques. L'application du forceps est seulement validée sur des couches d'œuf durs ce qui ne simule pas la procédure chirurgicale correctement. Quant aux injections elles sont faites sur des rétines de porc disséquées desquels le vitrée a été retiré. Le fait de retirer le vitrée sans le remplacer par de la saline comme lors d'une vitrectomie classique va avoir comme conséquence d'augmenter l'intensité du signal OCT, on peut alors se questionner sur l'efficacité de ce système lors d'une véritable injection en condition chirurgicale. De plus avec une rétine de porc disséquée la sphéricité de l'œil n'est pas conservée ce qui va également artificiellement augmenter le signal OCT.



**Figure 16.** Haut : comparaison entre un peeling manuel (ligne bleue) et assisté (ligne rouge) d'une couche d'oeuf. a) Tentatives de peeling à une distance de 500  $\mu\text{m}$ . Chaque flèche indique une tentative. Bas : injection sous rétiniennes sur des yeux de porc ex-vivo. a,c) images présentant les multiples injections de fluorescéine excitée par émission de lumière bleue. b,d) donnée de la distance entre la rétine et l'aiguille. Tiré de [17, 86]

Une autre procédure ophtalmologique, la Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK), est source de systèmes de guidage OCT endoscopique. Cette procédure consiste à restaurer la transparence de la cornée en la transplantant. Pour ce faire les tissus endommagés sont retirés au plus proche de la dernière couche de la cornée (la membrane de Descemet) pour être remplacée. Afin de séparer la dernière couche de la cornée des tissus à extraire la technique la plus efficace consiste à injecter de l'air avec une aiguille. Afin de contrôler précisément la profondeur de l'aiguille deux systèmes positionnant une sonde OCT émettant en face dans l'aiguille pour déterminer sa profondeur de pénétration dans la cornée ont été mis au point [87, 88]. Les deux systèmes reposent sur une approche similaire en utilisant la sonde OCT comme un capteur de distance entre l'aiguille et le fond de la cornée. Lorsque l'aiguille est assez proche du fond de la cornée l'air est injecté. La figure 17 présente le signal pour chacun des systèmes. On peut voir que le système présenté figure 17.a) a préféré représenter le signal avec un M-scan quand le second système en Figure 17.b) s'est contenté de A-scans.



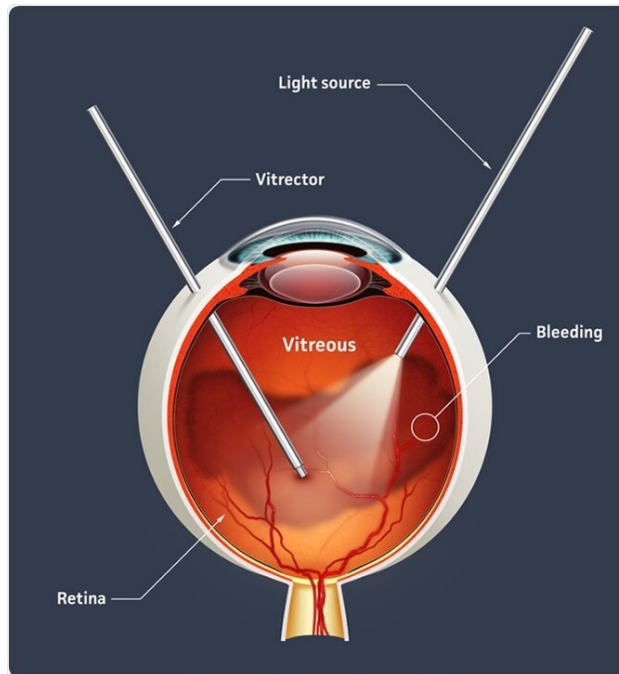
**Figure 17.** a) Illustration du guidage de l'aiguille avec un M-scan sur une cornée de porc et les images microscopiques associées. La cornée est entre les lignes vertes. b) Signaux A-scan et images microscopiques d'une cornée de porc lors de l'insertion de l'aiguille. Tiré de [87,88]

Toutes ces applications de l'OCT en endoscopie sont innovantes et répondent à de véritables difficultés rencontrées par les chirurgiens. Néanmoins elles restent au stade de recherche et n'ont pas encore franchi le pas d'une application commerciale.

## 1.4. Vitrectomie

La vitrectomie est une chirurgie qui traite de multiples problèmes de la rétine et du vitré. Elle consiste à retirer l'humeur vitrée de l'œil, le liquide qui remplit la portion centrale de l'œil, et de la remplacer par un autre liquide ou d'un gaz. Il est nécessaire de retirer l'humeur vitrée lorsqu'il n'est plus transparent, que des débris l'encombrent ou encore avant de faire toute autre intervention sur le fond de l'œil. Ceci rend la vitrectomie une chirurgie courante, pas moins de 25.000 vitrectomies sont effectuées par an simplement au Canada [89].

Le vitré est une substance gélatineuse avec une viscosité proche du miel ce qui empêche le chirurgien de manipuler des outils à l'intérieur de l'œil sans endommager la rétine. Les caractéristiques mécaniques du vitré font qu'il n'est pas possible de le retirer de l'œil en

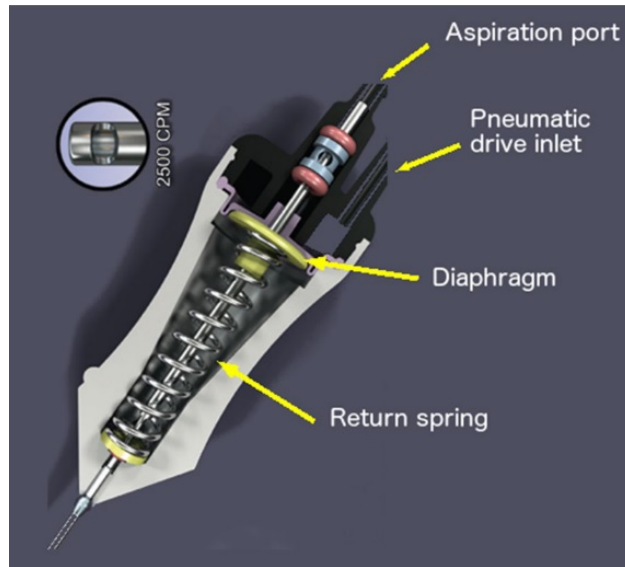


**Figure 18.** Schéma d'une procédure de vitrectomie. Tiré de [90]

l'aspirant avec une aiguille. Afin de le retirer il faut l'aspirer et le couper simultanément. La machine faisant cette action s'appelle un vitrecteur. Il permet d'aspirer le vitrée et le découpe simultanément avec une guillotine. Un schéma de la vitrectomie est présenté en figure 18, le chirurgien utilise aussi une source lumineuse pour voir la position du vitrecteur et s'assurer qu'il n'endommage pas les tissus rétiniens durant la vitrectomie. La canule va permettre de remplir l'œil du nouveau liquide durant la vitrectomie. Le vitrecteur est actionné mécaniquement, pneumatiquement ou électriquement. Un vitrecteur actionné pneumatiquement est présenté en figure 19, de l'air comprimé va pousser le diaphragme à l'intérieur du vitrecteur et va fermer son ouverture avec la guillotine, par la suite le ressort va repousser le diaphragme vers sa position initiale ouverte. Ceci va permettre de créer une action de va-et-vient sur la guillotine pour couper le vitrée.

### 1.4.1. Problématique

Afin d'effectuer une vitrectomie le chirurgien doit s'assurer d'enlever le maximum de vitrée en s'approchant le plus proche possible de la rétine. En aspirant le vitrée avec le vitrecteur il peut également tirer voire aspirer et découper la rétine et donc endommager des tissus sains. C'est lorsque la rétine est détachée que la procédure est la plus complexe pour le chirurgien car elle peut être plus facilement aspirée par le vitrecteur. Ces coupes accidentelles de la rétine ainsi que les déchirures dues à la traction du vitrée sur la rétine arrivent dans 7.7 à 10 % des procédures [3]. Il n'existe pas à ce jour d'étude montrant uniquement la prévalence



**Figure 19.** Schéma d'un vitrecteur pneumatique. Tiré de [6]

des coupes accidentelles. Les coupes rétiniennes sont particulièrement importantes car elles peuvent mener à l'échec de la chirurgie et à des complications. Elles sont dues au temps de réaction du chirurgien qui se situe entre 300 et 400 ms [4, 5] pour arrêter le vitrecteur en actionnant une pédale.

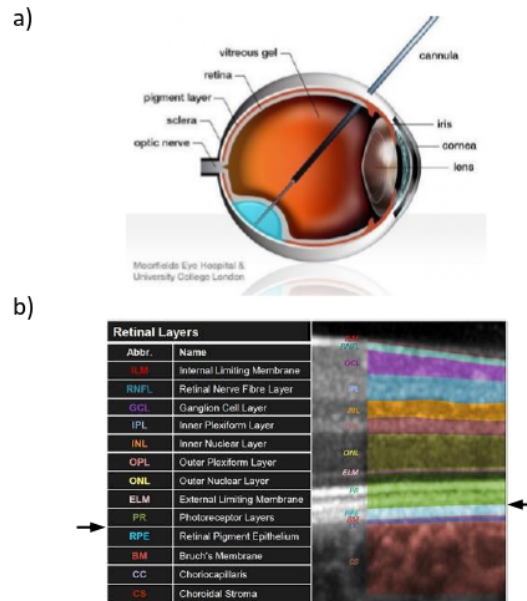
### 1.4.2. Solutions existantes

Les différents constructeurs de vitrecteur essayent de trouver des moyens pour diminuer ces effets secondaires en réduisant la traction sur la rétine. Par exemple en réduisant l'aspiration du vitrecteur il est possible de réduire la traction sur la rétine et de donner un peu plus de temps au chirurgien pour réagir. Il a aussi été démontré que d'augmenter la vitesse de coupe permet de réduire l'aspiration sur le vitrée et donc sur la rétine [7]. Enfin réduire le temps pendant lequel le vitrecteur est ouvert permet aussi de réduire la traction sur le vitrée, cette stratégie est appelée "shave mode" par les constructeurs. Enfin des vitrecteurs de nouvelle génération encore en développement utilisant des ultrasons pour liquéfier le vitrée avant de l'aspirer permettraient de réduire considérablement la traction du vitrée sur la rétine [19]. Toutes ces solutions permettent de réduire la traction du vitrée par le vitrecteur mais elles ne permettent pas de réduire le temps de réaction du chirurgien.

## 1.5. Injection sous-rétinienne

L'injection sous-rétinienne est une voie d'administration pour le traitement de maladies rétiniennes. Elle est présentée en figure 20, on peut remarquer qu'elle induit un décollement des tissus rétiniens. Le liquide injecté créant ce qui est appelé un « bleb » poussant

les tissus rétiniens. C'est plus exactement entre la couche de photorécepteur et l'épithélium pigmentaire rétinien que le liquide va créer un espace appelé l'espace sous-rétinien. L'injection sous-rétinienne est de plus en plus populaire car elle est la voie utilisée pour de nouveaux types de traitement, les thérapies géniques et cellulaires. En effet, les injections sous-rétiniennes présentent des avantages par rapport à la voie d'injection traditionnelle utilisée pour traiter les maladies rétiniennes, l'injection intravitréenne (dans l'humeur vitrée). L'injection sous-rétinienne injecte le médicament directement dans les tissus malades ce qui permet de réduire la quantité de principe actif pour un effet équivalent. Cela peut réduire les effets secondaires mais permet également une localisation du traitement qui peut le rendre plus efficace. Enfin l'espace sous-rétinien où l'injection est effectuée possède un privilège immunitaire comparé au vitrée du fait que c'est un espace anatomique clos [91,92]. Ainsi en 2017, 67% des essais de thérapie génique dans l'œil étaient faits via les injections sous-rétiniennes [2].



**Figure 20.** a) Schéma d'une injection sous-rétinienne. Tiré de Moorfields Eye Hospital & University College London b) Position de l'espace sous-rétinien dans les couches de la rétine (flèche) tiré de [19]

### 1.5.1. Problématique

L'injection sous-rétinienne doit être effectuée dans les tissus rétiniens qui ont une épaisseur de seulement 300  $\mu\text{m}$ . Si l'injection n'est pas assez profonde l'injection sera intravitréenne si elle est trop profonde elle va créer une hémorragie en touchant à la vasculature choroïdienne. Or à l'arrêt les tremblements des mains induisent des déplacements de l'ordre de 250  $\mu\text{m}$  [2]. Ainsi injecter dans l'espace sous-rétinien est à la limite des capacités humaines.



De plus si l'injection n'est pas effectuée assez profond dans les tissus rétiniens le médicament peut refluer dans l'humeur vitrée [94]. Ces difficultés rendent cette injection difficile à contrôler et à reproduire. S'ajoute à cela la difficulté pour le chirurgien d'évaluer la distance entre la canule d'injection et les tissus rétiniens avec un microscope ophtalmologique. Afin de déterminer si l'aiguille est à la bonne profondeur il injecte de la saline pour induire un détachement rétinien avant d'y injecter le principe actif. Ainsi le chirurgien va créer un décollement de la rétine plus gros que nécessaire ce qui peut induire plus de traumatismes sur les tissus rétiniens voire même une rupture de la rétine sur la fovéa qui est son point le plus faible [94]. Ces problématiques sont connues par la communauté [94] mais il n'existe pas encore d'étude quantifiant l'efficacité et les effets secondaires pour chacun des paramètres de cette procédure (profondeur d'injection, volume injecté, volume du décollement de la rétine...). Il est aussi intéressant de noter que la recherche utilise l'injection sous rétinienne sur des souris qui possèdent des rétines encore plus fines (200  $\mu\text{m}$  d'épaisseur) que celle des humains et des cristallins remplissant 2/3 du volume oculaire ce qui rend les injections très complexes et nécessitant une précision accrue.

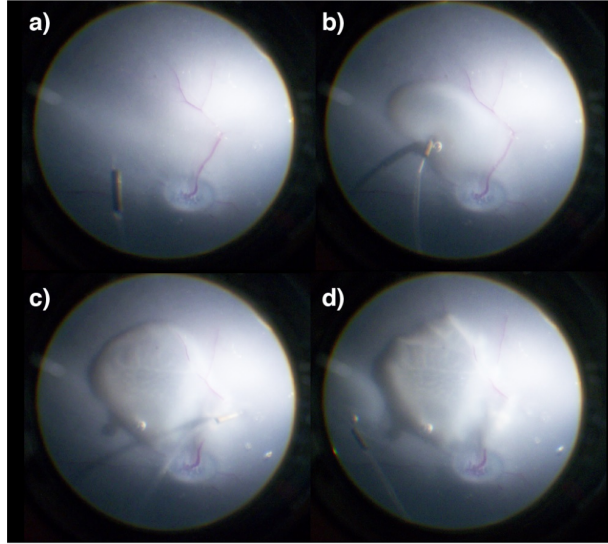
### 1.5.2. Solutions existantes

Nous avons déjà présenté une solution dans la section 1.3.2.2 utilisant une aiguille intégrant une sonde OCT avec un système réduisant les tremblements du chirurgien [86]. Cette solution aurait le potentiel de sélectionner la profondeur de l'injection dans les couches rétinienne mais elle se limite à demander au chirurgien une distance d'injection en utilisant la sonde OCT uniquement pour une mesure de distance entre la canule et la rétine.

Un autre système utilisant un guidage par champ magnétique a été développé [11]. Il utilise une canule dans laquelle un aimant est inséré pour être guidé. Une fibre optique est aussi insérée dans la canule pour permettre de visualiser sa position dans l'œil et ainsi permettre un guidage semi-automatique. La canule est flexible ce qui permet au chirurgien de précisément sélectionner la zone de l'œil où il désire effectuer l'injection sans être limité par le point d'entrée dans l'œil. On peut apprécier cette liberté dans la figure 21.

Ces deux solutions permettent d'aider le chirurgien dans la tâche complexe d'insérer l'aiguille dans la rétine du patient. Néanmoins elles ne permettent pas de garantir un contrôle sur la profondeur de l'injection qui comme nous l'avons dit est primordiale pour l'efficacité de la procédure.

Comme nous l'avons vu des solutions techniques existent pour aider les chirurgiens dans les procédures chirurgicales de vitrectomie et d'injection sous-rétinienne mais elles possèdent de nombreuses limites. Deux systèmes utilisant la technique de l'OCT pour assister les chirurgiens lors de ces deux chirurgies sont présentés dans la suite de cette thèse et permettent de



**Figure 21.** Injections sous-rétiniennes avec une canule flexible dirigée magnétiquement. Tiré de [11]

répondre à certaines limites des solutions existantes. Ces deux projets ont abouti à la publication de trois articles scientifiques qui sont retranscrits ci-dessous. Le premier article [96] a pour but de réduire le diamètre des sondes OCT pour les rendre moins invasives et permettre de les insérer dans des aiguilles utilisées cliniquement pour les injections sous-rétiniennes. Le second article présente un système OCT de guidage pour les injections sous-rétiniennes [97]. Le dernier article [98] présente une solution permettant d’arrêter automatiquement lorsque la rétine est sur le point d’être endommagée lors de la vitrectomie en utilisant une sonde OCT.

## Références

- [1] D. H. Steel and S. Charles, “Vitreotomy fluidics,” *Ophthalmologica*, vol. 226, no. SUPPL. 1, pp. 27–35, 2011.
- [2] G. J. L. Naus, M. P. Simunovic, and M. D. D. Smet, “Robot-Assisted Retinal Surgery : Overcoming Human Limitations,” 2019.
- [3] D. Guerrouad, A. and Jolly, “Automatic analysis of weariness during a micromanipulation task by SMOS,” *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society 11th Annual International Conference*, pp. 906–907, 1989.
- [4] J. P. Ehlers, J. Goshe, W. J. Dupps, P. K. Kaiser, R. P. Singh, R. Gans, J. Eisengart, and S. K. Srivastava, “Determination of Feasibility and Utility of Microscope-Integrated Optical Coherence Tomography During Ophthalmic Surgery : The DISCOVER Study RESCAN Results.,” *JAMA ophthalmology*, vol. 133, no. 10, pp. 1124–32, 2015.
- [5] T. Nakano, N. Sugita, T. Ueta, Y. Tamaki, and M. Mitsuishi, “A parallel robot to assist vitreoretinal surgery,” *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2009.

- [6] W. Wei, R. Goldman, N. Simaan, H. Fine, and S. Chang, “Design and theoretical evaluation of microsurgical manipulators for orbital manipulation and intraocular dexterity,” in *Proceedings - IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2007.
- [7] H. Meenink, *Vitreo-retinal eye surgery robot : sustainable precision*. 2011.
- [8] R. K. Daniel, “Microsurgery : Through the Looking Glass,” *New England Journal of Medicine*, 1979.
- [9] A. Saxena, “Microsurgery : A Useful and Versatile Tool in Surgical Field,” *Surgery : Current Research*, 2014.
- [10] J. M. Parel, R. Machemer, and W. Aumayr, “A new concept for vitreous surgery. 5. An automated operating microscope,” *American Journal of Ophthalmology*, 1974.
- [11] M. Satapathy, A. S. Goud, G. V. Gangadhar, and S. S. Murthy, “Vitreotomy—a pars plana approach,” *Indian Journal of Ophthalmology*, 1981.
- [12] M. Hubschmann and W. Bauersfeld, “Instrument for rapid examination of transparent microscopic preparations,” 1931.
- [13] B. Todorich, C. Shieh, P. J. Desouza, O. M. Carrasco-Zevallos, D. L. Cunefare, S. S. Stinnett, J. A. Izatt, S. Farsiu, P. Mruthyunjaya, A. N. Kuo, and C. A. Toth, “Impact of microscope-integrated OCT on ophthalmology resident performance of anterior segment surgical maneuvers in model eyes,” *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 57, no. 9, pp. OCT146–OCT153, 2016.
- [14] B. S.F., M. A.M., K. R.M., J. G.D., F. G.C.A., B. G.A., B. P.F., and H. J.L., “Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy : An actuarial analysis,” *Neurology*, 1995.
- [15] C. R. Rossi, S. Mocellin, B. Scagnet, M. Foletto, A. Vecchiato, P. Pilati, A. Tregnaghi, G. Zavagno, R. Stramare, L. Rubaltelli, C. Montesco, S. Borsato, D. Rubello, and M. Lise, “The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients,” *Journal of Surgical Oncology*, 2003.
- [16] D. Goutallier, J. M. Postel, J. Bernageau, L. Lavau, and M. C. Voisin, “Fatty muscle degeneration in cuff ruptures : Pre- and postoperative evaluation by CT scan,” in *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1994.
- [17] R. M. Comeau, A. F. Sadikot, A. Fenster, and T. M. Peters, “Intraoperative ultrasound for guidance and tissue shift correction in image-guided neurosurgery,” *Medical Physics*, 2000.
- [18] H. Neshat, D. W. Cool, K. Barker, L. Gardi, N. Kakani, and A. Fenster, “A 3D ultrasound scanning system for image guided liver interventions,” *Medical Physics*, 2013.
- [19] V. M. Tronnier, C. R. Wirtz, M. Knauth, G. Lenz, O. Pastyr, M. M. Bonsanto, F. K. Albert, R. Kuth, A. Staubert, W. Schlegel, K. Sartor, and S. Kunze, “Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery,” *Neurosurgery*, 1997.
- [20] C. Senft, A. Bink, K. Franz, H. Vatter, T. Gasser, and V. Seifert, “Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery : A randomised, controlled trial,” *The Lancet Oncology*, 2011.
- [21] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, “Optical coherence tomography,” *Science*, 1991.
- [22] A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, G. Kamp, and S. Y. El-Zaiat, “Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry,” *Optics Communications*, 1995.
- [23] G. Häusler, ““Coherence Radar” and “Spectral Radar”—New Tools for Dermatological Diagnosis,” *Journal of Biomedical Optics*, 1998.

- [24] S. R. Chinn, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source," *Optics Letters*, 1997.
- [25] M. Maria, I. Bravo Gonzalo, T. Feuchter, M. Denninger, P. M. Moselund, L. Leick, O. Bang, and A. Podoleanu, "Q-switch-pumped supercontinuum for ultra-high resolution optical coherence tomography," *Optics Letters*, 2017.
- [26] K. K. Chu, C. Unglert, T. N. Ford, D. Cui, R. W. Carruth, K. Singh, L. Liu, S. E. Birket, G. M. Solomon, S. M. Rowe, and G. J. Tearney, "In vivo imaging of airway cilia and mucus clearance with micro-optical coherence tomography," *Biomedical Optics Express*, 2016.
- [27] L. Liu, J. A. Gardecki, S. K. Nadkarni, J. D. Toussaint, Y. Yagi, B. E. Bouma, and G. J. Tearney, "Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography," *Nature Medicine*, 2011.
- [28] E. A. Swanson, J. A. Izatt, C. P. Lin, J. G. Fujimoto, J. S. Schuman, M. R. Hee, D. Huang, and C. A. Puliafito, "In vivo retinal imaging by optical coherence tomography," *Optics Letters*, 1993.
- [29] J. A. Izatt, M. R. Hee, E. A. Swanson, C. P. Lin, D. Huang, J. S. Schuman, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "Micrometer-Scale Resolution Imaging of the Anterior Eye In Vivo With Optical Coherence Tomography," *Archives of Ophthalmology*, 1994.
- [30] J. R. Wilkins, C. A. Puliafito, M. R. Hee, J. S. Duker, E. Reichel, J. G. Coker, J. S. Schuman, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, "Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography," *Ophthalmology*, 1996.
- [31] C. A. Toth, R. Birngruber, S. A. Boppart, M. R. Hee, J. G. Fujimoto, C. D. DiCarlo, E. A. Swanson, C. P. Cain, D. G. Narayan, G. D. Noojin, and W. P. Roach, "Argon laser retinal lesions evaluated in vivo by optical coherence tomography," *American Journal of Ophthalmology*, 1997.
- [32] G. Ripandelli, A. M. Coppé, S. Bonini, R. Giannini, S. Curci, E. Costi, and M. Stirpe, "Morphological evaluation of full-thickness idiopathic macular holes by optical coherence tomography," *European Journal of Ophthalmology*, 1999.
- [33] K. Mikajiri, A. A. Okada, M. Ohji, T. Morimoto, S. Sato, A. Hayashi, S. Kusaka, Y. Saito, and Y. Tano, "Analysis of vitrectomy for idiopathic macular hole by optical coherence tomography," *American Journal of Ophthalmology*, 1999.
- [34] R. P. Gallemore, J. M. Jumper, B. W. McCuen, G. J. Jaffe, E. A. Postel, and C. A. Toth, "Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography," *Retina*, 2000.
- [35] P. Massin, C. Allouch, B. Haouchine, F. Metge, M. Paques, L. Tangui, A. Erginay, and A. Gaudric, "Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery," *American Journal of Ophthalmology*, 2000.
- [36] J. P. Ehlers, J. Goshe, W. J. Dupps, P. K. Kaiser, R. P. Singh, R. Gans, J. Eisengart, and S. K. Srivastava, "Determination of feasibility and utility of microscope-integrated optical coherence tomography during ophthalmic surgery : The DISCOVER study RESCAN results," *JAMA Ophthalmology*, 2015.
- [37] C. Song, D. Y. Park, P. L. Gehlbach, S. J. Park, and J. U. Kang, "Fiber-optic OCT sensor guided "SMART" micro-forceps for microsurgery,," *Biomedical optics express*, vol. 4, no. 7, pp. 1045–50, 2013.
- [38] J. Hernan Gonzalez-Cortes, A. Olvera-Barrios, J. Emiliano Gonzalez-Cantu, and J. Mohamed-Hamsho, "Microscope-Integrated Intraoperative Optical Coherence Tomography in Retinal Surgery," in *Novel Diagnostic Methods in Ophthalmology*, 2019.

- [39] B. Povazay, K. Bizheva, A. Unterhuber, B. Hermann, H. Sattmann, A. F. Fercher, W. Drexler, A. Apolonski, W. J. Wadsworth, J. C. Knight, P. S. J. Russell, M. Vetterlein, and E. Scherzer, "Submicrometer axial resolution optical coherence tomography," *Optics Letters*, 2002.
- [40] E. A. Mehanna, G. F. Attizzani, H. Kyono, M. Hake, and H. G. Bezerra, "Assessment of coronary stent by optical coherence tomography, methodology and definitions," *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2011.
- [41] W. Drexler and J. Fujimoto, *Optical Coherence Tomography Technology and Applications Second Edition*. 2015.
- [42] G. Lan and G. Li, "Design of a k-space spectrometer for ultra-broad waveband spectral domain optical coherence tomography," *Scientific Reports*, 2017.
- [43] S. Ruiz-Lopera and R. Restrepo, "Design of a linear in wavenumber spectrometer," in *Optics InfoBase Conference Papers*, 2018.
- [44] S. Samadi, J. Dargahi, and S. Narayanswamy, "Design and optimization of a linear wavenumber spectrometer with cylindrical optics for line scanning optical coherence tomography," *Sensors*, 2021.
- [45] R. A. Leitgeb, W. Drexler, A. Unterhuber, B. Hermann, T. Bajraszewski, T. Le, A. Stingl, and A. F. Fercher, "Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography," *Optics Express*, 2004.
- [46] M. Wojtkowski, V. J. Srinivasan, T. H. Ko, J. G. Fujimoto, A. Kowalczyk, and J. S. Duker, "Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation," *Optics Express*, 2004.
- [47] S.L.Jacques, "SkinOp-tics."
- [48] Oregon Medical Laser Center, "Optical Properties Spectra."
- [49] A. F. Fercher, W. Drexler, C. K. Hitzenberger, and T. Lasser, "Optical coherence tomography - Principles and applications," *Reports on Progress in Physics*, 2003.
- [50] M. Choma, M. Sarunic, C. Yang, and J. Izatt, "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography," *Optics Express*, 2003.
- [51] Z. Yaqoob, J. Wu, and C. Yang, "Spectral domain optical coherence tomography : a better OCT imaging strategy.," 2005.
- [52] M. Hagen-Eggert, P. Koch, and G. Hüttmann, "Analysis of the signal fall-off in spectral domain optical coherence tomography systems," in *Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVI*, 2012.
- [53] M. P. Norton and D. G. Karczub, *Fundamentals of Noise and Vibration Analysis for Engineers*. 2003.
- [54] A. M. Rollins and J. A. Izatt, "Optimal interferometer designs for optical coherence tomography," *Optics Letters*, 1999.
- [55] X. Liu and J. U. Kang, "Reference optimization for a common-path optical coherence tomography probe using angle polishing," in *Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVIII*, 2014.
- [56] A. B. Vakhtin, D. J. Kane, W. R. Wood, and K. A. Peterson, "Common-path interferometer for frequency-domain optical coherence tomography," *Applied Optics*, 2003.
- [57] R. Beddows, S. W. James, and R. P. Tatam, "Improved performance interferometer designs for optical coherence tomography," in *2002 15th Optical Fiber Sensors Conference Technical Digest, OFS 2002*, 2002.

- [58] P. Casaubieilh, H. D. Ford, and R. P. Tatam, "Optical fibre Fizeau-based OCT," in *Second European Workshop on Optical Fibre Sensors*, 2004.
- [59] X. L. Xuan Liu, X. L. Xiaolu Li, D.-H. K. Do-Hyun Kim, I. I. Ilko Ilev, Jin U. Kang, and J. U. Kang, "Fiber-optic Fourier-domain common-path OCT," *Chinese Optics Letters*, 2008.
- [60] U. Sharma, J. U. Kang, and N. M. Fried, "Fizeau optical coherence tomography : Sensitivity optimization and system analysis," in *Optics InfoBase Conference Papers*, 2005.
- [61] A. R. Tumlinson, J. K. Barton, B. Povazay, H. Sattman, A. Unterhuber, R. A. Leitgeb, and W. Drexler, "Endoscope-tip interferometer for ultrahigh resolution frequency domain optical coherence tomography in mouse colon," *Optics Express*, 2006.
- [62] Sankara Nethralaya, "Retinal Detachment Sparing Fovea By Microns," 2018.
- [63] N. S. Samel and H. Mashimo, "Application of OCT in the gastrointestinal tract," 2019.
- [64] M. J. Gora, J. S. Sauk, R. W. Carruth, K. A. Gallagher, M. J. Suter, N. S. Nishioka, L. E. Kava, M. Rosenberg, B. E. Bouma, and G. J. Tearney, "Tethered capsule endomicroscopy enables less invasive imaging of gastrointestinal tract microstructure," *Nature Medicine*, 2013.
- [65] M. Mogensen, L. Thrane, T. M. Jørgensen, P. E. Andersen, and G. B. Jemec, "OCT imaging of skin cancer and other dermatological diseases," *Journal of Biophotonics*, 2009.
- [66] Michelson Diagnostics, "OCT scan images of nodular (top) and superficial (bottom) basal cell carcinomas.," 2015.
- [67] Y. Shimada, M. Yoshiyama, J. Tagami, and Y. Sumi, "Evaluation of dental caries, tooth crack, and age-related changes in tooth structure using optical coherence tomography," 2020.
- [68] E. Lankenau, D. Klinger, C. Winter, A. Malik, H. H. Müller, S. Oelckers, H.-W. Pau, T. Just, and G. Hüttmann, "Combining Optical Coherence Tomography (OCT) with an Operating Microscope," in *Advances in Medical Engineering*, 2007.
- [69] G. Geerling, M. Müller, C. Winter, H. Hoerauf, S. Oelckers, H. Laqua, and R. Birngruber, "Intraoperative 2-dimensional optical coherence tomography as a new tool for anterior segment surgery," *Archives of Ophthalmology*, 2005.
- [70] J. Probst, D. Hillmann, E. Lankenau, C. Winter, S. Oelckers, P. Koch, and G. Hüttmann, "Optical coherence tomography with online visualization of more than seven rendered volumes per second," *Journal of Biomedical Optics*, 2010.
- [71] Y. K. Tao, J. P. Ehlers, C. A. Toth, and J. A. Izatt, "Intraoperative spectral domain optical coherence tomography for vitreoretinal surgery," *Optics Letters*, 2010.
- [72] J. P. Ehlers, S. K. Srivastava, D. Feiler, A. I. Noonan, A. M. Rollins, and Y. K. Tao, "Integrative advances for OCT-guided ophthalmic surgery and intraoperative OCT : Microscope integration, surgical instrumentation, and heads-up display surgeon feedback," *PLoS ONE*, 2014.
- [73] S. Siebelmann, P. Steven, D. Hos, G. Hüttmann, E. Lankenau, B. Bachmann, and C. Cursiefen, "Advantages of microscope-integrated intraoperative online optical coherence tomography : usage in Boston keratoprosthesis type I surgery," *Journal of Biomedical Optics*, 2016.
- [74] R. Guay-Lord, X. Attendu, K. L. Lurie, L. Majeau, N. Godbout, A. K. E. Bowden, M. Strupler, and C. Boudoux, "Combined optical coherence tomography and hyperspectral imaging using a double-clad fiber coupler," *Journal of Biomedical Optics*, 2016.

- [75] F. Willomitzer and G. Häusler, “Single-shot 3D motion picture camera with a dense point cloud,” *Optics Express*, 2017.
- [76] J. P. Kolb, W. Draxinger, J. Klee, T. Pfeiffer, M. Eibl, T. Klein, W. Wieser, and R. Huber, “Live video rate volumetric OCT imaging of the retina with multi-MHz A-scan rates,” *PLoS ONE*, 2019.
- [77] T.-H. Tsai, B. Potsaid, Y. K. Tao, V. Jayaraman, J. Jiang, P. J. S. Heim, M. F. Kraus, C. Zhou, J. Hornegger, H. Mashimo, A. E. Cable, and J. G. Fujimoto, “Ultrahigh speed endoscopic optical coherence tomography using micromotor imaging catheter and VCSEL technology,” *Biomedical Optics Express*, 2013.
- [78] O. P. Kocaoglu, T. L. Turner, Z. Liu, and D. T. Miller, “Adaptive optics optical coherence tomography at 1 MHz,” *Biomedical Optics Express*, 2014.
- [79] M. I. Seider, O. M. Carrasco-Zevallos, R. Gunther, C. Viehland, B. Keller, L. Shen, P. Hahn, T. H. Mahmoud, A. Dandridge, J. A. Izatt, and C. A. Toth, “Real-Time Volumetric Imaging of Vitreoretinal Surgery with a Prototype Microscope-Integrated Swept-Source OCT Device,” *Ophthalmology Retina*, 2018.
- [80] G. T. Chong, S. Farsiu, S. F. Freedman, N. Sarin, A. F. Koreishi, J. A. Izatt, and C. A. Toth, “Abnormal foveal morphology in ocular albinism imaged with spectral-domain optical coherence tomography,” *Archives of Ophthalmology*, 2009.
- [81] A. W. Scott, S. Farsiu, L. B. Enyedi, D. K. Wallace, and C. A. Toth, “Imaging the Infant Retina with a Hand-held Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Device,” *American Journal of Ophthalmology*, 2009.
- [82] D. Wang, G. Shi, Z. Li, D. Cai, J. Yao, and T. Fan, “Design of optical coherence tomography probe using a 2-axis MEMS scanning mirror,” in *4th International Symposium on Advanced Optical Manufacturing and Testing Technologies : Design, Manufacturing, and Testing of Micro- and Nano-Optical Devices and Systems*, 2009.
- [83] Y. Pan, H. Xie, and G. K. Fedder, “Endoscopic optical coherence tomography based on a microelectromechanical mirror,” *Optics Letters*, 2001.
- [84] M. Mura, D. Iannetta, F. Nasini, F. Barca, E. Peiretti, L. Engelbrecht, M. D. De Smet, and F. Verbraak, “Use of a new intra-ocular spectral domain optical coherence tomography in vitreoretinal surgery,” *Acta Ophthalmologica*, 2016.
- [85] S. Yang, M. Balicki, T. S. Wells, R. A. Maclachlan, X. Liu, J. U. Kang, J. T. Handa, R. H. Taylor, and C. N. Riviere, “Improvement of optical coherence tomography using active handheld micromanipulator in vitreoretinal surgery,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2013.
- [86] J. Kang and G. Cheon, “Demonstration of Subretinal Injection Using Common-Path Swept Source OCT Guided Microinjector,” *Applied Sciences*, vol. 8, no. 8, p. 1287, 2018.
- [87] S. Guo, J. U. Kang, N. R. Sarfaraz, W. G. Gensheimer, and A. Krieger, “Demonstration of optical coherence tomography guided big bubble technique for deep anterior lamellar keratoplasty (Dalk),” *Sensors (Switzerland)*, 2020.
- [88] S. Shin, J. K. Bae, Y. Ahn, H. Kim, G. Choi, Y.-S. Yoo, C.-K. Joo, S. Moon, and W. Jung, “Lamellar keratoplasty using position-guided surgical needle and M-mode optical coherence tomography,” *Journal of Biomedical Optics*, 2017.

- [89] R. K. Reddy, M. Lalezary, S. J. Kim, J. A. Kammer, R. W. Kuchtey, E. F. Cherney, F. M. Recchia, K. M. Joos, A. Agarwal, and J. C. Law, “Prospective retinal and optic nerve vitrectomy evaluation (PROVE) study : Fndings at 3 months,” *Clinical Ophthalmology*, 2013.
- [90] R. Rami, “What to expect after vitrectomy surgery,” 2019.
- [91] A. J. Smith, J. W. Bainbridge, and R. R. Ali, “Gene supplementation therapy for recessive forms of inherited retinal dystrophies,” 2012.
- [92] J. W. Bainbridge, M. H. Tan, and R. R. Ali, “Gene therapy progress and prospects : The eye,” 2006.
- [93] G. A. Ochakovski, K. Ulrich Bartz-Schmidt, and M. D. Fischer, “Retinal gene therapy : Surgical vector delivery in the translation to clinical trials,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, no. APR, pp. 1–7, 2017.
- [94] K. Xue, M. Groppe, A. P. Salvetti, and R. E. MacLaren, “Technique of retinal gene therapy : Delivery of viral vector into the subretinal space,” *Eye (Basingstoke)*, vol. 31, no. 9, pp. 1308–1316, 2017.
- [95] S. Lucas, J. Bradley, S. L. Charreyron, Q. Boehler, A. N. Danun, A. Mesot, M. Becker, and B. J. Nelson, “A Magnetically Navigated Microcannula for Subretinal Injections,” 2020.
- [96] A. Abid, S. Mittal, and C. Boutopoulos, “Etching-enabled extreme miniaturization of graded-index fiber-based optical coherence tomography probes,” *Journal of Biomedical Optics*, vol. 25, no. 03, p. 1, 2019.
- [97] A. Abid, R. Duval, and C. Boutopoulos, “Development and ex-vivo validation of 36G polyimide cannulas integrating a guiding miniaturized OCT probe for robotic assisted subretinal injections,” *Biomedical Optics Express*, vol. 13, no. 2, pp. 850–861, 2022.
- [98] A. Abid, R. Duval, F. Rezende, and C. Boutopoulos, “A Smart Vitrector Equipped by a Fiber-Based OCT Sensor Mitigates Intentional Attempts at Creating Iatrogenic Retinal Breaks During Vitrectomy in Pigs,” *ranslational Vision Science Technology*, vol. 10, no. 19, 2021.



Premier article.

# Etching-enabled extreme miniaturization of graded-index fiber-based optical coherence tomography probes

par

Alexandre Abid<sup>1,2</sup>, Shiv Mittal<sup>2,3</sup> et Christos Boutopoulos<sup>1,2,4</sup>

- (<sup>1</sup>) Université de Montréal, Institut d'Ingénierie Biomédicale, Montréal, Québec, Canada
- (<sup>2</sup>) Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada
- (<sup>3</sup>) Université de Colombie Britannique, Faculté de Sciences Appliquées, Vancouver, Colombie Britannique, Canada
- (<sup>4</sup>) Université de Montréal, Département d'ophtalmologie, Montréal, Québec, Canada

Cet article a été soumis dans Journal of Biomedical Optics.

DOI :<https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.3.032006>.

Les principales contributions de Alexandre Abid à cet article sont présentées.

- Développement de la méthode de réduction du diamètre des sondes OCT en fibre optique ;
- Expérimentations ;
- Comparaison des paramètres optiques expérimentaux à la théorie de matrice ABCD ; ;

— Scan ex-vivo d’yeux de porc ;

Shiv Mittal a développé l’algorithme de matrice ABCD.

Christos Boutopoulos a proposé la solution de la protection avec une fibre coreless. Il a également aidé à la rédaction de l’article

**ABSTRACT.** We introduced and validated a method to miniaturize graded-index (GRIN) fiber-based optical coherence tomography (OCT) probes down to 70  $\mu\text{m}$  in diameter. The probes consist in an assembly of single-mode (SM), coreless (CL), and graded-index (GRIN) fibers. We opted for a probe design enabling controlled size reduction by hydrogen fluoride etching. The fabrication approach prevents nonuniform etching for both the GRIN and SM fiber components, while it requires no probe polishing postetching. We found that the miniaturized probes present insignificant loss of sensitivity ( $\sim 1$  dB) compared to their thicker (125  $\mu\text{m}$ ) counterparts. We also showed that their focusing capabilities remain tunable and highly predictable. The fabrication process is simple and can be carried out by using inexpensive telecom equipment. Both the fabrication process and the developed probes can benefit the prototyping of minimally invasive endoscopic tools.

**Keywords:** optical fiber probe; miniaturized; optical coherence tomography; chemical etching; graded-index fiber

## 2.1. Introduction

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive tomographic imaging technique based on low-coherence optical interferometry [1]. It can achieve high spatial resolution (10’s  $\mu\text{m}$  down to sub- $\mu\text{m}$ ), similar to the one attained by histology. However, OCT is limited to few mm imaging depth in tissue. To overcome this intrinsic limitation, several research groups have developed endoscope prototypes integrating OCT imaging capabilities. These devices have found applications in the ophthalmic, cardiovascular, and gastrointestinal tract systems [2, 3]. Common designs include miniaturized fiber-based OCT probes encased within medical devices such as capsules and needles [2, 4]. The performance of these systems is largely based on the ability to optimize light delivery to a tissue of interest, as well as back-scattered light collection from it. Sensitivity and resolution optimization can be attained by integrating an application-tailored microlens at the distal end of an OCT fiber probe [4–9].

A commonly used microlens design consists of an assembly of a single-mode (SM) fiber fusion-spliced to a coreless (CL) and a graded-index (GRIN) fiber [6, 9] figure 22.a). Such GRIN-based probe design can be implemented by using commercial optical fiber components and affordable fabrication tools. It enables fabrication of probes with controlled optical properties in both forward and side viewing imaging configurations [5, 6]. Even though 80- $\mu\text{m}$  SM fibers are today commercially available, the smallest commercially available GRIN

and CL fibers remain 125  $\mu\text{m}$  in diameter. This imposes a 125- $\mu\text{m}$  miniaturization limit for focusing GRIN-based OCT probes fabricated with a splicing approach.

Alternative non-GRIN-based fabrication approaches have enabled probe miniaturization below 125  $\mu\text{m}$ . Marrese et al. recently fabricated a 70- $\mu\text{m}$  probe based on an assembly of an etched SM fiber and a barium titanate microsphere [8]. By integrating a high refractive index ball lens, this probe can enable optimized performance in common path configurations. However, the fabrication process is challenging since precise positioning and fixing of a microsphere to the tip of the etched SM fiber is required. Lee et al [10]. used chemical etching to miniaturize lensless side viewing probes, composed of three different fiber components of progressively increased core diameter. These probes significantly extend the effective imaging depth compared to a SM fiber. However, this GRIN-less, nonfocusing design results to compromised lateral resolution compared to lens-based probes, while the miniaturization approach requires a challenging polishing step postetching.

Given the versatility and wide use of GRIN-based probes, the development of a simple fabrication approach facilitating extreme miniaturization without compromising the simplicity and tunability of a GRIN-based design can benefit a variety of OCT applications. For example, it can enable integration with minimally invasive medical needles. Note that although 41G needles (inner diameter : 90  $\mu\text{m}$ ) are today widely available, existing GRIN-based probes can only be encased within 30G (inner diameter : 159  $\mu\text{m}$ ) or thicker needles.

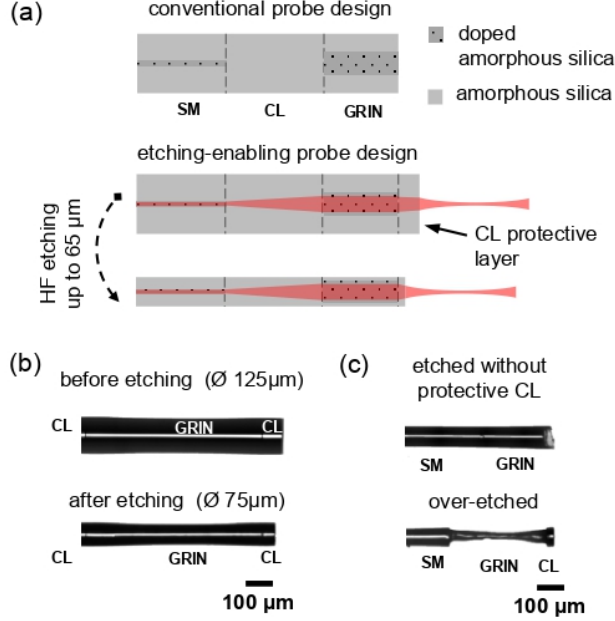
In this work, we present a simple method enabling controllable miniaturization of focusing GRIN-based OCT probes down to 70  $\mu\text{m}$  in diameter. This represents  $\sim 45\%$  size reduction compared to previously reported focusing ultrathin probes based on commercial GRIN fibers [6,9]. Size reduction was achieved without introducing complicated fabrication steps and/or using special equipment. With beam profiling and OCT measurements, we show that the fabricated miniaturized probes possess tunable optical properties, uncompromised compared to their thicker counterparts.

### 2.1.1. Experimental

We used commercially available fibers (SM : SM800-5.6-125, CL : FG125LA, GRIN : GIF625, Thorlabs) and inexpensive telecom splicing/cleaving equipment (AI-6, Signal Fire, China) for this work.

We etched the probes by immersing them in a plastic (resistant to hydrogen fluoride (HF)) container filled with 48% HF solution (HX0621, Millipore) for 15 to 18 min at room temperature. The length of the etched part of each fiber probe was 2 cm.

For the beam profiling measurements, we coupled an infrared laser (central wavelength : 840, bandwidth : 50 nm, SLD-37- HP, Superlum, Ireland) to the probes. We used a microbeam proachromatic lens (AC254-150-A, Thorlabs), and a CCD camera filter setup, composed of



**Figure 22.** (a) Schematic showing conventional and etching-enabling designs of forward imaging OCT probes. (b) Microscopy images of an OCT probe prior and after controlled etching. (c) Indicative microscopy images of noncontrolled etched probes because of the GRIN core exposure to HF. SM stands for single-mode fiber ; CL, core-less fiber ; and GRIN, graded-index fiber.

a  $32\times$  objective lens ( $NA = 0.4$ ), an (MV-GE200GM, Mindvision Technology) to acquire cross-section beam profiles in air. We employed the same setup to visualize the exiting beam profile in liquid. Exiting beam profiles in liquid were acquired perpendicular to the propagation axis. For these experiments, we immersed the probes in a cuvette filled with a water-soluble infrared dye (IR-806, Sigma-Aldrich). To attain the desired field of view, we either used a  $5\times$  ( $NA = 0.12$ ) or a  $10\times$  ( $NA = 0.25$ ) objective lens.

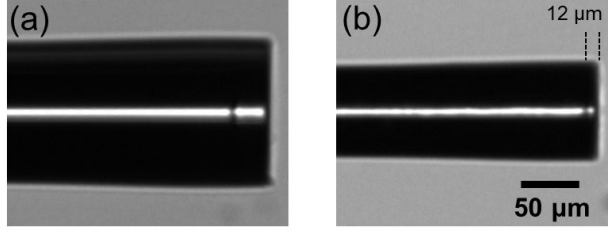
OCT measurement was carried out using a common path configuration. We used a homemade spectral-domain OCT (SD-OCT) setup, composed of the laser source described above, an optical isolator (850-nm multimode isolator, AC Photonics Inc.), a 90 :10 fiber coupler (TW850R2A2, Thorlabs), and a compact spectrometer (USB 4000, Ocean Optics). The spectrometer was equipped with an 1800 lines/mm grating (Grating #11, Ocean Optics) and a linear 3648-element ( $8\ \mu\text{m} \times 200\ \mu\text{m}$ ) CCD array (Toshiba TCD1304AP). Its optical resolution was 0.16 nm for the used fiber. We used a LabVIEW-based program to apply spectral reshaping and control the system. The sensitivity was determined to be 85 dB in a common path configuration using a nonfocusing probe. A-scans were acquired by setting the exposure time to 1000  $\mu\text{s}$  and the output power at the probe exit to 270  $\mu\text{W}$ . SNR (dB) was calculated as  $20 \times \log(I_{s-b} / \sigma_b)$ , where  $I_{s-b}$  is the background-subtracted signal and  $\sigma_b$  is the standard deviation of the background signal. Background signal was acquired with no sample present.

We used freshly enucleated porcine eyes to acquire comparative retinal B-scans. Prior to imaging, we placed the porcine eyes on a holder and removed the cornea and iris by dissecting a circular segment of the sclera. We also removed the lens but not the vitreous. The probes were immersed into the vitreous during the measurement. For both porcine eye and scotch tape imaging, we mounted the probes on a metallic post and used a motorized translation stage to scan the samples with a  $1\text{-}\mu\text{m}$  lateral scanning step. We did not apply signal averaging.

## 2.1.2. Results and Discussions

2.1.2.1. Probe Miniaturization. To achieve extreme miniaturization, we sought for a probe design allowing controllable size reduction with HF wet etching. We opted for a widely used probe configuration, an assembly of SM, CL, and GRIN fibers [5], with an addition of a short CL fiber component at the distal end figure 22.a. This key modification is crucial for controlling the postetching morphology and performance of the probes because it protects the GRIN fiber core from nonuniform etching. Prior miniaturization, the probes were  $125\ \mu\text{m}$  in diameter figure 22.b), composed of a doped amorphous silica core ( $5.6\ \mu\text{m}$  for SM and  $62.5\ \mu\text{m}$  for GRIN), and a nondoped amorphous silica cladding figure 22.a). Note that HF is capable of etching nondoped amorphous silica isotropically but etches doped amorphous silica nonuniformly and with much faster rate. Since the cladding of the SM and GRIN fibers and the entire CL fiber are made of nondoped amorphous silica, controlled size reduction of the probe diameter can be achieved by tuning the etching time figure 22.b). Note that we observed no deterioration of the protective CL layer for etching down to  $12\ \mu\text{m}$  in thickness figure 23. To illustrate the importance of the CL protective layer, we also etched probes that had no such layer (i.e., conventional design). Contrary to the etching-enabling approach, the GRIN fiber core is exposed to HF. As a result, the morphology of the etched probe’s tip becomes nonuniform and hardly predictable figure 22.c) (top probe). Note that the diameter of the GRIN fiber core determines the miniaturization limit, which is equal to  $62.5\ \mu\text{m}$  for the GIF625 fiber used in this work. figure 22.c) (bottom probe) illustrates the dramatic effect of HF overetching on the integrity of the GRIN fiber component (i.e., core deterioration). These results demonstrate that the morphology of the miniaturized probes remains unaffected compared to their thicker counterparts if (i) an etching-enabling design is employed and (ii) the miniaturization limit, imposed by the GRIN core diameter, is respected.

Note that HF etching has been shown to increase the surface roughness of the etched fiber [11]. This effect has been attributed to the deposition of the etching products on the surface of the fiber. For long etching time, especially when the core is reached, micrometric scale defects on the fiber surface can be formed [11]. With overetched probes being an exception figure 22.c), we did not observe such defects for the etching conditions used in this



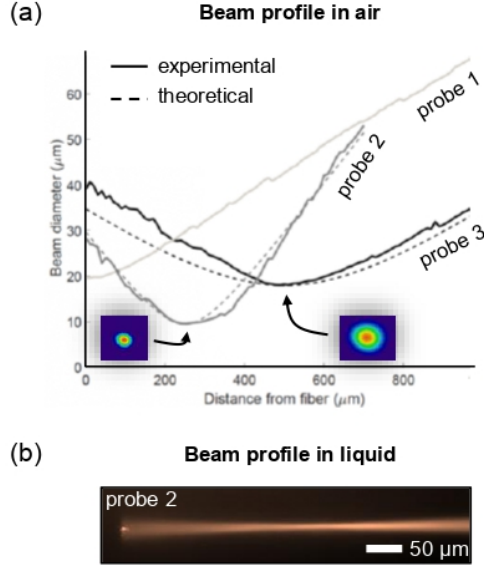
**Figure 23.** (a) Optical microscopy images of an OCT probe (a) before and (b) after etching.

study. However, in some occasions, we observed isolated defects around the splicing points. The miniaturization process has been found to be highly reproducible as the etching rate variability was negligible. Although the miniaturized probes presented increased suppleness compared to their thicker counterparts, no special handling equipment was necessary to perform the measurements presented in this article.

### 2.1.3. Probe Design and Optical Validation

We routinely fabricated miniaturized probes by varying the CL and GRIN fiber length, to evaluate experimentally whether the miniaturization process affects their lensing performance. We used previously published analytic expressions for the working distance (WD) and beam waist (BW) of the probes [12] as guide for the selection of the GRIN and CL fiber lengths. The MATLAB code used for the calculations can be found freely online and executed through Code Ocean [13]. We designed three different probes, a slightly diverging probe (probe 1; before etching :  $77 \mu\text{m}$ ,  $OD_{be1} = 125 \mu\text{m}$ ), a short WD probe (probe 2;  $CL_{be1} = 0 \mu\text{m}$ ,  $GRIN_{be1} = 271 \mu\text{m}$ , protective  $CL_{pbe1} =$  before etching :  $CL_{be2} = 272 \mu\text{m}$ ,  $GRIN_{be2} = 706 \mu\text{m}$ , protective  $CL_{pbe2} = 112 \mu\text{m}$ ,  $OD_{be2} = 125 \mu\text{m}$ ), and long WD probe (probe 3; before etching :  $CL_{be3} = 272 \mu\text{m}$ ,  $GRIN_{be3} = 678 \mu\text{m}$ , protective  $CL_{pbe3} = 88 \mu\text{m}$ ,  $OD_{be3} = 125 \mu\text{m}$ ).

We etched the probes following the protocol given at the experimental part. The etching process affected only the diameter of the probes and the length of protective CL, while the splicing points remained intact figure 22.c. and 23. We determined the axial etching rate to be  $1.406 \mu\text{m}/\text{min}$  for all fiber components forming the probe, while we calculated an etching rate of  $1.875 \mu\text{m}/\text{min}$  for the longitudinal axis of the protective CL. Figure 24 shows the beam profiling measurements for the miniaturized probes and Table 1 summarizes their predicted and experimentally measured optical properties. With paraxial Gaussian beam fitting, we measured the experimental WD in air for probe 2 and probe 3 at 250 and 500  $\mu\text{m}$ , respectively. These values are in good agreement with the theoretical ones, namely 230  $\mu\text{m}$  for probe 2 and 449  $\mu\text{m}$  for probe 3. We observed slightly astigmatic exiting beams for both probes (see insets in figure 24.a). We also observed this effect in non-etched probes due to imperfect splicing points. We obtained consistent measurements with side-viewing



**Figure 24.** Experimental exiting beam profiles for three different ultrathin probes in air. (a) The two insets show experimental beam intensity profiles at focus. (b) An indicative exiting beam profile acquired by immersing probe 2 in an infrared fluorescent dye solution.

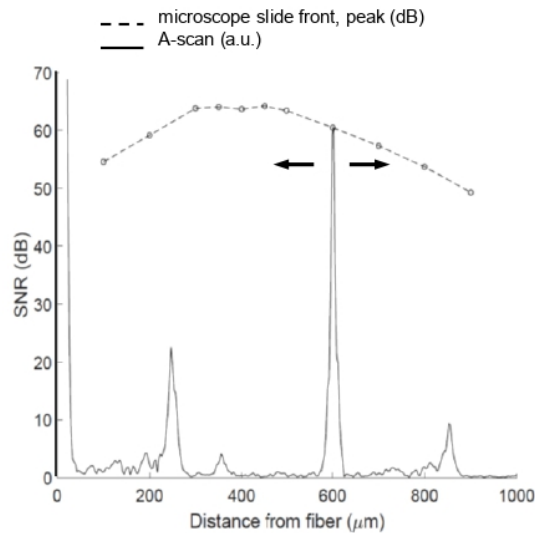
**Tableau 1.** Theoretical and experimental properties of miniaturized probes.

Probe #	Length CL/GRIN/CLp ( $\mu\text{m}$ )	Diameter OD ( $\mu\text{m}$ )	WD ( $\mu\text{m}$ ) in air/liquid		BW ( $\mu\text{m}$ ) in air OD		DF ( $\mu\text{m}$ ) in air Theory	
			Theory	Exp.	Theory	Exp.	Theory	Exp.
1	0/271/49	88	-	-	-	-	-	-
2	272/706/82	70	230/306	250/304	8.2	9.6	126	210
3	272/678/50	88	449/597	500/605	13.7	18	353	460

beam profiling in liquid figure 24.b). The WD for probe 2 and probe 3 was measured to be 304 and 605  $\mu\text{m}$ , respectively. The corresponding theoretical values were 306  $\mu\text{m}$  for probe 2 and 597  $\mu\text{m}$  for probe 3. The theoretical and experimentally validated BW and depth of field (DF) values can also be found in Table 1, where a relatively good agreement can be appreciated. Note that the differences between predicted and experimental values lie within the usual range observed for non-etched probes. We consider the imperfect splicing process as the main cause for inaccuracies. In fact, we observed slight thickening of the probes around the splicing points.

These results indicate that the miniaturization process does not alter the optical performance of the probes. In fact, the focusing ability of the probes remains predictable using analytic expressions [9, 12]. Although cladding etching does not change probes' optical performance, the shortening of the protective CL shifts their WD. Therefore, the anticipated longitudinal etching rate must be considered during the designing step to attain the desired final WD.

### 2.1.4. Comparative OCT Performance

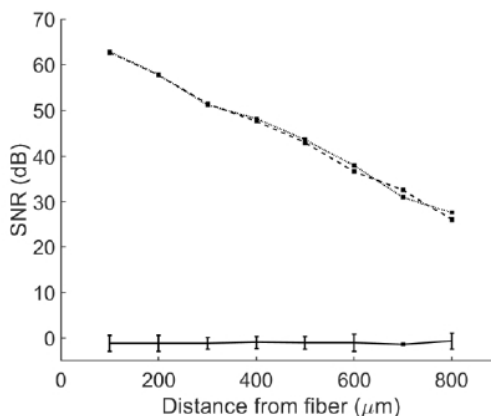


**Figure 25.** Representative A-scan (solid line) and SNR measurements (dashed line) acquired with an ultrathin focusing probe by varying its distance in respect to a glass microscope slide. The peak around 250  $\mu\text{m}$  has been identified as an artifact of our setup as it was also present without connecting the probes.

We further investigated the optical performance of the miniaturized probes by performing comparative OCT measurements. Figure 25 shows a typical A-scan of a microscope slide placed at a distance of 600  $\mu\text{m}$  in front of miniaturized probe 3. We acquired SNR measurements by varying the distance between the probe and the microscope slide from 100 to 900  $\mu\text{m}$ . We observed a maximum SNR for 400  $\mu\text{m}$  ( $\sim 64$  dB), which is consistent with the beam profile measurements obtained with the same probe figure 24.a). To evaluate whether the miniaturization process affects the sensitivity of a given probe, we compared SNR measurements prior and after etching. Note that the etching step slightly shifts the WD of a focusing probe at a distance proportional to the protective CL shortening. To avoid confusion with the interrogated effect (i.e., splicing point and/or fiber deterioration), we used probes with slightly diverging output beams for these experiments. SNR measurements demonstrated that the miniaturization process had a negligible effect (i.e.,  $\sim 1$  dB losses) on the performance of the probes (figure 26). We used a moderate sensitivity OCT system (85 dB) for these comparative measurements; the use of a high-sensitivity OCT machine ( $>100$  dB) could increase the precision in determining losses.

We also performed comparative B-scan imaging of a Scotch tape roll and tissue using the probes prior and after miniaturization. Given that intraoperative guidance of intralocular tools (e.g., subretinal injection cannulas) is a promising field of applications of miniaturized



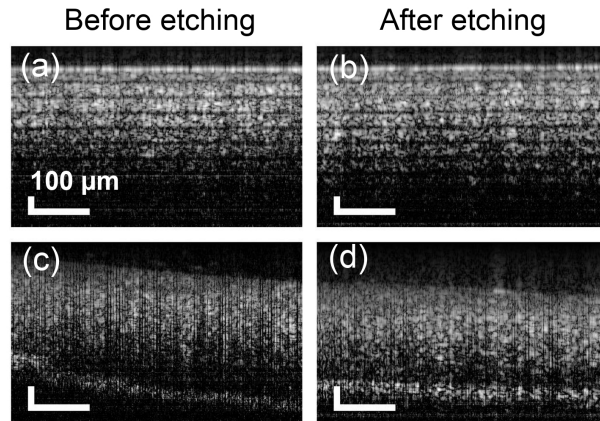


**Figure 26.** Comparison of performance for an individual probe prior (dotted line) and after etching (dashed line). The averaged difference in dB for three individual probes is also shown (solid line). The error bar indicates the standard deviation. Measurements were acquired by varying the probe distance in respect to a glass microscope slide. SNR measurements correspond to its front side (i.e., air/glass interface).

probes [14–16], we chose the porcine retina as a tissue validation sample. The probe-sample distance was kept at 300  $\mu\text{m}$  for those measurements and no averaging was applied. The reader may refer to Sec. 2 for B-scan measurements details. In accordance with the quantitative A-scan results, the acquired B-scans indicate untraceable differences in the sensitivity of the probes (figure 27). Both porcine retina B-scans reveal a hyper-reflective zone at the back of the retina that can be linked to the ellipsoid zones of cones and rods and the interdigitation zone/retinal pigment epithelium complex [17]. Nevertheless, individual layers cannot be clearly identified within the hyper-reflective zone. The use of the miniaturized probes with application-tailored OCT setups/machines as well as the use of averaging and signal processing strategies can facilitate applications demanding high imaging resolution.

### 2.1.5. Fabrication and Performance Considerations for Miniaturized Probes

Overall, the miniaturization technique presented in this work requires two additional steps compared to the well-established technique of preparing 125- $\mu\text{m}$  GRIN-based fiber probes. The first step consists in splicing and cleaving the protective CL fiber component. The second step consists of immersing the probe in an HF solution. There is a negligible cost for the materials used in these steps. However, there is a need for some additional equipment, such



**Figure 27.** Representative B-scans of a Scotch tape roll and porcine retina acquired with a forward imaging probe [(a) and (c)] before and [(b) and (d)] after etching-enabled miniaturization.

as an HF-resistant container, protective gloves and glasses, and a chemical fume hood. We estimate the total cost for a 10 cm probe to 4 USD. The additional fabrication turnaround time is  $\sim 30$  min ( $\sim 5$  min for the splicing/cleaving steps and  $\sim 25$  min for the etching step) and can be significantly reduced by etching multiple probes at once. There is virtually no fiber length limitation for the miniaturization process, assuming that both the probe and spliced SM fiber fit in the HF-resistant container. Given that ultrathin ( $< 125 \mu\text{m}$ ) fiber handling is challenging, miniaturization of the exact required length is recommended. Note that we used inexpensive ( $\sim 1100$  USD) telecom splicing/cleaving equipment in this study, which might have compromised the quality of the probes' splicing points. The use of specialized fiber processing research workstations is recommended as it can minimize sensitivity losses. Furthermore, given that we opted for a common path configuration, there was a cost in sensitivity due to relatively low reference power. Indicative probe reference power values as a percentage of the output power ranged from 0.023% (probe 1) to 0.043% (probe used in figure 27) in air and from 0.00092% (probe 1) to 0.0022% (probe used in figure 27) for probes immersed in water. The implementation of a reference arm and/or common path technique with fixed reference power [14] can further increase the sensitivity performance of the miniaturized probes.

## 2.2. Conclusion

In conclusion, we fabricated and characterized extremely miniaturized focusing GRIN-based OCT probes having approximately half the diameter of previously reported probes based on the same focusing principle (i.e., use of GRIN fiber). The developed miniaturization process is simple and controllable and does not compromise their optical performance.

Similar to their thicker counterparts, the miniaturized probes have tunable and highly predictable focusing capabilities. Due to their small size, they can be encased within 41G cannulas, the smallest devices used in clinical practice as for today for minimally invasive injections. Ophthalmic, brain, and gastrointestinal tract system endoscopic tools can be benefited by this approach as the use of miniaturized probes can significantly reduce their footprint and invasiveness.

## Disclosures

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Acknowledgments

We are grateful to the following funding sources : Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) (253123 and 265459) ; Fonds de recherche en ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM) ; Réseau de recherche en santé de la vision (Bourse de recrutement – Concours Été 2017). We thank Professor S. Costantino (UdeM/CRHMR) for lending us the spectrometer and laser used in this work and Ms. M. Marcoux (CRCHUM animal facility) for kindly providing us porcine eyes.

## Références

- [1] J. G. Fujimoto, “Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging,” vol. 21, no. 11, pp. 1361–1367, 2003.
- [2] M. J. Gora, M. J. Suter, G. J. Tearney, and X. Li, “Endoscopic optical coherence tomography : technologies and clinical applications [Invited],” *Biomedical Optics Express*, vol. 8, no. 5, p. 2405, 2017.
- [3] O. M. Carrasco-Zevallos, C. Viehland, B. Keller, M. Draelos, A. N. Kuo, C. A. Toth, and J. A. Izatt, “Review of intraoperative optical coherence tomography : technology and applications [Invited],” *Biomedical Optics Express*, vol. 8, no. 3, p. 1607, 2017.
- [4] R. A. McLaughlin, D. Lorensen, and D. D. Sampson, “Needle probes in optical coherence tomography,” *Handbook of Coherent-Domain Optical Methods*, pp. 1065–1102, 2013.
- [5] W. A. Reed, M. F. Yan and M. J. Schnitzer, “Gradient-index fiber-optic microprobes for minimally invasive in vivo low-coherence interferometry,” *Opt. Lett.*, vol. 27, no. 20, pp. 1794–1796, 2002.
- [6] D. Lorensen, X. Yang, R. W. Kirk, B. C. Quirk, R. A. McLaughlin, and D. D. Sampson, “Ultrathin side-viewing needle probe for optical coherence tomography,” *Opt. Lett.*, vol. 36, no. 19, p. 3894, 2011.
- [7] Y. Qiu, Y. Wang, K. D. Belfield, and X. Liu, “Ultrathin lensed fiber-optic probe for optical coherence tomography,” *Biomedical Optics Express*, vol. 7, no. 6, p. 2154, 2016.
- [8] M. Marrese, H. Offerhaus, E. Paardekam, and D. Iannuzzi, “70 m Diameter Optical Probe for Common-Path Optical Coherence Tomography in Air and Liquids,” *Optics Letters*, vol. 43, no. 24, p. 5929, 2018.
- [9] Y. Mao, S. Chang, S. Sherif, and C. Flueraru, “Graded-index fiber lens proposed for ultrasmall probes used in biomedical imaging,” *Applied Optics*, vol. 46, no. 23, p. 5887, 2007.

- [10] J. Lee, Y. Chae, Y.-C. Ahn, and S. Moon, "Ultra-thin and flexible endoscopy probe for optical coherence tomography based on stepwise transitional core fiber," *Biomedical Optics Express*, vol. 6, no. 5, p. 1782, 2015.
- [11] N. Zhong, Q. Liao, X. Zhu, Y. Wang, and R. Chen, "High-quality fiber fabrication in buffered hydrofluoric acid solution with ultrasonic agitation," *Applied Optics*, vol. 52, no. 7, p. 1432, 2013.
- [12] W. Jung, W. Benalcazar, A. Ahmad, U. Sharma, H. Tu, and S. A. Boppart, "Numerical analysis of gradient index lens-based optical coherence tomography imaging probes," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 15, no. 6, p. 066027, 2010.
- [13] A. Abid, S. Mittal, and C. Boutopoulos, "A tool for designing focusing OCT probes composed of single mode, coreless and GRIN fiber components," *Code Ocean*, vol. 4565876, 2019.
- [14] J. H. Han, I. K. Ilev, D. H. Kim, C. G. Song, and J. U. Kang, "Investigation of gold-coated bare fiber probe for in situ intra-vitreous coherence domain optical imaging and sensing," *Applied Physics B : Lasers and Optics*, vol. 99, no. 4, pp. 741–746, 2010.
- [15] S. Han, M. V. Sarunic, J. Wu, M. Humayun, and C. Yang, "Handheld forward-imaging needle endoscope for ophthalmic optical coherence tomography inspection.," *Journal of biomedical optics*, vol. 13, no. 2, p. 020505, 2008.
- [16] M. Mura, D. Iannetta, F. Nasini, F. Barca, E. Peiretti, L. Engelbrecht, M. D. De Smet, and F. Verbraak, "Use of a new intra-ocular spectral domain optical coherence tomography in vitreoretinal surgery," *Acta Ophthalmologica*, vol. 94, no. 3, pp. 246–252, 2016.
- [17] W. Xie, M. Zhao, S. H. Tsai, W. L. Burkes, L. B. Potts, W. Xu, H. R. Payne, T. W. Hein, L. Kuo, and R. H. Rosa, "Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina," *Experimental Eye Research*, vol. 177, no. April, pp. 181–190, 2018.

Deuxième article.

# Development and ex-vivo validation of 36G polyimide cannulas integrating a guiding miniaturized OCT probe for robotic assisted subretinal injections

par

Alexandre Abid<sup>1,2</sup>, Renaud Duval<sup>3,4</sup> et Christos Boutopoulos<sup>1,2,4</sup>

- (<sup>1</sup>) Université de Montréal, Institut d'Ingénierie Biomédicale, Montréal, Québec, Canada
- (<sup>2</sup>) Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada
- (<sup>3</sup>) Hôpital Maisonneuve Rosemont, Montréal, Québec, Canada
- (<sup>4</sup>) Université de Montréal, Département d'ophtalmologie, Montréal, Québec, Canada

Cet article a été soumis dans Biomedical Optics Express

DOI : <https://doi.org/10.1364/BOE.448471>.

Les principales contributions de Alexandre Abid à cet article sont présentées.

- Développement du système OCT ;
- Développement des sondes OCT intégrées aux canules ;

- Développement de l’algorithme de guidage des injections ;
- Expériences ex-vivo sur les yeux de cochons ;

Renaud Duval a effectué des expériences ex vivo sur des yeux de cochons et a aidé à l’amélioration du système.

Christos Boutopoulos a aidé au développement du système. Il a également aidé à la rédaction de l’article

#### ABSTRACT.

Abstract : We introduced and validated a method to encase guiding optical coherence (OCT) probes into clinically relevant 36G polyamide subretinal injection (SI) cannulas. Modified SI cannulas presented consistent flow capacity and tolerated the typical mechanical stress encountered in clinical use without significant loss of sensitivity. We also developed an approach that uses a micromanipulator, modified SI cannulas, and an intuitive graphical user interface to enable precise SI. We tested the system using ex-vivo porcine eyes and we found high SI success ratio 95.0% (95% CI : 83.1 – 99.4). We also found that 75% of the injected volume ends up at the subretinal space. Finally, we showed that this approach can be applied to transform commercial 40G SI cannulas to guided cannulas. The modified cannulas and guiding approach can enable precise and reproducible SI of novel gene and cell therapies targeting retinal diseases.

**Keywords:** subretinal injections ; smart cannula ; optical fiber probe ; bleb volume ; optical coherence tomography ; vitreoretinal surgery

## 3.1. Introduction

Subretinal injection (SI) of drugs is a challenging surgical intervention aiming to restore and/or preserve the vision of patients suffering from retinal diseases. To perform SI, a cannula is inserted under the retina, a delicate tissue layer (0.10-0.35 mm) that lines the inside of the eye. The SI drug delivery route is more efficient compared to intravitreal injection as it enables a more direct effect for therapies targeting the retina. Furthermore the subretinal space is anatomically closed with better immune privilege compared to the vitreous cavity [1]. Thus, SI is the most common route for ophthalmic gene and cell therapy. In 2017, the SI route was used in 67% of gene therapy clinical trials [2].

Nevertheless, the SI route remains at the edge of human physiological capacity. Physiological hand tremor and micro jerks are on the order of 200  $\mu\text{m}$  (i.e., comparable to the retinal layer thickness) in static position [3]. Surgeons monitor the spatial distribution of a subretinal bleb with the help of an operating microscope to access the success of a SI. However, this is quite a subjective criterion, imposing uncertainty for the effectively delivered dose. Even though this problematic is recognized [4], studies focusing on its impact on the

therapeutic outcome are yet to be performed. For non-optimal SI, reflux of the drug in the vitreous may occur [4]. Poorly executed SI can also induce damage to the retina, such as retinal detachment, vitreous hemorrhage, recurrence of submacular hemorrhage, and post-operative development of choroidal neovascularization [1]. The SI outcome is sensitive to individuals' surgical skills and learning curve [5]. The size of the cannulas used in SI plays an important role in the procedure. Throughout the years, SI are getting smaller in diameter (down to 41G) to reduce potential damage to the retina [6].

Various approaches have been proposed to improve the efficacy of SI. Robot-assisted SI injections were demonstrated in-vitro [7], with in-vivo work in rabbits [8], and clinically [11]. Those robot-assisted technologies enhance precision by removing surgeons' hand-tremor and can be combined with approaches that exploit monocular vision for guidance [10]. However, surgeons continue to rely on subjective evaluation to advance the cannula towards the targeted injection site. An approach that uses semi-automated magnetic-based was tested for guided SI in ex-vivo porcine eyes [11]. A translation limitation of this technology is the fact that it uses a bulky guiding magnetic system.

Optical coherence tomography (OCT) systems employ a technique known as low-coherence interferometry to generate tomographic images of tissue. OCT is a non-invasive technique of relatively short imaging penetration depth (a few mm) but achieves high image resolution (1–15  $\mu\text{m}$ ) [9, 12]. Recently, state-of-the-art OCT systems have enabled intraoperative OCT (iOCT) imaging via integration with surgical microscopes [11]. iOCT is used as complementary imaging modality for intraocular maneuvers [11]. However, iOCT systems are designed to guide surgeons and not to execute a maneuver requiring high precision. Thus, the SI efficacy depends on their ability to interpret real-time OCT imaging and to assess/control the SI cannula insertion depth accordingly. Presently, the availability of this technology is limited because it requires high-end equipment that has yet to become standard for operating theaters [14].

Fiber-based endoscopic OCT probes have been used as alternative visualization tools for eye surgery [14, 15]. OCT-guided SI were demonstrated with the use of handheld tool [15]. In this work, the cannula design comprised of a fiber probe attached to a 34G needle. The handheld tool compensated for hand tremors and employed distal sensing to control SI in dissected ex-vivo porcine retina. A variation of this approach uses a second fiber attached to the needle to estimate the injection angle [16]. The latter can improve the injection precision for systems that use the retinal front as reference point when setting the injection depth. Those approaches are limited by the fact that external fiber attachment increases the thickness of the SI assembly. Although applicability to clinically relevant SI cannulas should be in principle feasible, it has yet to be demonstrated.

Previous approaches to increase SI injection efficacy focus on removing surgeon's hand tremor and/or in providing real-time imaging data, which can help them assess/control the

insertion of the SI cannula towards the RPE. Yet, SI efficacy can be enhanced by assigning this fine step to a robot that “knows” the distance between the cannula and the RPE with micrometric precision. The encasement of OCT probes into clinically used and/or clinically relevant SI cannulas would represent an important advancement towards the development and clinical adoption of such systems.

In this work, we sought to address this challenge. We present an approach to encase miniaturized OCT probes into clinically relevant polyamide 36G SI cannulas. We validated the flow capacity and mechanical robustness of the developed cannulas as well as the sensitivity of the encased probes. We used a semi-automated system with a user-friendly interface to perform robotic controlled SI in ex-vivo porcine eyes. We validated the SI success rate as well as the model drug reflux using external OCT imaging. Finally, we show that our approach can be applied to commercially available metallic 40G SI cannulas.

## 3.2. Materials and Methods

### 3.2.1. Probe fabrication

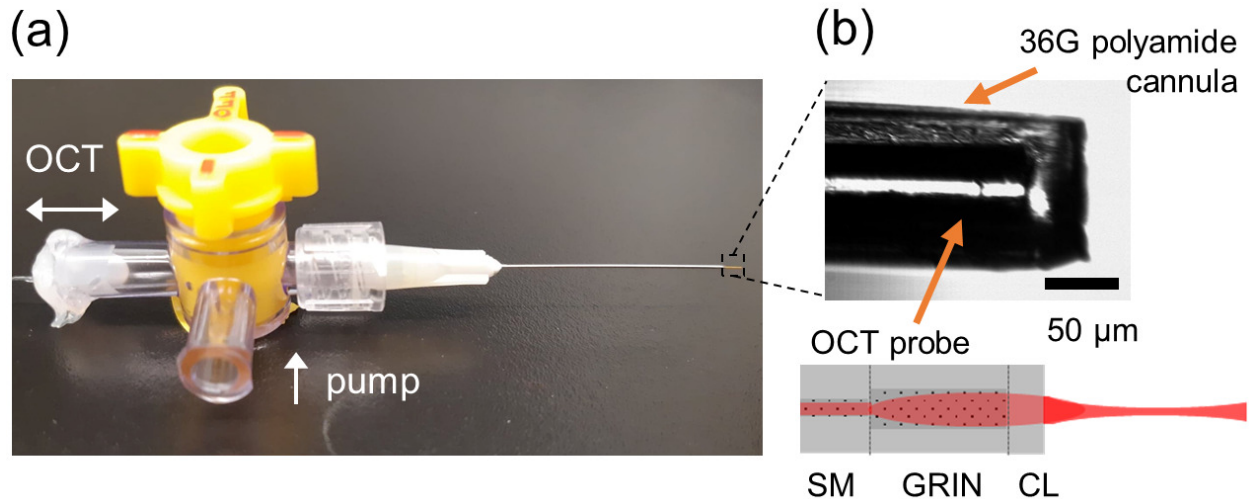
We used commercially available 125  $\mu\text{m}$  - thick fibers (Single Mode (SM) : SM800-5.6-125, Graded-Index (GRIN) : GIF625, Coreless (CL) : FG 125LA, Thorlabs, USA) and telecom splicing/cleaving equipment (AI-6, Signal Fire, China) for the fabrication of the OCT probes. The commercially available fiber components are thicker than the inner diameter ( $\sim 120 \mu\text{m}$ ) of 36G cannulas. To fabricate miniaturized fiber probes, we used a previously reported approach that allows miniaturization of GRIN-based probes down to 70  $\mu\text{m}$  using chemical etching [12]. To maximize the sensitivity in detecting the retina, we sought for a probe that focuses the exiting beam at a 200  $\mu\text{m}$  distance from its distal tip once immersed in the vitreous. We used a theoretical model [18] to design such probes and opted for a 320  $\mu\text{m}$  GRIN fiber component spliced directly to the SM fiber. Finally, a protective CL fiber was spliced to the assembly and cleaved to a length of 50  $\mu\text{m}$ . We miniaturized the probe down to 70  $\mu\text{m}$  in thickness by immersing it in hydrofluoric acid for 20 minutes.

### 3.2.2. Assembling of OCT cannulas

We used two types of SI cannulas : 1) a home-made 36G polyimide cannula (Figure 28) and 29) a commercial 40G metallic cannula (#3261, MedOne Surgical, Inc., USA) (Figure 35). To assemble the home-made SI cannula, we first inserted a 60-mm long 36G polyimide tube (95820-00, Cole-Parmer, USA) into a 25G blunt needle. We arranged the assembly in such a way that the front end of the polyimide tip would extend 2 mm from the needle shaft, whereas its back end would remain accessible from the needle hub. Once the desired alignment was achieved, we used a medical device adhesive product (AA3926-high, Loctite,



USA) to glue the two parts of the assembly. This architecture is widely used in commercial polyimide-based SI cannulas. Yet, in commercial products the back end of the polyimide tube is not accessible, thus impossible to insert the probe from the needle hub. In our home-made version, we inserted the miniaturized OCT probes through the needle hub up to the polyimide tube front end. Then, we fixed the fiber at a 4-way stopcock (UZ-30600-12, Cole-Parmer) using silicone glue (Figure 28a). For modifying commercial 40G SI metallic cannulas, we first cut their beveled tip. Then, we inserted the miniaturized OCT probe through the needle hub and fixed it at the 4-way stopcock. Note that contrary to polyimide-based SI cannulas, the design of the commercial metallic cannula permits insertion of the probe via the needle hub.



**Figure 28.** a) A SI cannula assembly composed of a four-way stopcock, a 25G needle, a 36G polyimide cannula, and an encased OCT probe. b) Closeup picture of the polyimide tubing tip. The dashed line indicates the encased probe. The schematic at the bottom shows the fiber components of the probe, i.e., SM : Single Mode fiber, GRIN : Graded-index fiber, CL : Coreless fiber.

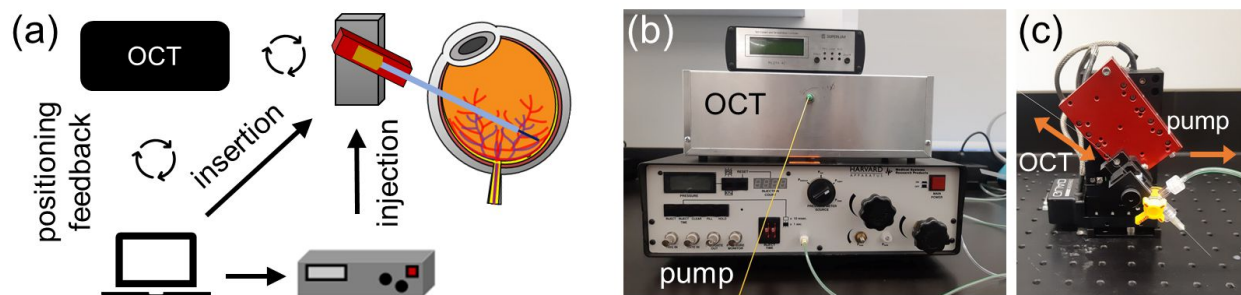
### 3.2.3. OCT and injection systems

Figure 29.a presents an overview of the system that we used for OCT-controlled SI. We mounted modified home-made 36G SI cannulas or commercial 40G SI needles to a motorized micromanipulator (QUAD, Sutter instrument, USA) using a 4-way stopcock. The latter facilitated connection to a microinjection pump (PLI-100 Pico-Injector, Harvard Apparatus, USA) and to the OCT system (Figures 28.b and 28.c). We used a homemade spectral-domain OCT (SD-OCT) system, composed of an infrared laser (central wavelength : 840, bandwidth : 50 nm, SLD-37-HP, Superlum, Ireland), an optical isolator (850 nm multimode isolator, AC Photonics Inc., USA), a 50 :50 fiber coupler (AC Photonics Inc., USA), a variable optical attenuator (VOA) (V800A, Thorlabs, USA), and a compact spectrometer (USB 4000, Ocean Optics, USA). We used a LabVIEW based program to apply spectrometer k-space

calibration, background subtraction, signal averaging as well as a digital-to-analog converter (DAC) (Labjack U3, Labjack, USA) to control the pump and VOA.

### 3.2.4. Control algorithm and user interface

We developed a guiding algorithm and graphical user interface (GUI) using LabVIEW. First, we converted the spectrogram to A-scans using a fast Fourier transform (FFT). To perform background subtraction, we inserted modified cannulas into the eyeball and registered a reference signal, which we then subtracted from subsequent A-scan readings. This approach suppressed the DC component of the signal and other system artifacts. We performed real-time averaging of 10 A-scans to increase the signal over noise ratio (SNR). We displaced the modified cannulas towards the retina either manually using the micromanipulator control knob or automatically. For the automatic approaching, users defined a target value for the modified cannula-retina distance (from 150 to 500  $\mu\text{m}$ ). They also defined an SNR threshold (from 15 to 45 dB) for associating the OCT signal to the front layer of the retina. In the automatic approach, the micromanipulator displaced the modified SI towards the retina until the SNR threshold was reached at a predetermined distance. Once the approach was completed, an M-scan of the retina was depicted on the LabVIEW GUI. Using M-scans, the users were able to identify the front and back part of the retina, i.e., the outer layer of the Inner Limiting Membrane (ILM) and the Retinal Pigment Epithelium (RPE). The M-scan of an ex-vivo pig retina can be appreciated in Figure 32, where both the ILM and RPE are clearly defined. The users selected the desired injection volume and initiated automatic injections at the desired depth by clicking directly on the M-scan.



**Figure 29.** a) Schematic overview of OCT-controlled SI system. b) Picture of the home-made OCT and injection pump. c) Picture of the 4-axis micromanipulator with an attached modified 36 SI cannula. Orange arrows indicate the connection to the pump and OCT.

### 3.2.5. Calculation of subretinal bleb volume from volumetric OCT scans

We used external OCT visualization to quantify the volume of subretinal blebs. We acquired volumetric scans of the retina before and after SI using an OQ Labscope 2.0 (Lummedica, USA) We automatically detected the front part the retina for every B-scan before and after the SI, using a home-made segmentation algorithm developed in MATLAB. The segmentation algorithm uses binarization and image processing. An indicative result of this process is shown in Figures 34.c and 34.d, where the front surface of the retina is traced with red before injection and blue after injection. We then considered the measured retinal displacement and B-scan spacing to derive the subretinal bleb volume.

## 3.3. Results

### 3.3.1. Flow capacity and optical properties of modified 36G SI cannulas.

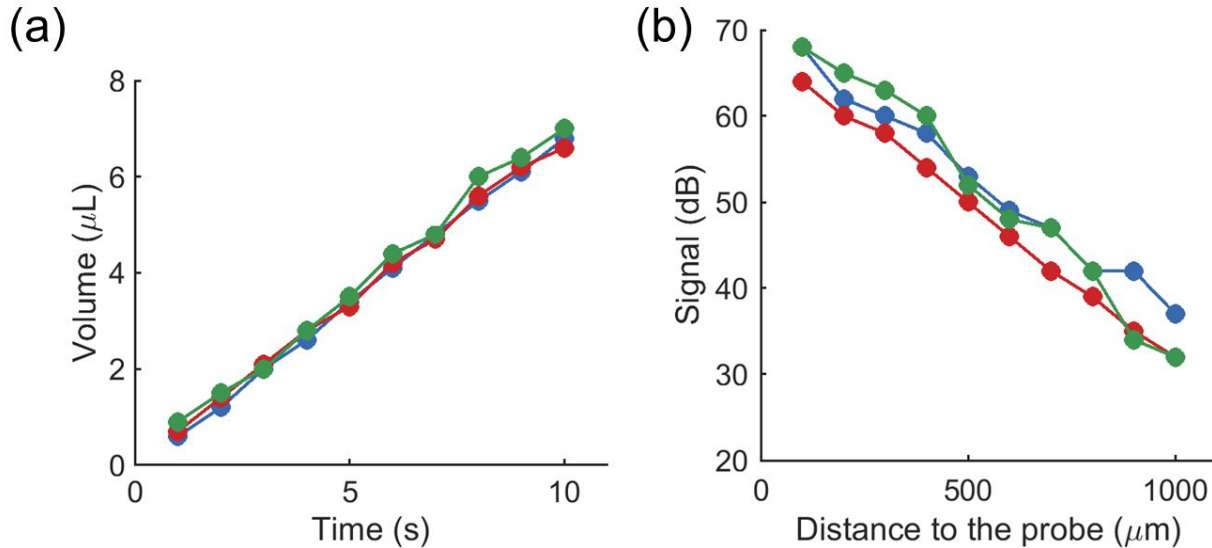
A modified cannula has a reduced lumen cross section, thus compromised flow rate compared to a non-modified cannula. Here, we sought to validate whether modified cannulas maintain sufficient flow capacity for a clinically relevant injection pressure of 5 psi. We found that the average flow rate was  $(0.68 \pm 0.02 \mu\text{L/s})$ . We also found only marginal variability of the flow rate among different probes (Figure 30). The volumetric flow rate for modified cannulas can be calculated using the Poiseuille equation for an annular section :

$$Q = \frac{\Delta p \cdot \pi}{8 \cdot \mu \cdot L} \left( R_2^4 - R_1^4 - \frac{(R_2^4 - R_1^4)^2}{\ln\left(\frac{R_2}{R_1}\right)} \right) \quad (6c)$$

Where  $\Delta p$  is the pressure difference between the two ends of the cannula,  $L$  is the length of the cannula,  $\mu$  is the dynamic viscosity,  $R_2$  is the outer radius of the annulus, and  $R_1$  is the inner radius of the annulus. Considering that the OCT probe diameter is  $70 \mu\text{m}$ , one might calculate the volumetric flow rate for a modified 36G SI cannula ( $125 \mu\text{m}$  inner diameter) to 9% of that of an unmodified 36 SI cannula. This corresponds to the volumetric flow rate of an unmodified 48G SI cannula.

Next, we sought to validate whether the OCT probes maintain their optical properties once inserted into the cannula. Using a previously reported approach [12], we acquired SNR measurements by varying the distance between modified cannulas and a microscope slide. We found that the encased probes present similar peak SNR and sensitivity roll-off compared to that reported for non-encased counterpart probes [12].

Taken together, these results indicate that modified cannulas present sufficient flow capacity and that encased probes maintain their optical properties. Moreover, the consistency

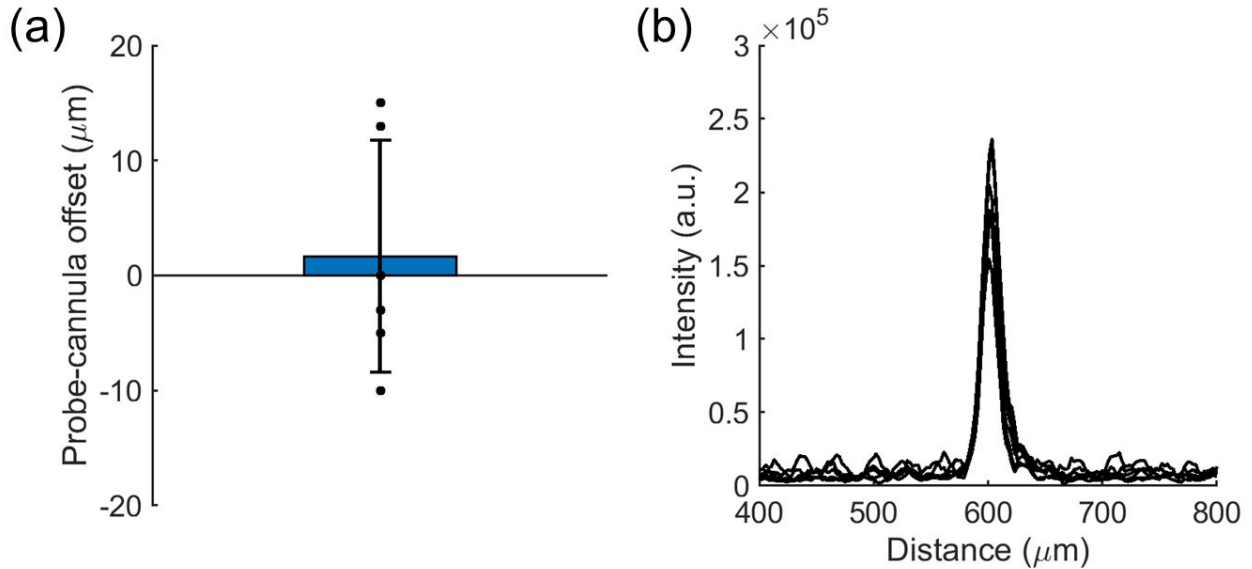


**Figure 30.** a) Inter-cannula (n=3) flow calibration measurements at 5 psi injection pressure. b) Inter-cannula (n=3) OCT signal roll-off.

in both flow capacity and SNR measurements demonstrates that the fabrication process is reliable.

### 3.3.2. Bending stress tolerance of modified 36G SI cannulas.

In a clinical practice, SI injection cannulas can be subject to mechanical stress. For example, the polyimide cannula might bend during an unsuccessful attempt to enter a trocar or by excess force application during retinal penetration. Here we sought to validate whether modified cannulas can withstand similar mechanical stress. To simulate such scenarios, we pushed modified cannulas against a rigid surface up to a bend of 45 degrees. Since the polyimide tip is semitransparent, we were able to use microscopy to measure the positioning of the probe in respect to the cannula tip end. We did not observe damage to the encased fiber probes, but a small positioning offset in respect to the cannula tip. Figure 31.a shows the positioning offset result for six bending tests performed with the same modified cannula. We found that the positioning offset lies between  $+17$  and  $-11 \mu\text{m}$ . We further tested whether the mechanical stress would compromise the sensitivity of the probes. Figure 31.b shows A-scans of an aluminum mirror placed at a distance of  $600 \mu\text{m}$  in respect to six mechanically stressed probes. We found that the peak variability is on the order of 2dB. This is most likely because of a small misalignment of the probe in respect to its initial position. Although we compensated for the positioning offset in our validation test (Figure 31.b), we did not compensate for misalignment. These results indicate that the modified 36 SI cannulas can withstand mechanical stress without significant loss in sensitivity and that the resulting positioning offset is small considering the retinal thickness.

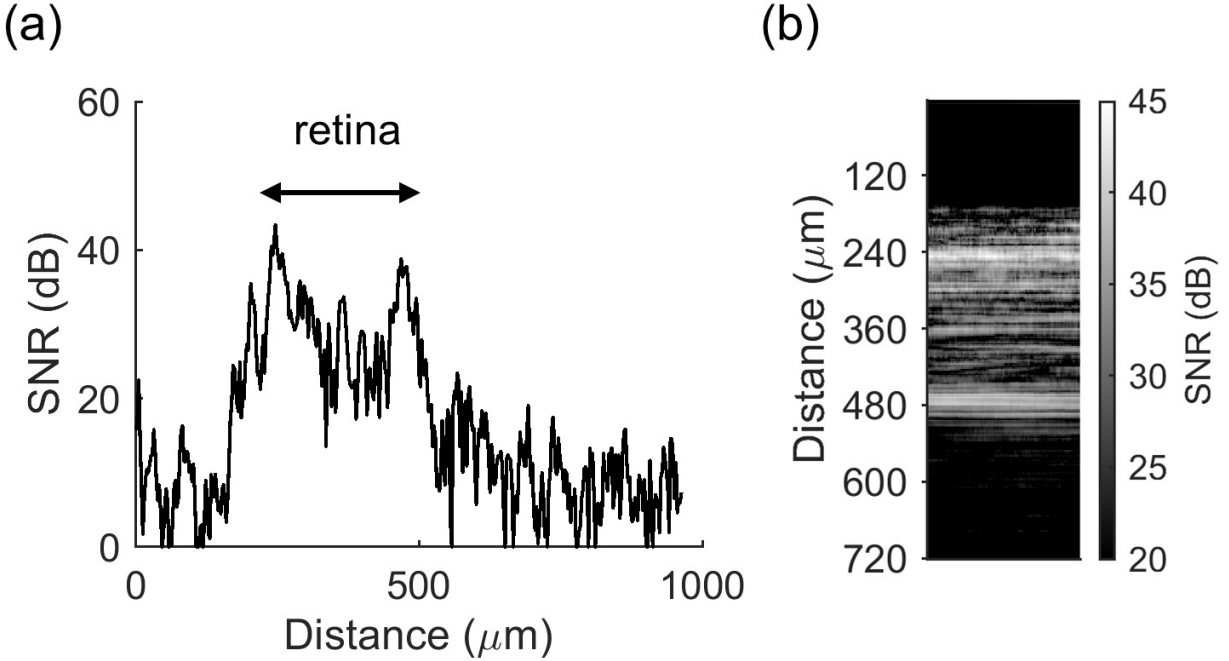


**Figure 31.** a) Positioning offset between the cannula tip and the probe tip for six independent bending tests performed on the same probe. The error bar represents standard deviation. b) A-scans of an aluminum mirror performed with a SI cannula exposed to bending stress. Each A-scan was acquired after an independent bending experiment ( $n = 6$ ).

### 3.3.3. Ex-vivo validation of modified 36G SI cannulas.

To validate the modified 36G SI cannulas, we performed a series of tests in ex-vivo porcine eyes purchased from a local butcher shop. Preliminary testing was performed without removing the vitreous. In those experiments we observed poor reproducibility in penetrating the retina. We attributed that to the presence of the hyaloid collagen membrane. Thus, we performed manual open sky removal of the vitreous for all eyes used in our core study. We used intraocular irrigating solution to fill the eye cavity. We then introduced the modified 36G SI cannulas into the eyeball, using the approach described in section 3.2.4 Figure 32 shows typical A-scan and M-scan signals acquired from ex-vivo porcine eyes, where the front and back parts of the retina can be clearly identified. In Figure 32, the retina appears thicker than average pig retina (435 vs 290  $\mu\text{m}$  [19]) because the approach angle of the needle is not perpendicular to the retina. One can derive a  $38^\circ$  angle between the needle and the retina considering the apparent retinal thickness.

Once the approach to the retina was completed, operators “clicked” the RPE layer, visually identified at the M-scan, to initiate the injection. We performed a total of 48 controlled injections in 39 eyes. We aimed for a 5  $\mu\text{L}$  PBS injection by selecting 5 psi and 7.5 seconds for the injection pressure and duration, respectively. We used external OCT (OQ Labscope 2.0, Lumedica, USA) to rank each injection. If a retinal bleb was identified the injection was ranked as successful. Figure 33 shows an overview of the injection process visualized using

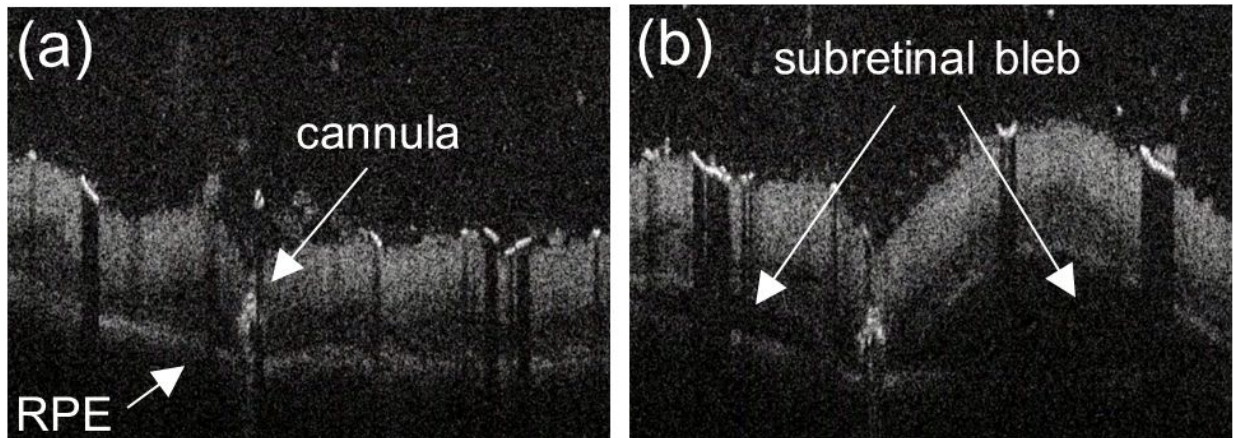


**Figure 32.** . Representative OCT signals acquired from porcine retina ex-vivo : a) A-scan and b) M-scan. Those signals were displayed via a GUI interface (see Visualizations 2 and 3), allowing the user to identify the front and back part of the retina and to select a cannula insertion target via clicking on the M-scan.

external OCT, including the positioning of the modified SI cannula inside the retina after that automatic penetration (Figure 33.a), and the formation of a retinal bleb with a characteristic shape after the injection (Figure 33.b). A representative video of an OCT-controlled injection can be found in the supplementary material ([Video S1](#)). Using external OCT for validation, we found that out of the 40 SI trials, 38 were successful, whereas 2 trials were unsuccessful, corresponding to a success rate of 95.0% (95% CI : 83.1 – 99.4).

### 3.3.4. Correlation between the subretinal bleb volume and injection volume for ex-vivo injections performed by modified 36G SI cannulas.

To further validate the accuracy of the automatic injection system, we sought to determine what fraction of the injected liquid volume ended up in the subretinal space. To do so, we quantified the subretinal bleb volume using the method described in section 3.2.5. Briefly, we compared volumetric OCT scans before and after the SI (Figure 34) and traced the displacement of the retinal front to calculate the subretinal bleb volume. To test whether this approach is sensitive to the SI process itself (i.e., retinal deformation), we inserted modified cannulas into the retina and retracted them without injecting. For three repetitions,



**Figure 33.** Validation of an OCT-controlled automatic SI using external OCT visualization (B-scans) of the injection process. a) The SI cannula can be identified inside the retina after the automatic penetration. b) Subretinal bleb formation indicating a successful SI.

**Tableau 2.** The calculated subretinal bleb volume for ten SI of 1  $\mu\text{L}$

SI (#)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Subretinal bleb volume ( $\mu\text{L}$ )	0.49	0.71	0.94	0.88	0.22	0.9	0.76	0.77	0.96	0.82

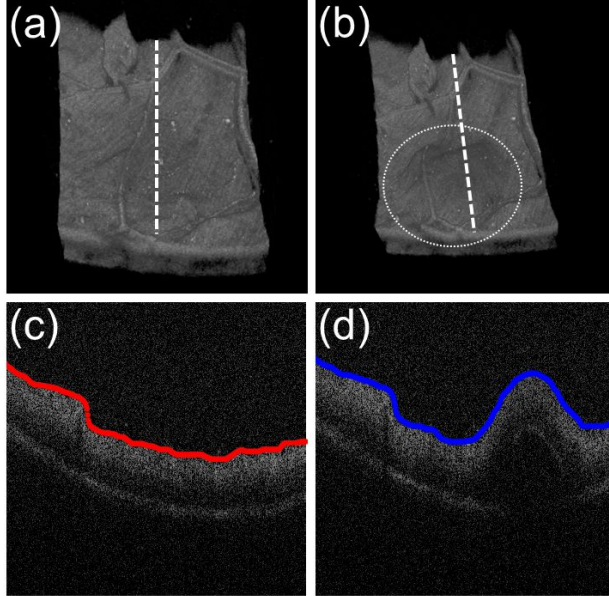
the measured bleb volume was 0.03, 0.05 and  $-0.006 \mu\text{L}$ , i.e., at least 2-orders of magnitude smaller compared to the injection volume that we used in our study.

We performed 10 injections of 1  $\mu\text{L}$  of saline in ex-vivo porcine eyes for quantifying potential liquid reflux. We used a smaller volume compared to the initial validation test to ensure that entire bleb was contained into a volumetric OCT scan. We found a mean bleb volume of  $0.75 \pm 0.23 \mu\text{L}$ , which indicates that 75 % of the injected volume ends up at the subretinal space. The outcome for the individual SI is summarized in Table 2.

### 3.3.5. Proof-of-concept ex-vivo validation of modified commercial 40G SI cannulas.

We validated further the feasibility of OCT-controlled injections using a modified commercial 40G SI metallic cannula. For those proof-of-concept experiments, we used freshly enucleated porcine eyes. Furthermore, a surgeon performed a pars plana vitrectomy before performing SI, as in clinical practice. SI were performed under an ophthalmic microscope; however, the latter was used only to validate their outcome. The surgeon injected 5  $\mu\text{L}$  of indocyanine green (to facilitate visualization), using the approach described in section 3.3.3.

Figure 35 present the outcome of two representative injections. In the first injection (Figure 35.a), the injection depth was selected 75  $\mu\text{m}$  above the RPE. Although we clearly identified the green dye under the retina, a reflux occurred at the injection site (area indicated



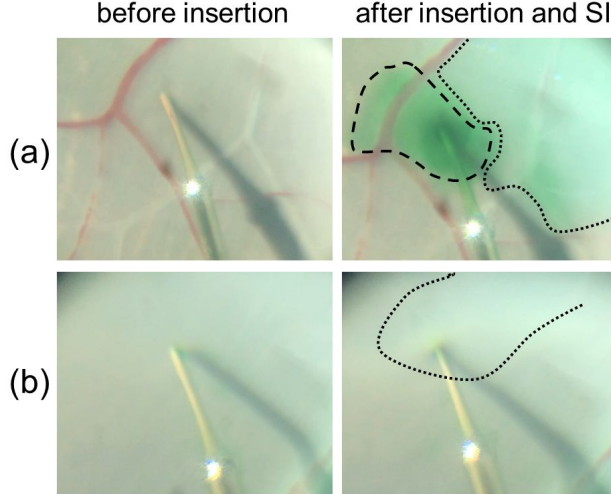
**Figure 34.** (a-b) Indicative volumetric OCT scans of an ex-vivo pig retina (a) before and (b) after a SI. The white dotted circle indicates the formed bleb, whereas the dashed line indicates the plane used to extract a representative B-scan. (c-d) Indicative B-scans (c) before and (d) after a SI. The red line shows the segmented front part of the retina before the injection, whereas the blue line shows the same after the injection.

with a dashed line in Figure 35.a). Liquid reflux is undesirable but not uncommon in SI injections [20]. In the second injection, we targeted penetration up to the RPE, and the injection was completed without reflux. The retinal detachment, which is the visual clue of a successful SI injection is hardly visible on those pictures, but it can be better appreciated in the videos provided in the Supplementary material ([Video S2](#) and [Video S3](#)). The videos present the microscope view as well as the front panel of the control program with the live feed of the OCT signal. Note that imaging with external OCT was not possible for those eyes because the focusing optics of the available OCT systems was not suitable for entire porcine eyes. Overall, proof-of-concept injections with modified commercial 40G SI cannulas showed reliable integration of the miniaturized probes and successfully completed controlled injections.

### 3.4. Discussion

For our core study we used home-made 36G flexible SI cannulas that are similar to those commonly used in the clinic, i.e., flexible 38G. In commercial 38G flexible SI cannulas, the back end of the polyimide tube is not accessible, thus it is impossible to insert the probe. To resolve this, we opted to fabricate our own 36G SI cannulas. Note that we did not fabricate 38G SI cannulas because we did not have access to commercially available 38G polyimide tubes. We showed that modified 36G polyimide SI cannulas have reproducible flow capacity,





**Figure 35.** Microscope pictures taken before and after performing OCT controlled SI in an ex-vivo porcine eye with a modified 40G cannula. a) Shallow needle cannula penetration resulted in liquid reflux b) No reflux was observed when the RPE was targeted. Black dotted lines indicate subretinal bleb formation, whereas the dashed line indicates reflux.

whereas the encased probes maintain their optical properties. The modified cannulas can withstand the typical stress encountered in a SI. However, they have compromised flow capacity (i.e., equivalent to commercial 48G SI cannulas), but this can be compensated by appropriate adjustment of the injection time. The injected drug volume in SI ranges from 100 [4] to 300 L [21] and the typical injection time is 20 seconds for a 38G SI cannula. In those SI cannulas, 38G refers to the external diameter, whereas the inner diameter is 41G. Considering the reduced flow rate at given injection pressure due to the encased probe [Eq. (1)], one can estimate that 60 seconds will be required to perform a SI using a modified 36G SI cannula. This limitation is not present in a similar approach that uses an OCT probe attached externally to 34G SI cannulas [15]. Yet this approach results in a much thicker assembly, which is a major limitation toward clinical adoption. This could be potentially mitigated by implementing probe miniaturization approaches implemented by us [12] and others [22].

Ex-vivo validation showed high SI success ratio (95%) and that the injected volume corresponds to 75% of the targeted volume. It was not possible to apply automatic RPE segmentation in detached retinas because we used an external OCT system that is not optimized for eye imaging. Therefore, we used an indirect method to measure the retinal bleb volume, i.e., monitoring of the displacement of the retinal front layer. Optimally, one may trace the RPE layer [23] to attain better accuracy in calculating the bleb volume. Note that we manually applied this quantification approach to a subset of our datasets for which manual segmentation of the RPE was feasible and found that our automatic approach overestimates the volume by 15%.

The semi-automated SI approach permits seamless injection at different injection angles without a need for angle-specific calibration. This is attained because the manipulator uses a fourth axis to move the SI cannula coaxial to the selected angle. In this work we used injection angles ranging from 35 to 55 degrees. Future studies can address if the injection angle and/or injection site affect the SI efficacy. There is virtually no limitation in performing multiple SI if the loaded drug is not generating strong OCT signal (i.e., comparable to that of the retina). In our experiments, we did perform up to 5 SI per eye using the same SI cannula without noticing any reproducibility problems. This number was limited by the volume of the preloaded model drug.

We estimate the cost of the materials (i.e., fibers and connectors) for transforming a 36G SI cannula to an OCT guided SI cannula to  $\sim 25$  USD. The components of the home-made OCT unit cost 7,800 USD. Considerable cost reduction, up to 3,500 USD, is feasible by cost-effective re-engineering of the system to downgrade components without comprising the overall performance. Altogether, these factors can favor translation of this technology to the clinic. Note that high-end iOCT cost few hundred thousand dollars. Those systems are designed to provide complementary imaging via integration with surgical microscopes [24–28] and not to execute precise SI. Moreover, in iOCT the SI cannula can obstruct the laser path and thus compromise retinal imaging at the injection site.

The developed system can have a direct impact in preclinical testing of therapies for retinal diseases as it offers a reproducible approach to deliver novel gene and cell therapies. Integration with a micromanipulator that uses a remote center of motion system would greatly improve the cannula placement inside the eye before injection. Further improvement of the guiding software can be attained by automatic real-time tracing of the retinal boundaries [9] using an M-scan. Clinical translation will require integration of this technology with platforms cleared for robotic-assisted eye surgery. Such robotic systems are already used in eye surgery applications, including remote SI [11]. Potential translation could be of particular benefit for patients suffering from late-stage RP and other degenerative diseases because they have a limited number of retinal cells that can be potentially targeted and rescued. Dose uncertainty elimination could also help to better understand why patients respond differently to the same treatment. Note that when performing SI surgeons may induce a pre-bleb with a saline solution to facilitate better access to the subretinal space. Our system could help avoid this step as it provides precise control over the injection depth. This may reduce the stress to the retinal tissue which has been reported to cause photoreceptor cell death [4].

### 3.5. Conclusion

In conclusion, we presented an approach to perform automated SI using clinically relevant 36 SI cannulas and commercial 40G SI cannulas. OCT probe miniaturization down to  $70 \mu\text{m}$

has been central in our approach. Encased into the SI cannulas, the OCT probes generated M-scans of the retina that allowed users to select the injection depth using a simple intuitive interface. Modified SI cannulas were proved mechanically robust and efficient in delivering a model drug into ex-vivo porcine eyes. Potential clinical adoption of OCT-controlled SI systems can optimize the delivery of gene and cell therapies for retinal diseases. Naturally, this will require integration of this technology with platforms cleared for robotic-assisted eye surgery.

## Acknowledgments

We thank Dr F. Rezende for providing us the vitrectomy machine used in this study and M. Marcoux (CRCHUM animal facility) for kindly providing us porcine eyes.

## Funding

The research was supported by the Fonds de recherche en ophtalmologie de l'Université de Montréal and by the The Vision Health Research Network (Quebec). CB is the recipient of a Junior I salary award from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (#253123, #265459). AA holds a doctoral scholarship from the Fonds de recherche en ophtalmologie de l'Université de Montréal.

## Data availability

Data underlying the results presented in this paper are not publicly available at this time but may be obtained from the authors upon reasonable request.

## Références

- [1] Y. Peng, L. Tang, and Y. Zhou, "Subretinal Injection : A Review on the Novel Route of Therapeutic Delivery for Vitreoretinal Diseases," *Ophthalmic Research*, vol. 58, no. 4, pp. 217–226, 2017.
- [2] G. A. Ochakovski, K. Ulrich Bartz-Schmidt, and M. D. Fischer, "Retinal gene therapy : Surgical vector delivery in the translation to clinical trials," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, no. APR, pp. 1–7, 2017.
- [3] G. J. L. Naus, M. P. Simunovic, and M. D. D. Smet, "Robot-Assisted Retinal Surgery : Overcoming Human Limitations," 2019.
- [4] K. Xue, M. Groppe, A. P. Salvetti, and R. E. MacLaren, "Technique of retinal gene therapy : Delivery of viral vector into the subretinal space," *Eye (Basingstoke)*, vol. 31, no. 9, pp. 1308–1316, 2017.
- [5] A. Balasopoulou, P. okkinos, D. Pagoulatos, P. Plotas, and Makri, "Learning curve of a trained vitreo-retinal surgeon in sub-retinal injections in a rat model : Implications for future clinical trials," *BMC Ophthalmology*, vol. 17, no. 1, p. 1, 2017.
- [6] R. R. Hartman and U. B. Kompella, "Intravitreal, subretinal, and suprachoroidal injections : Evolution of microneedles for drug delivery," *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 34, no. 1-2, pp. 141–153, 2018.

- [7] R. Ladha, T. Meenink, J. Smit, and M. D. de Smet, “Advantages of robotic assistance over a manual approach in simulated subretinal injections and its relevance for gene therapy,” *Gene Therapy*, 2021.
- [8] J. Smits, A. Gijbels, K. Willekens, B. Stanzel, and D. Reynaerts, “Robot-Assisted Subretinal Surgery : initial in-vivo animal validation,” 2019.
- [9] T. L. Edwards, K. Xue, H. C. Meenink, M. J. Beelen, G. J. Naus, M. P. Simunovic, M. Latasiewicz, A. D. Farmery, M. D. de Smet, and R. E. MacLaren, “First-in-human study of the safety and viability of intraocular robotic surgery,” *Nature Biomedical Engineering*, vol. 2, no. 9, pp. 649–656, 2018.
- [10] S. Mukherjee, S. Yang, R. A. Maclachlan, L. A. Lobes, J. N. Martel, and C. N. Riviere, “Toward monocular camera-guided retinal vein cannulation with an actively stabilized handheld robot,” in *Proceedings - IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2017.
- [11] S. Lucas, J. Bradley, S. L. Charreyron, Q. Boehler, A. N. Danun, A. Mesot, M. Becker, and B. J. Nelson, “A Magnetically Navigated Microcannula for Subretinal Injections,” 2020.
- [12] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, “Optical coherence tomography,” *Science*, 1991.
- [13] J. G. Fujimoto, “Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging,” 2003.
- [14] R. Tadayoni, “Intraoperative OCT : Would You Like Some Extra Information ?,” 2018.
- [15] J. Kang and G. Cheon, “Demonstration of Subretinal Injection Using Common-Path Swept Source OCT Guided Microinjector,” *Applied Sciences*, vol. 8, no. 8, p. 1287, 2018.
- [16] J. Im and C. Song, “Oblique injection depth correction by a two parallel OCT sensor guided handheld SMART injector,” *Biomedical Optics Express*, 2021.
- [17] A. Abid, S. Mittal, and C. Boutopoulos, “Etching-enabled extreme miniaturization of graded-index fiber-based optical coherence tomography probes,” *Journal of Biomedical Optics*, 2019.
- [18] W. Jung, W. Benalcazar, A. Ahmad, U. Sharma, H. Tu, and S. A. Boppart, “Numerical analysis of gradient index lens-based optical coherence tomography imaging probes,” *Journal of Biomedical Optics*, vol. 15, no. 6, p. 066027, 2010.
- [19] W. Xie, M. Zhao, S. H. Tsai, W. L. Burkes, L. B. Potts, W. Xu, H. R. Payne, T. W. Hein, L. Kuo, and R. H. Rosa, “Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina,” *Experimental Eye Research*, vol. 177, no. April, pp. 181–190, 2018.
- [20] P. D. Westenskow, T. Kurihara, S. Bravo, D. Feitelberg, Z. A. Sedillo, E. Aguilar, and M. Friedlander, “Performing subretinal injections in rodents to deliver retinal pigment epithelium cells in suspension,” *Journal of Visualized Experiments*, 2015.
- [21] S. Russell, J. Bennett, J. A. Wellman, D. C. Chung, Z. F. Yu, A. Tillman, J. Wittes, J. Pappas, O. Elci, S. McCague, D. Cross, K. A. Marshall, J. Walshire, T. L. Kehoe, H. Reichert, M. Davis, L. Raffini, L. A. George, F. P. Hudson, L. Dingfield, X. Zhu, J. A. Haller, E. H. Sohn, V. B. Mahajan, W. Pfeifer, M. Weckmann, C. Johnson, D. Gewaily, A. Drack, E. Stone, K. Wachtel, F. Simonelli, B. P. Leroy, J. F. Wright, K. A. High, and A. M. Maguire, “Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial,” *The Lancet*, 2017.
- [22] M. Marrese, H. Offerhaus, E. Paardekam, and D. Iannuzzi, “70  $\mu\text{m}$  diameter optical probe for common-path optical coherence tomography in air and liquids,” *Optics Letters*, 2018.

- [23] S. T. Hsu, H. Gabr, C. Viehland, K. Sleiman, H. T. Ngo, O. M. Carrasco-Zevallos, L. Vajzovic, R. P. McNabb, S. S. Stinnett, J. A. Izatt, A. N. Kuo, and C. A. Toth, "Volumetric measurement of subretinal blebs using microscope-integrated optical coherence tomography," *Translational Vision Science and Technology*, 2018.
- [24] M. Zhou, X. Hao, A. Eslami, K. A. I. Huang, C. Cai, C. P. Lohmann, N. Navab, A. Knoll, and M. A. L. I. Nasser, "6DOF Needle Pose Estimation for Robot-Assisted Vitreoretinal Surgery," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 63113–63122, 2019.
- [25] Y. Li, W. Zhang, V. P. Nguyen, R. Rosen, X. Wang, X. Xia, and Y. M. Paulus, "Real-time OCT guidance and multimodal imaging monitoring of subretinal injection induced choroidal neovascularization in rabbit eyes," *Experimental Eye Research*, vol. 186, no. July, p. 107714, 2019.
- [26] M. Sommersperger, J. Weiss, M. Ali Nasser, P. Gehlbach, I. Iordachita, and N. Navab, "Real-time tool to layer distance estimation for robotic subretinal injection using intraoperative 4D OCT," *Biomedical Optics Express*, vol. 12, no. 2, p. 1085, 2021.
- [27] M. Zhou, K. Huang, A. Eslami, H. Roodaki, D. Zapp, M. Maier, C. P. Lohmann, A. Knoll, and M. A. Nasser, "Precision Needle Tip Localization Using Optical Coherence Tomography Images for Subretinal Injection," in *Proceedings - IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2018.
- [28] M. Zhou, X. Wang, J. Weiss, A. Eslami, M. Maier, C. P. Lohmann, N. Navab, A. Knoll, and M. A. Nasser, "Needle Localization for Robot-assisted Subretinal Injection based on Deep Learning," *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, pp. 8727–8732, 2019.
- [29] S. Lee and J. U. Kang, "CNN-based CP-OCT sensor integrated with a subretinal injector for retinal boundary tracking and injection guidance," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 26, no. 06, pp. 1–14, 2021.



Troisième article.

# A smart vitrector equipped by a fiber-based OCT sensor mitigates intentional attempts at creating iatrogenic retinal breaks during vitrectomy in pigs

par

Alexandre Abid<sup>1,2</sup>, Renaud Duval<sup>3,4</sup>, Flavio Rezende<sup>3,4</sup> et Christos Boutopoulos<sup>1,2,4</sup>

(<sup>1</sup>) Université de Montréal, Institut d'Ingénierie Biomédicale, Montréal, Québec, Canada

(<sup>2</sup>) Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada

(<sup>3</sup>) Hôpital Maisonneuve Rosemont, Montréal, Québec, Canada

(<sup>4</sup>) Université de Montréal, Département d'ophtalmologie, Montréal, Québec, Canada

Cet article a été soumis dans *Translational vision science and technology*

DOI :<https://doi.org/10.1167/tvst.10.13.19>.

Les principales contributions de Alexandre Abid à cet article sont présentées.

- Développement du système OCT ;
- Développement des smart vitrificateurs ;

— Développement de l’algorithme de détection de la rétine ;

Renaud Duval et Flavio Rezende ont effectué les expériences ex-vivo et in-vivo et ont aidé à l’amélioration du système.

Christos Boutopoulos a aidé au développement du système. Il a également aidé à la rédaction de l’article.

Christos Boutopoulos et Renaud Duval sont à l’origine de l’idée de prévention de morsures rétinienne accidentelles en utilisant une sonde OCT.

#### ABSTRACT.

**PURPOSE.** The occurrence of iatrogenic retinal breaks (RB) in pars plana vitrectomy (PPV) is a complication that compromises the overall efficacy of the surgery. A subset of iatrogenic RB occurs when the retina (rather than the vitreous gel) is cut accidentally by the vitrector. We developed a smart vitrector that can detect in real-time potential iatrogenic RB and activate promptly a PPV machine response to prevent them.

**METHODS.** We fabricated the smart vitrectors by attaching a miniaturized fiber-based OCT sensor on commercial vitrectors (25G). The system’s response time to an iatrogenic RB onset was measured and compared to the literature reported physiologically limited response time of the average surgeon. Two surgeons validated its ability to prevent simulated iatrogenic RB by performing PPV in pigs. Note that the system is meant to control the PPV machine and requires no visual or audio signal interpretation by the surgeons.

**RESULTS.** We found that the response time of the system ( $28.9 \pm 6.5$  ms) is 11-times shorter compared to the literature reported physiologically limited reaction time of the average surgeon ( $P < 0.0001$ ). Ex-vivo validation (porcine eyes) showed that the system prevents 78.95% (15/19) (95% confidence interval CI : 54.43 – 93.95) of intentional attempts at creating RB, whereas in-vivo validation showed that the system, prevents 55.68% (30/54) (95% CI : 41.40 – 69.08), and prevents or mitigates 70.37% (38/54) (95% CI : 56.39 – 82.02) of such attempts. A subset of failures was classified as “early stop” (i.e., false positive), having a prevalence of 5.26% (1 /19) in ex-vivo tests and 24.07% (13/54) in in-vivo tests.

**CONCLUSIONS.** Our results indicate the smart vitrector can prevent iatrogenic RB by providing seamless intraoperative feedback to the PPV machine. Importantly, the use of the smart vitrector requires no modifications of the established PPV procedure. It can mitigate a significant proportion of iatrogenic RB and thus improve the overall efficacy of the surgery.

**TRANSLATIONAL RELEVANCE.** Potential clinical adoption of the smart vitrector can reduce the incidence of iatrogenic RB in PPV and thus increase the therapeutic outcome of the surgery.

**Keywords:** vitrectomy ; smart vitrector ; optical fiber probe ; iatrogenic retinal injury ; optical coherence tomography ; vitreoretinal surgery

## 4.1. Introduction

Pars plana vitrectomy (PPV) is a frequent ocular surgery involving removal of the vitreous gel from the eye and repair of the retina [1]. By allowing controlled access to the posterior



segment of the eye, pars plana vitrectomy has dramatically changed the management of diseases of the retina. In PPV, surgeons manipulate surgical instruments inside the vitreous cavity, in close proximity to the retinal layer thereby risking its injury [2,3]. A recent meta-analysis of surgical complications of primary rhegmatogenous retinal detachment (RRD) has reported rates of iatrogenic retinal breaks (RB) ranging from 7.7% to 10% of surgeries [3]. Those RB are particularly important because they may lead to failure of the surgery if not recognized and appropriately dealt with.

The vitrector or “cutter” is the central intraocular tool in PPV, integrating the functions of vitreous gel cutting and aspiration. Surgeons control the positioning of the vitrector inside the eye with their dominant hand and use a foot pedal to activate/deactivate its cutting and aspiration function. A crucial step during PPV for retinal detachment is the “shaving” of the vitreous base. During this manoeuvre, the vitrector is brought in very close proximity to the retina while simultaneously aspirating and cutting the vitreous. The closer the vitreous base is shaved to the retina, the more effective the surgery is, with the caveat of a higher risk of iatrogenic injury to the retina.

A subset of iatrogenic RB occurs when retina is inadvertently aspirated and cut by the vitrector before the surgeon has time to stop the action of the vitrector by releasing the controlling foot pedal. Surgeons’ reaction time to such events is limited for physiological and anatomical reasons within the range of 300 ms to 400 ms [4,5]. Given that the usual cutting speed for retina shaving ranges from 5000 up to 16000 cuts per minute [6], the guillotine of the vitrector can move and “cut” at least 33 to 106 times before de-activation, resulting in retinal damage. The exact prevalence of this potentially avoidable cause of iatrogenic RB remains unknown.

Existing approaches to mitigate iatrogenic retinal breaks mainly rely on selecting operating settings that reduce vitreoretinal traction. These include reducing the vacuum as well as increasing the cutting speed [7]. The selection of low duty cycle (i.e., cutter on/cutter off time) is also used to reduce vitreoretinal traction [5] and thus to mitigate iatrogenic RB. This approach, known as “shave mode”, is enabled by dual pneumatic control of the guillotine movement. Although effective in reducing vitreoretinal traction, these approaches are ultimately limited by the reaction time of the surgeons. Presently, none of the available mitigation technologies focuses on eliminating surgeons’ reaction time.

Optical coherence tomography (OCT) systems employ a technique known as low-coherence interferometry to generate tomographic images of tissue [9]. Fiber-based endoscopic OCT probes have been used as complementary visualization tools for eye surgery [10,11]. Moreover, fiber-based OCT probes attached to surgical instrumentation can provide real-time positioning feedback as well as tremor compensation capabilities. Previous implementations of “smart” OCT-enabled ophthalmic systems include tremor cancellation micro-injectors [10] and micro-forceps [11].

Here we demonstrate a semi-automated type of PPV based on a smart vitrector, where the most timing-sensitive manipulation towards preventing iatrogenic RB (i.e., “cutter” and aspiration de-activation via pedal release) is assigned to a fast risk-detection algorithm. To implement the smart vitrector, we used an OCT-based miniaturized intraocular fiber sensor, attached to a commercial vitrector, to detect in real-time potential iatrogenic RB and activate promptly a PPV machine response to prevent them. The smart vitrector does not require the surgeon to interpret intraoperatively a visual, audio, or other type of software-generated signal. We present a complete description of the system, including the optical sensor fabrication process, the smart vitrector assembling and the decision-making algorithm. Furthermore, we report system response time measurements as well as pig model validation results ex-vivo and in-vivo.

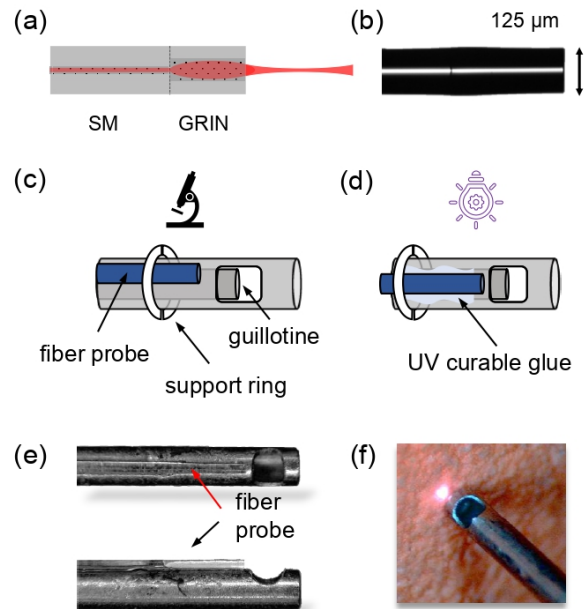
## 4.2. Methods

### 4.2.1. OCT probe design and fabrication

We used commercially available fibers (SM : SM800-5.6-125, GRIN : GIF625, Thorlabs, Newton, NJ, USA) and telecom splicing/cleaving equipment (AI-6, Signal Fire, Chengdu, China) for the fabrication of the OCT probes<sup>14</sup>. The thickness of the probes was 125  $\mu\text{m}$ . We sought for a probe that focuses the exiting beam at 260  $\mu\text{m}$  from its distal tip once immersed in the vitreous. Given the size of the vitrectors’ orifice, such an approach provides maximum detection sensitivity right above its central part. We used a theoretical model [12] to design such probes, and opted for a 320  $\mu\text{m}$  GRIN fiber component to attain the desired focusing. Each probe was spliced to a 2-meter long SM fiber FC/APC patch cable. A schematic representation and an optical microscopy image of a typical probe can be found in Figure 36 (a-b).

### 4.2.2. Smart vitrector assembly

Precise attachment and alignment of the OCT probe on the vitrector is crucial to efficiently detect the movement of the retina towards the cutter. After a series of pilot tests, we opted for the assembly shown in Figure 1 (c-f), where the probe distal tip points in front of the vitrector’s orifice. Note that a 100  $\mu\text{m}$  to 200  $\mu\text{m}$  distance was kept between probe distal tip and the closest end of the vitrector’s orifice. Such a design all allows for direct sensing of a mobile retina heading towards the guillotine. The assembling protocol consisted in two steps (Figure 36 (c-d)). First, we mounted 25-gauge vitrectors (MidLabs, San Leandro, CA, USA) and fiber probes on separate translation stages and aligned them under a microscope (Figure 1c). We used home-made plastic rings (i.e., pieces of pipette tips) to facilitate the alignment process. Second, once the desired alignment was achieved, we applied a medical



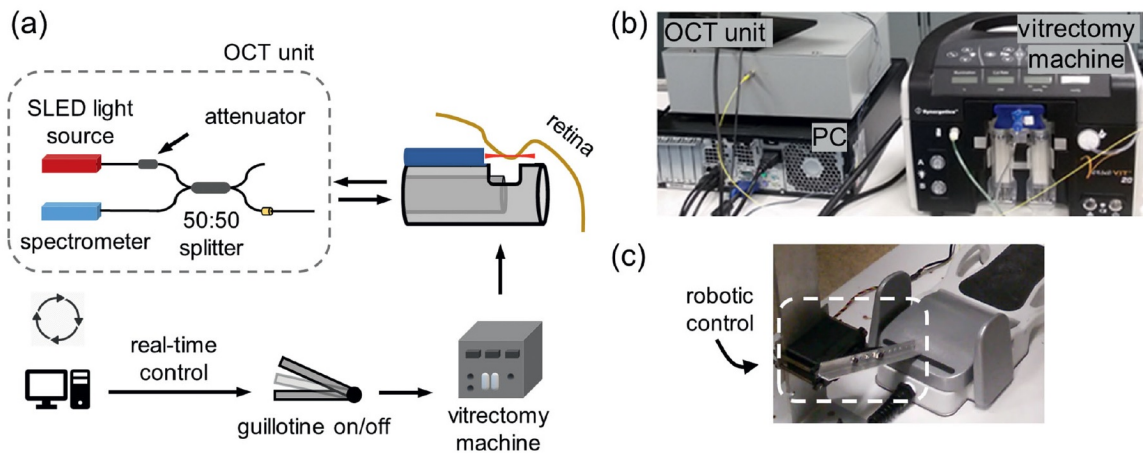
**Figure 36.** Schematics and photographs of the fiber probe/vitrector assembly. (a) Schematic drawing and (b) optical microscopy image of a  $125\ \mu\text{m}$  - thick probe composed of a SM and a GRIN fiber. Schematic drawings demonstrating the assembling steps of (c) alignment and (d) gluing. (e) Top and side view of the fiber probe/vitrector assembly and (f) the trace of the exiting beam on a near-infrared card.

device adhesive product (AA3922, Loctite, Henkel Corporation, Westlake, OH, USA) along the fiber probe/vitrector interface and cured with a UV light (Figure 36d). Care was taken not to cover the tip of the probe with glue. Figure 36e shows top-view and side-view optical microscopy images of a typical vitrector/fiber probe assembly, whereas the trace of the near-infrared (NIR) exiting laser beam on a card detector is shown in Figure 36f. The thickness of the modified vitrectors ranged from 0.65 mm to 0.7 mm, depending on the thickness of the glue layer, which varied from 0.025 mm to 0.075 mm.

### 4.2.3. OCT system

For the ex-vivo experiments we used a home-made spectral-domain OCT (SD-OCT) setup, operating at 840 nm central wavelength and providing A-scans at 100Hz. A detailed description of the system can be found in our previous work [12]. For the in-vivo experiments we used an upgraded home-made SD-OCT system providing A-scans at 500Hz (Figures 37a and 37b). The use of a compact laser source in combination with a faster spectrometer was the key upgrades of the in-vivo system. The system uses a SLED light source (central wavelength : 880 nm ; bandwidth : 70 nm, EXS210088-02, Exalos, Schlieren, Switzerland) powered by

a compact diver board (EBD 5020 ; Exalos), a spectrometer (AvaSpec-ULS4096CL-EVO, Avantes, Apeldoorn, the Netherlands), a 50 :50 fiber coupler (AC Photonics Inc, Santa Clara, CA, USA) and a variable optical attenuator (V800A ; Thorlabs, USA) (Figure 37a). We used a LabVIEW-based program to control the system. We applied the following signal processing steps to acquire A-scans : (a) evenly spaced wavelength data were converted into evenly k-spaced data with linear interpolation ; (b) the raw interferogram was filtered with a high-pass filter to remove the DC component and then with a low-pass filter to remove the high-frequency noise ; (c) fast Fourier transform was then applied to the filtered interferogram to acquire A-scans of the sample. We interrogated the presence of the retina in front of the vitrector’s orifice by real-time processing of A-scans. Both ex-vivo and in-vivo OCT systems were used in a common path configuration, where the reference signal originates from the partial reflection of the light at the probe-vitreous interface. The selection of a common path configuration provides key advantages for our setting. First, the absence of a reference arm keeps the OCT setup simple and compact. Second, probe/vitrector assemblies of arbitrary length can be easily interchanged without necessitating changes of the OCT system (i.e., reference arm adjustment).



**Figure 37.** The smart vitrectomy system (a) Schematic representation of the OCT unit and overview of the injury prevention mechanism. Images of the experimental setup, including (b) the OCT unit, the personal computer (PC), the vitrectomy machine and (c) the robotic mechanism (i.e., servo motor and metallic beam) used to control the pedal.

#### 4.2.4. Retinal detection algorithm and injury prevention system

During a conventional vitrectomy, surgeons control the cutting function of the vitrector by a foot pedal connected to a vitrectomy machine. In our work, we assigned this task to a simple robotic arm (Figure 37c), controlled by a retinal detection algorithm via a microcontroller (Arduino Pro Mini 328 ; SparkFun Electronics, Niwot, CO, USA). The robotic arm consisted

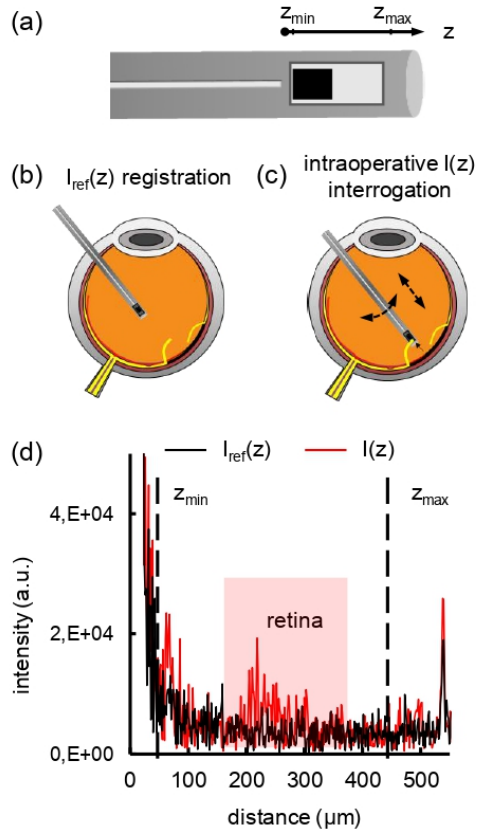
of a 10 cm metallic beam attached to a servo motor (HS-755HB, Hitec RCD, San Diego, CA, USA). The launch of the pedal initiates the cutting function of the vitrector (i.e., guillotine movement). During PPV surgery and upon detection of a dangerous situation (e.g., the retina is sucked into the cutter), the foot pedal must be quickly released to prevent a retinal injury. We programmed the robotic arm to release the pedal once the OCT system would detect the presence of retina in front of the vitrectors' orifice. The detection algorithm was based on the following steps : (a) An interrogating window was selected,  $z_{min}$  to  $z_{max}$ , corresponding to the length of the orifice ( $400 \mu\text{m}$ ) (Figure 38a). The  $z_{min}$  varied from  $100 \mu\text{m}$  to  $200 \mu\text{m}$  according to the positioning offset of each attached probe in respect to the orifice.  $z_{max}$  was set to  $z_{min} + 400 \mu\text{m}$ . (b) The vitrector was positioned far from the retina (distance  $z > 5 \text{ mm}$ ) to acquire and store a reference A-scan,  $I_{ref}(z)$  (Figure 38b). (c) We compared  $I_{ref}(z)$ , with intraoperative A-scans (Figure 38c),  $I(z)$ , in real time (i.e., 100 Hz or 5 00 Hz depending on the OCT unit). (d) When at least 2% of the wavenumbers within the interrogated window met the condition  $I(z) > S \times I_{ref}(z)$ , where  $S$  was a user defined parameter, de-activation of the pedal was triggered. Such a programming approach enabled us to interrogate the presence of retina covering at least any 2% of the vitrector's orifice length. Figure 38d shows typical A-scans collected during vitrectomy on a pig, where  $I_{ref}(z)$  and  $I(z)$  can be appreciated. In this example,  $I(z)$  corresponds to a PPV maneuver in which a detached retina moved towards the orifice and triggered the de-activation of the pedal.

#### 4.2.5. Measurement of system's response time

To acquire the system's response time, we used the setup shown in Figure 39a and the following steps : (a) a triggering A-scan was generated via passing the probe-exiting beam through a cover slip (to generate a triggering event similar to retina detection), (b) the onset of the triggering event was captured with the help of a mechanical shutter and a photodiode, (c) the corresponding onsets of the digital-to-analog converter (DAC) (Labjack U3; Labjack, Lakewood, CO, USA) response (i.e., intermediate) and the robotic arm/pedal response (i.e., overall) were recorded. A representative simultaneous recording of the intermediate and overall response time is shown in Figure 39b. We performed 20 recordings to calculate the average response time and its standard deviation.

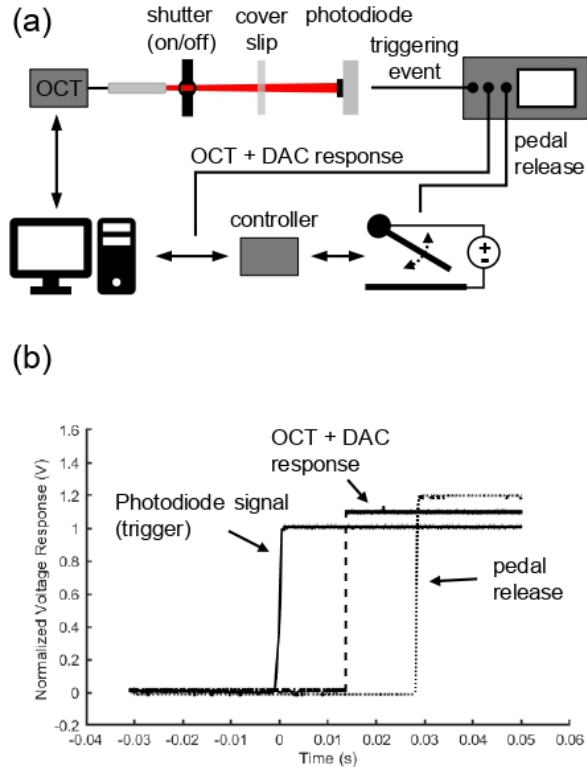
#### 4.2.6. PPV on porcine cadaver eyes

Freshly enucleated porcine eyes were placed on an eye holder. In a preliminary series of experiments, we observed poor imaging of the retina because of partial cornea opacity. Therefore, we opted for removing the anterior segment to improve imaging. Vitrectomy maneuvers were performed using a VersaVIT 2.0 machine (Synergetics USA, O'Fallon, MO, USA) and modified 25-gauge vitrectors (Synergetics procedure pack, 70025S; Synergetics



**Figure 38.** Overview of the intraoperative retinal detection. (a) Schematic drawing showing the vitrector fiber assembly and the interrogation window. Schematic drawings showing (b) the process of registering a reference A-scan and (c) the intraoperative interrogation of the retinal presence in-front of the vitrector’s orifice. (d) Indicative A-scans acquired during vitrectomy on a pig with (red) or without (black) the presence of the retina in front of the vitrector’s orifice.

USA). The surgeon operated using the modified vitrector with or without activating the smart vitrector system. One surgeon (surgeon 1) performed 19 aggressive approaches with an intention to injure (“bite”) the retina with the system “On”. The surgeon operated close to both attached retina and detached/torn retina and evaluated the outcome of each approach. Three approaches were performed with the system “Off.” We used three evaluation scores : (i) retinal injury prevention (i.e., on-time de-activation of the cutter just before cutting the retina), (ii) retinal injury (i.e., no cutter de-activation at all, “retinal bite”), and (iii) early stop (i.e., de-activation of the “cutter” far from the retina – false positive). We filmed all approaches and used the videos to confirm the evaluation of the surgeon.



**Figure 39.** Overview of the intraoperative retinal detection. (a) Schematic drawing showing the vitrector fiber assembly and the interrogation window. Schematic drawings showing (b) the process of registering a reference A-scan and (c) the intraoperative interrogation of the retinal presence in-front of the vitrector’s orifice. (d) Indicative A-scans acquired during vitrectomy on a pig with (red) or without (black) the presence of the retina in front of the vitrector’s orifice.

#### 4.2.7. Pig eye surgeries

The in-vivo study was performed in accordance with the ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research, following an approval by the animal ethics committee of the Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Centre (Project 2019-1481). Two surgeons performed experimental PPV on two pigs (one bilateral and one unilateral) using the equipment described above. Pigs underwent surgeries under general anesthesia. A standard three-port PPV setting was used. We used a 20-gauge trocar for the insertion of the modified vitrector. To set challenging conditions, retinal detachments were induced by subretinal injection of a saline solution and retinal tears by using the tip of the light pipe. Iatrogenic RB were simulated by aggressive “shaving” approaches of the smart vitrector towards the retina with an intention to injure (“bite”) it. The surgeons performed a total of 54 test PPV approaches with the system “On” (surgeon 1 : 17; surgeon 2 : 28) and a total of three approaches with the system “Off” (surgeon 1 : 1; surgeon 2 : 2). They used the following range of vitrectomy machine settings (Table S1) : vacuum : 50 to 200 mmHg,

cutting rate : 5000 cuts per minute and 6000 cuts per minute (max limit of the machine). Thirty-six out of 54 approaches were initiated towards detached and torn retina, a condition representing one of the most challenging PPV tasks. Similar to the ex-vivo work, they used the primary evaluation scores of (i) retinal injury prevention, (ii) retinal injury, and (iii) early stop. Given that the visualization was greatly improved compared to ex-vivo testing, surgeons were able to classify some approaches as (iv) late stop. “Late stop” represented any of the following outcomes : a) the cutter stopped but the retina was sucked into the orifice and exited without obvious injury, b) the cutter stopped, but the retina was sucked in and a minor cut was identified.

#### 4.2.8. Statistics

Unpaired Student’s t-test was used to compare the response time of the OCT system compared to that reported for surgeons. For the validation tests, we calculated 95% binomial proportion confidence interval using the Clopper-Pearson exact method.

### 4.3. Results

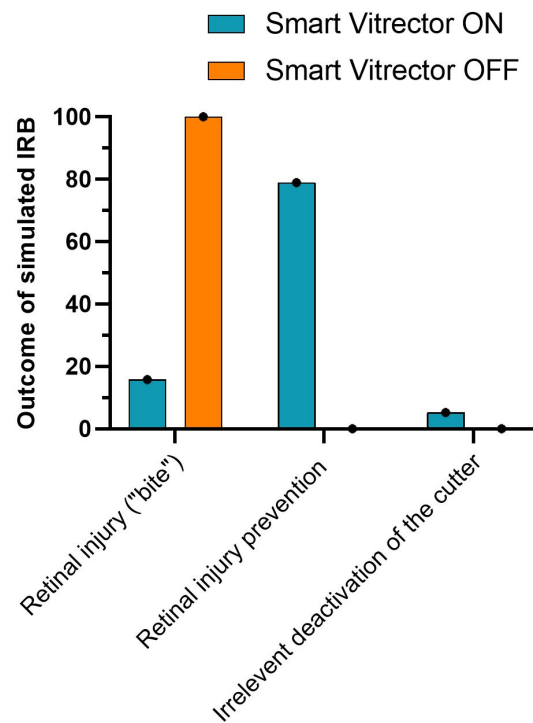
#### 4.3.1. The overall response time of the system is 11-times faster compared to that reported for surgeons

By using the system described in Figure 39, we found that the intermediate response time of the in-vivo system (i.e., attributed to the spectrometer, software and USB latency) was  $14.2 \pm 4.4$  ms (N=20) and that the overall response time (i.e., from detection to pedal release) was  $28.9 \pm 6.5$  ms (N =20). Note that the use of test sample (i.e., cover slip) was essential to determine the response time of the system. However, the response time is independent of the material sensed. The overall response time is 11-times faster compared to the physiologically limited reaction time of the “average” surgeon [4, 5] ( $P < 0.0001$ ). The literature value considered for this comparison is  $328.7 \pm 48.7$  ms and represents the average response of 47 subjects to a visual cue (“light on”) [5]. The experimental protocol required the use of a surgical microscope by the participants to mimic a surgical environment<sup>5</sup>. These results indicate that our approach can significantly reduce the number of non-desirable “cuts” of the vitrector after the detection of a dangerous situation (e.g. retina traction). For example, for a cutting rate of 5000 cuts per minute, post-detection movement of the guillotine can be reduced from 33 “cuts”, which corresponds to the average surgeon reaction time, to 2.4 “cuts”. By considering the average speed of tool movement during vitreoretinal surgery simulations [13], one can estimate that the vitrector would move  $45 \mu\text{m}$  on average before complete de-activation of the guillotine.



### 4.3.2. The smart vitrector prevented 78.95% of simulated iatrogenic RB on cadaver porcine eyes

In the first part of our work, we used enucleated porcine eyes to test the system. Of the 19 trials to exert damage to the retina, three (15.79%) resulted in damage, damage was prevented in 15 (78.94%), while one trial was classified as “early stop” (5.26%); corresponding to a success rate of 83.33% (95% CI : 58.58 – 96.42) when not considering the “early stops” or 78.95% (95% confidence interval [CI] : 54.43 – 93.95) using an ‘early stop equals failure’ approach (Figure 40). Naturally, three out of three trials induced damage when the smart vitrector was deactivated (Figure 5). Indicative videos of vitrector-retina approaches with and without activating the smart vitrector system are provided in the Supplementary Material ([Video S1](#) and [Video S2](#)).



**Figure 40.** Outcome of simulated iatrogenic retina breaks on cadaver porcine eyes. 19 approaches were performed with the smart vitrector system “On” and 3 with the smart vitrector system “Off”.

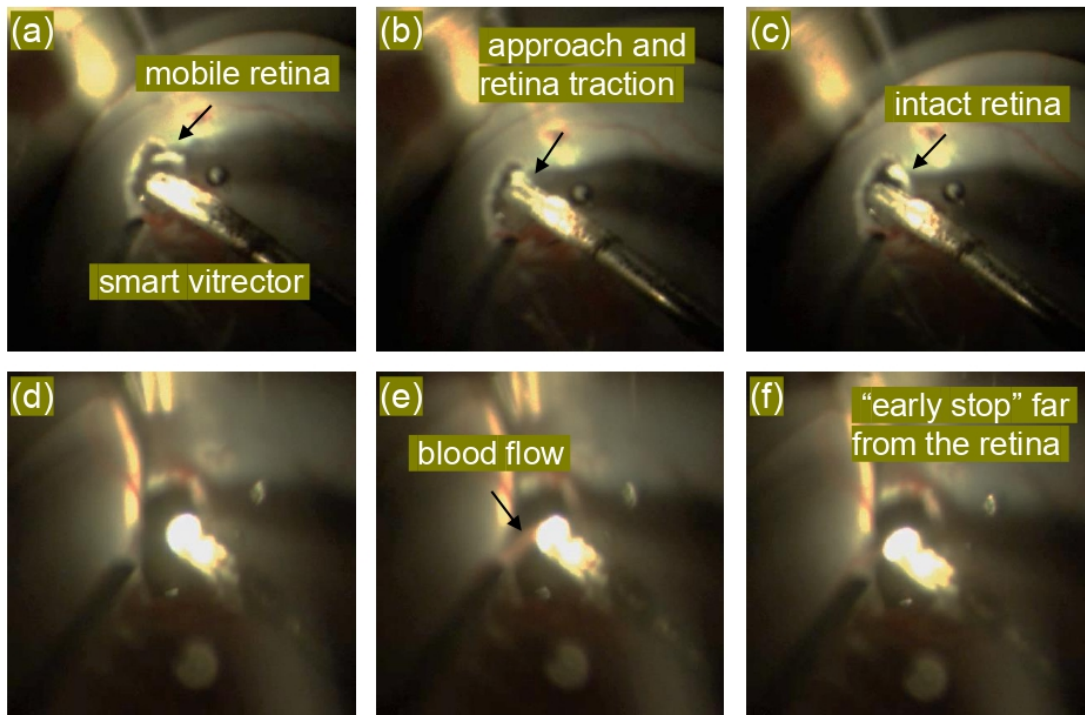
### 4.3.3. The smart vitrector prevented 55.56% of simulated iatrogenic RB in pig surgeries.

In the second part of our work, we sought to validate our system in the context of an animal surgery operating room, where instrumentation, time constrains and physiological

responses (i.e., bleeding) simulate those encountered in a clinical setting. A detailed description of the PPV experimental settings and outcome can be found in Supplementary Material Table S1. Figures 41a to 41c show a sequence of images representative of an injury prevention, whereas Figures 6d to 6f show a sequence of images representative of an “early stop” triggered by blood flow. The corresponding videos can be found as Supplementary Material ([Video S3](#) and [Video S4](#)). Figure 7 summarizes the outcome of the surgeries. Of the 54 trials to exert damage to the retina, 11 (20.37%) resulted in damage, damage was prevented in 30 (55.56%), while 13 (24.07%) trials were classified as “early stops”; corresponding to a success rate of 73.17% (30/41) (95% CI : 57.06 – 85.78) when not considering the “early stops” or 55.68% (30/54) (95% CI : 41.40 – 69.08) using an “early stop equals failure” approach. Considering the secondary classification of “late stops”, the system prevented or mitigated 92.68% (95% CI : 80.08 – 98.46) of attempts at creating retinal damage when not considering the “early stops” or 70.37% (38/54) (95% CI : 56.39 – 82.02) using an “early stop equals failure” approach. Naturally, three out of three trials induced damage when the smart vitrector was deactivated. Altogether, these results indicate that clinical adoption of the smart vitrector can potentially eliminate or mitigate the subset of iatrogenic RB occurring when the retina (rather than the vitreous gel) is inadvertently aspirated and cut by the vitrector.

## 4.4. Discussion

We developed and validated a smart vitrector that mitigated intentional attempts at creating RB in pigs by providing seamless intraoperative feedback to the PPV machine. In surgeries performed with the smart vitrector, a timing-sensitive manipulation (i.e., the deactivation of the cutter) is assigned to a fast algorithm. In contrast to a variety of intraocular tools designed for other types of eye surgery [14–16] and/or operating microscopes integrating OCT capabilities [11], surgeons do not have to interpret a visual or audio feedback for decision making. Importantly, the use of the smart vitrector requires no modifications (i.e., does not require additional ports and/or intraocular tools) of the established PPV procedure. As such, surgeons using the smart vitrector do not have to go through a learning curve and/or to change their usual operating style. Note that we used 20-gauge trocars for this work to accommodate the overall thickness of the 25-gauge based assembly (0.65 mm to 0.7 mm). However, compatibility with 23-gauge trocars is feasible by using thinner OCT probes [12] to reduce the overall thickness of the assembly. We estimate the cost of the materials (i.e., fibers and connectors) for transforming a commercial vitrector to a smart vitrector to be 25 USD, which represents only a small fraction of its price. The components of the home-made OCT unit cost 7,800 USD. Considerable cost reduction, up to \$3500 USD, is feasible by cost-effective re-engineering of the system to downgrade components without compromising



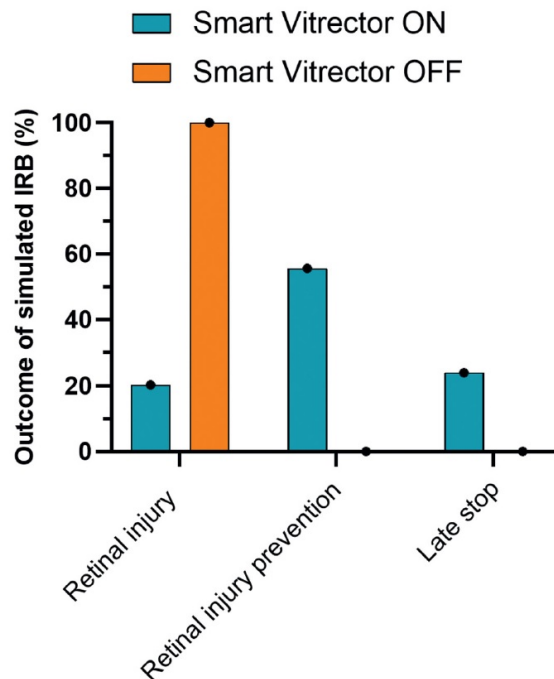
**Figure 41.** Visualization of trials simulating iatrogenic retinal breaks. (a-c) Indicative frames from Video S3 showing a successful prevention of retinal injury. (d-f) Indicative frames from [Video S4](#) showing an “early stop”, i.e., de-activation of the cutter due to blood flow. In Videos [S3](#) and [S4](#) a characteristic sound can be appreciated for frames (b) and (e), corresponding to the automated pedal release.

the overall performance. Altogether, these factors can favour translation of this technology to the clinic.

The smart vitrector prevented or mitigated 70.37% of simulated iatrogenic RB on pig surgeries, indicating that a subset of iatrogenic RB, linked to the late response of surgeons, can be significantly reduced. Nevertheless, efficacy improvement might be essential, because it is reasonable to expect that surgeons operating with a smart vitrector might unconsciously adopt a more aggressive operating style such as operating with higher vacuum levels or shaving the vitreous gel even closer to the vitreous base.

A subset of failures to prevent iatrogenic RB can be attributed to the 28.9 ms overall response time (i.e., from detection to pedal release) of the instrument. A-scan acquisition speed accounts for 2 ms only of the overall response time, whereas the robotic arm response accounts for the major part. This includes the servo motor response time ( 20 ms), the USB and the Arduino microcontroller latency. Significant improvement of the efficacy might be attained by replacing the robotic arm by a fast ( $\mu$ s regime response time) electronic switch.

Such an implementation would require interfering with the pedal-vitreotomy machine digital communication protocol and would reduce the response time to 14.2 ms (i.e., software, spectrometer, and USB latency). Further improvement of the response time is feasible by using a faster OCT-tailored spectrometer [17]. Such a system can drastically reduce the component of the response time attributed to the commercial spectrometer that we used (from 2 ms down to 0.2 ms). Thus, further improvement of the detection algorithm should also be possible by using signal averaging. Note that vitrectomy machines present an intrinsic latency, corresponding to the actual delay between the pedal release and the actual termination of the guillotine movement and suction forces. This intrinsic latency varies among different machines and has both operating system-limited and fluid dynamics-limited components [4, 6]. Using a fast imaging camera, we determined that for the settings used, the vitrectomy machine had 200 ms latency between pedal release and guillotine stop. This latency added up to the systems response time and may account for a considerable part of the non-prevented intentional attempts at creating RB, especially those identified as “late stops,” that is, retina sucked and released with no obvious injury or minor injury. The first subset of “late stops” was considered as a positive outcome by the two surgeons compared to not having a safety feature at all. Yet this is a subjective assessment implying a risk of being biased.



**Figure 42.** Outcome of simulated iatrogenic retina breaks on pigs. 54 approaches were performed with the smart vitrector system “On” and 3 with the smart vitrector system “Off”.

In this work we compare the response time of the system to the physiologically limited reaction time of the average surgeon [5]. Note that the physiologically limited reaction time

represents surgeons' reaction to a visual cue (i.e., light on) [5], thus different from the time required by surgeons to react to a mobile retina. It is hard to determine the exact surgical scenarios (i.e., retina-cutter distance, suction force), for which, the physiologically limited reaction time is the primary reason for the occurrence of an iatrogenic RB. Future studies on measuring surgeons' response to a mobile retina for different surgical scenarios, could help to better identify the subset of iatrogenic RB that can be eliminated by the smart vitrector.

Based on experimentally measured flow rates for 25G vitrectors [19], we estimate that the flow rate for our vitrectomy settings varied from 0.1 mL/min to 0.2 mL/min for 50 mmHg vacuum and from 0.4 mL/min to 1.8 mL/min for 200 mm Hg vacuum. The range represents the two possible extremities for the status of the aspirated liquid (i.e., vitreous vs saline solution). For our experimental settings, one can estimate that the aspirated volume by the cutter, after retinal detection, ranged from 0.04  $\mu$ L to 0.87  $\mu$ L. The corresponding volume can be estimated from 0.58  $\mu$ L to 10.4  $\mu$ L considering the reaction time of the average surgeon. Interestingly, we observed an increased prevalence of "late stops" for approaches performed at high vacuum (200 mm Hg) compared to those performed at low vacuum (50 mm Hg) (Table S1 ; surgeon 1).

The overall efficacy of the system can be further improved by improving the design of the smart vitrector's optical components. We consider that a subset of failures to prevent or mitigate simulated iatrogenic RB might have occurred because the retina entered the vitrector's orifice from a non-laser-probed area. Probed and non-probed areas of the orifice can be appreciated in Figure 1. The optical design can be improved by implementing a beam scanning approach, use of multiple probes and/or multimode fibers that can help probe the entire window from which the retina can enter. "Early stops" is another limitation that must be overcome. Although retinal damage is not exerted, "early stops" can distract surgeons and increase the duration of the surgery. Blood, bubbles, and debris scatter the probing beam, generating strong OCT signals. We thus consider them as the primary causes of "early stops". Systematic refining of the triggering condition in a controlled ex-vivo setting can help identify thresholding approaches to reject such signals. For example, interrogating a sufficiently wide part of the opening that would reject point-like scattering sources and/or sharp, transient signal variations. Note that the current study was limited to a cutting speed of 6000 cuts per minute (upper limit of the machine). The prevalence of "early stops" might be higher at higher cutting speeds as an increased number of bubbles and debris might be generated. Machine learning approaches can also be implemented to improve the detection algorithm and potentially eliminate "early stops" of the cutter by differentiating blood, bubbles, and debris from retina signal. For instance, by correlating "early stop" OCT signals with corresponding "triggering" events captured by fast imaging performed in a controlled ex-vivo setting. Although further pre-clinical development is essential, the initial validation of the smart vitrector indicates that clinical adoption of the technology can potentially decrease

the overall rate of iatrogenic RB in PPV and thus increase the therapeutic outcome of the surgery.

## Acknowledgments

We thank the personnel of the HMR animal facility for the technical support, Mr. N. Pateromichelakis for helping us to design the pedal automation and Ms. Marcoux (CRCHUM animal facility) for kindly providing us porcine eyes.

## Funding

Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) (253123 and 265459); Fonds de recherche en ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM).

## Disclosure

AB, RD, FR and CB are co-inventors in a provisional patent application (US 63/109,040) relevant to the current manuscript.

## Références

- [1] R. Duval and K. A. Rezaei, "Vitreotomy surgery for primary retinal detachment," *Developments in Ophthalmology*, 2014.
- [2] S. R. Wilkes, C. M. Beard, L. T. Kurland, D. M. Robertson, and W. M. O'Fallon, "The incidence of retinal detachment in Rochester, Minnesota, 1970-1978," *American Journal of Ophthalmology*, 1982.
- [3] Z. Lv, Y. Li, Y. Wu, and Y. Qu, "Surgical complications of primary rhegmatogenous retinal detachment : A meta-analysis," *PLoS ONE*, 2015.
- [4] S. Charles, "Fluidics and cutter dynamics," *Developments in Ophthalmology*, 2014.
- [5] M. Pfister, J. C. L. Lue, F. R. Stefanini, P. Falabella, L. Dustin, M. J. Koss, and M. S. Humayun, "Comparison of reaction response time between hand and foot controlled devices in simulated microsurgical testing," *BioMed Research International*, 2014.
- [6] P. R. C. de Oliveira, A. R. Berger, and D. R. Chow, "Vitreoretinal instruments : Vitrectomy cutters, endoillumination and wide-angle viewing systems," 2016.
- [7] A. Teixeira, L. P. Chong, N. Matsuoka, L. Arana, R. Kerns, P. Bhadri, and M. Humayun, "Vitreoretinal traction created by conventional cutters during vitrectomy," *Ophthalmology*, 2010.
- [8] P. J. Missel, Y. Ma, B. W. McDonell, D. Shahmirzadi, D. J. K. Abulon, and R. Sarangapani, "Simulation of vitreous traction force and flow rate of high speed dual-pneumatic 7500 cuts per minute vitrectomy probes," *Translational Vision Science and Technology*, 2020.
- [9] J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging," 2003.
- [10] T. Asami, H. Terasaki, Y. Ito, T. Sugita, H. Kaneko, J. Nishiyama, H. Namiki, M. Kobayashi, and N. Nishizawa, "Development of a fiber-optic optical coherence tomography probe for intraocular use," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2016.

- [11] O. M. Carrasco-Zevallos, C. Viehland, B. Keller, M. Draelos, A. N. Kuo, C. A. Toth, and J. A. Izatt, "Review of intraoperative optical coherence tomography : technology and applications [Invited]," *Biomedical Optics Express*, 2017.
- [12] A. Abid, S. Mittal, and C. Boutopoulos, "Etching-enabled extreme miniaturization of graded-index fiber-based optical coherence tomography probes," *Journal of Biomedical Optics*, 2019.
- [13] S. Deuchler, C. Wagner, P. Singh, M. Müller, R. Al-Dwairi, R. Benjilali, M. Schill, H. Ackermann, D. Bon, T. Kohnen, B. Schoene, M. Koss, and F. Koch, "Clinical efficacy of simulated vitreoretinal surgery to prepare surgeons for the upcoming intervention in the operating room," *PLoS ONE*, 2016.
- [14] S. Han, M. V. Sarunic, J. Wu, M. Humayun, and C. Yang, "Handheld forward-imaging needle endoscope for ophthalmic optical coherence tomography inspection," *Journal of Biomedical Optics*, 2008.
- [15] K. M. Joos and J.-H. Shen, "Miniature real-time intraoperative forward-imaging optical coherence tomography probe," *Biomedical Optics Express*, 2013.
- [16] M. Mura, D. Iannetta, F. Nasini, F. Barca, E. Peiretti, L. Engelbrecht, M. D. De Smet, and F. Verbraak, "Use of a new intra-ocular spectral domain optical coherence tomography in vitreoretinal surgery," *Acta Ophthalmologica*, 2016.
- [17] C. Song, D. Y. Park, P. L. Gehlbach, S. J. Park, and J. U. Kang, "Fiber-optic OCT sensor guided "SMART" micro-forceps for microsurgery," *Biomedical Optics Express*, 2013.
- [18] D. H. Steel and S. Charles, "Vitreotomy fluidics," in *Ophthalmologica*, 2011.
- [19] P. E. Stanga, S. Pastor-Idoate, I. Zambrano, P. Carlin, and D. McLeod, "Performance analysis of a new hypersonic vitrector system," *PLoS ONE*, 2017.

## Supplementary Material

**Tableau 3.** In-vivo validation of the smart vitrector : experimental settings and outcome (Late Stop (LS), Retinal Injury Prevention (RIP), Early Stop (ES), Retinal Injury (RI)).

Cutter ID	Pig	Eye	Surgeon	Vacuum (mmHg)	Cutting rate (cuts per min)	Retina status	Smart Vitrector	Outcome	Comments
2	1	R	1	50	5000	Torn / Detached (T/D)	On	Late Stop (LS)	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	Retinal Injury Prevention (RIP)	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
2	1	R	1	50	5000	N.A.		Early Stop (ES)	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
2	1	R	1	50	5000	N.A.	On	ES	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
2	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
4	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
4	1	R	1	50	5000	N.A.	On	ES	Linked to bleeding (LB)
4	1	R	1	50	5000	NA	On	ES	
4	1	R	1	50	5000	T/D	On	RIP	
4	1	R	1	50	5000	N.A.	On	ES	
4	1	R	1	50	5000	T/D	Off	Retinal Injury (RI)	
3	2	R	1	200	6000	Attached (A)	On	LS	
3	2	R	1	200	6000	N.A.	On	ES	Linked to bubble
3	2	R	1	200	6000	Detached (D)	On	LS	
3	2	R	1	200	6000	D	On	LS	
3	2	R	1	200	6000	T/D	On	RIP	
3	2	R	1	200	6000	T/D	On	RIP	
3	2	R	1	200	6000	N.A.	On	ES	LB
3	2	R	1	200	6000	T/D	On	RIP	
3	2	R	1	200	6000	T/D	On	RIP	
3	2	R	1	100	6000	T/D	On	LS	
3	2	R	1	100	6000	A	On	RI	
4	2	L	2	100	6000	N.A.	On	ES	
4	2	L	2	100	6000	N.A.	On	ES	
4	2	L	2	100	6000	A	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	N.A.	On	ES	LB
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	LS	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RI	



Cutter ID	Pig	Eye	Surgeon	Vacuum (mmHg)	Cutting rate (cuts per min)	Retina status	Smart Vitrector	Outcome	Comments
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RI	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	LS	
4	2	L	2	100	6000	N.A.	On	ES	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	LS	
4	2	L	2	100	6000	N.A.	On	ES	LB
4	2	L	2	100	6000	N.A.	On	ES	
4	2	L	2	100	6000	T/D	On	RIP	
4	2	L	2	100	6000	T/D	Off	RI	
4	2	L	2	100	6000	T/D	Off	RI	

### Description of supplementary videos

**Video S1:** Retinal approach using the modified vitrector with an intention to “bite” the retina (ex-vivo porcine eye). The smart system was activated (“On”) prior initiating the approach. The vitrector is deactivated on time, preventing a retinal injury. Audio is not available.

**Video S2:** Retinal approach using the modified vitrector with an intention to “bite” the retina (ex-vivo porcine eye). The smart system was deactivated (“Off”) prior initiating the approach. Retinal injury occurs. Audio is not available.

**Video S3:** Retinal approach using the modified vitrector with an intention to “bite” the retina (in-vivo pig model). The smart system was activated (“On”) prior initiating the approach. The vitrector is deactivated on time, preventing a retinal injury. Audio is available. The characteristic “clack” sound was generated by the robotic release of the pedal.

**Video S4:** Retinal approach using the modified vitrector with an intention to “bite” the retina (in-vivo pig model). The smart system was activated (“On”) prior initiating the approach. The vitrector is deactivated far from the retina due to blood flow (“early stop”). Audio is available. The characteristic “clack” sound was generated by the robotic release of the pedal.



# Conclusion

---

## 5.1. Synthèse des contributions

Lors de ce travail nous avons présenté dans l'article 1 une méthode pour réduire le diamètre des sondes OCT en fibre optique tout en conservant leurs propriétés optiques. Or, les canules utilisées cliniquement pour des injections sous-rétiniennes ont un diamètre intérieur maximum de  $125\ \mu\text{m}$  alors que les sondes OCT en fibre optique ont un diamètre minimal de  $125\ \mu\text{m}$ . Notre recherche permet de réduire le diamètre des sondes OCT jusqu'à  $65\ \mu\text{m}$  rendant possible l'intégration de ces sondes dans des canules d'injection sous-rétinienne. Cette méthode présentée dans l'article 1 est non seulement plus simple que d'autres méthodes existantes mais elle est aussi peu coûteuse à mettre en place. Cette méthode nous a permis d'intégrer des sondes OCT dans des canules utilisées cliniquement pour les injections sous-rétiniennes. C'était un prérequis pour pouvoir développer notre système de guidage pour les injections sous-rétiniennes. C'est d'ailleurs la première fois qu'est intégrée dans une canule aux dimensions cliniques une sonde OCT. Des approches précédentes [1–3] se sont concentrées sur l'intégration des sondes avec des aiguilles de taille standard qui ne sont pas compatibles pour l'utilisation clinique en ophtalmologie. Pour développer ce système présenté dans l'article 2 nous avons donc assemblé des sondes OCT miniatures avec des canules utilisées cliniquement mais aussi développé un système OCT, un algorithme de guidage et validé notre méthode sur des yeux de cochons ex-vivo. Les résultats de ces validations ont montré un taux de succès des injections sous rétiniennes de 95% (CI : 83.1 – 99.4). Nous avons également démontré qu'un volume équivalant à 75% du volume injecté initialement se retrouve bien dans l'espace sous-rétinien.

Nous avons enfin développé un système qui repose sur le signal OCT présenté en article 3 pour arrêter automatiquement les procédures de vitrectomie lorsque la rétine est aspirée par le vitrecteur. C'est le premier travail visant à réduire les morsures rétiniennes iatrogéniques lors de la vitrectomie en éliminant le temps de réaction du chirurgien. Les vitrecteurs traditionnels reposent principalement sur la dextérité du chirurgien pour éviter toute morsure rétinienne. D'autres approches se sont concentrées sur la vitesse de la lame du vitrecteur, de sa force d'aspiration ou de la vitesse du flux [4–6]. Nous avons utilisé une sonde OCT

colée sur le vitrecteur pour détecter lorsque la rétine se fait aspirer. La position de la sonde OCT a son importance, à l'entrée de la bouche du vitrecteur elle permet de visualiser tout ce qui est aspiré par ce dernier contrairement à des positionnements préliminaires au bout du vitrecteur. Cette détection va activer l'arrêt de la lame du vitrecteur réduisant considérablement le temps de latence et donc possiblement les dégâts faits à la rétine. Nous avons lors de ce travail effectué l'assemblage entre la sonde OCT et le vitrecteur, développé un algorithme de détection et validé notre méthode sur des yeux de cochons in-vivo. Les résultats de ces validations ont montré que notre système permet de réduire ou de supprimer les dommages faits à la rétine dans 70% (CI : 56.39 – 82.02) des approches agressives effectuées par les chirurgiens. Nous avons aussi démontré que notre système a un temps de réaction de 29 ms ce qui est 10 fois plus rapide que celui d'un chirurgien avec au moins 300 ms. Ce travail a abouti au dépôt d'un brevet [7] et nous sommes maintenant en contact avec des collaborateurs industriels pour faire avancer ce projet.

## 5.2. Travaux futurs

### 5.2.1. Système de guidage d'injections sous-rétiniennes

#### 5.2.1.1. Optimiser le signal OCT.

D'après [8] il est possible d'optimiser le signal OCT sur un système common-path. Il suffit de polir la fibre optique avec un angle pour réduire la réflexion qui donne le signal de référence ce qui va augmenter le signal OCT. Un angle de 5 degrés permet par exemple d'augmenter le SNR de plus de 8 db. Il serait donc intéressant d'implémenter cela dans notre système tout en prenant en compte l'angle que cela imposerait à l'axe de visualisation.

#### 5.2.1.2. Utiliser un système robotique offrant plus de liberté de mouvement.

Nous avons choisi un système robotique abordable précis et contrôlable mais il n'est pas la solution offrant le plus de liberté de mouvement. Ceci limite la zone possible d'injection ce qui peut être problématique pour mener à bien une procédure d'injection sous-rétinienne. Il serait intéressant d'utiliser un mécanisme de centre de mouvement distant (remote center of motion) qui permettrait d'avoir une plus grande liberté de mouvement sans traumatiser les tissus au point d'insertion de la canule.

#### 5.2.1.3. Utiliser l'intelligence artificielle pour détecter les différentes couches rétinienne.

Un article scientifique récemment publié présente une méthode pour détecter les différentes couches rétinienne sur des A-scans d'OCT en utilisant un algorithme d'intelligence artificielle [9]. Il serait intéressant de l'appliquer sur le M-scan afin de délimiter en direct

les différentes couches rétinienne et ainsi communiquer des informations plus précises au chirurgien pour sélectionner la profondeur de l'injection.

#### 5.2.1.4. Faire une validation in-vivo sur des yeux de cochon.

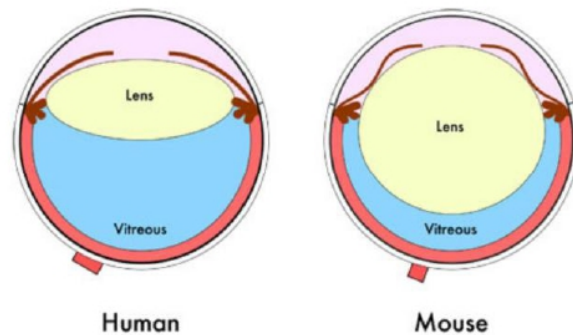
Pour aller plus loin sur ce système de guidage il faut le valider sur des yeux de cochons in-vivo par un chirurgien ce qui simule mieux la procédure chirurgicale clinique. Il serait aussi intéressant de comparer l'efficacité de la procédure manuelle avec notre système de guidage pour démontrer l'avantage qu'apporte notre système.

#### 5.2.1.5. Faire une validation in-vivo sur des yeux de souris.

La recherche sur les thérapies géniques et cellulaires avant d'être injectées dans des rétines humaines sont testées sur des modèles animaux, bien souvent sur des souris. Il est néanmoins encore plus difficile d'effectuer des injections sur des souris car elles possèdent des rétines plus petites (environ 200  $\mu\text{m}$ ) et un cristallin qui prend une grande partie du volume oculaire compliquant l'accès au fond de l'œil. La figure 43 montre le peu d'espace que laisse le cristallin chez la souris comparativement à un cristallin humain. Il serait donc intéressant d'utiliser notre système pour guider des injections chez les souris. Nous avons procédé à des tentatives d'injection chez les souris puis de valider ces injections en montrant la présence d'un décollement rétinien par cryosection ou imagerie OCT. Nous avons bien réussi à détecter le signal de la rétine lors du guidage mais n'avons pas réussi à voir de décollement de la rétine. Ceci peut venir du fait que nous n'avons pas retiré l'humeur vitrée contrairement aux expériences effectuées sur les yeux de cochon. En effet retirer l'humeur vitrée permet de retirer la membrane hyaloïde qui protège la rétine et peut empêcher la canule de rentrer dans la rétine. Il faudrait donc trouver une solution pour retirer l'humeur vitrée de l'œil de la souris ou de changer la canule pour qu'elle soit assez rigide/pointue pour perforer la membrane hyaloïde et pénétrer la rétine.

#### 5.2.1.6. Intégrer notre système de guidage d'injection à un système de télémanipulation.

Dans une étude [11] des chirurgiens ont utilisé un système robotique dirigé à distance pour effectuer des chirurgies rétinienne chez des être humains. Plus particulièrement ils ont prouvé la faisabilité d'injections robotiques sous rétinienne à distance. Il serait intéressant de combiner notre système de guidage à ce système robotique déjà utilisé cliniquement pour prouver son efficacité mais aussi montrer les avantages qu'il pourrait apporter en comparaison de chirurgies manuelles.



**Figure 43.** Schéma de l’œil humain et de l’œil de souris. Tiré de [10]

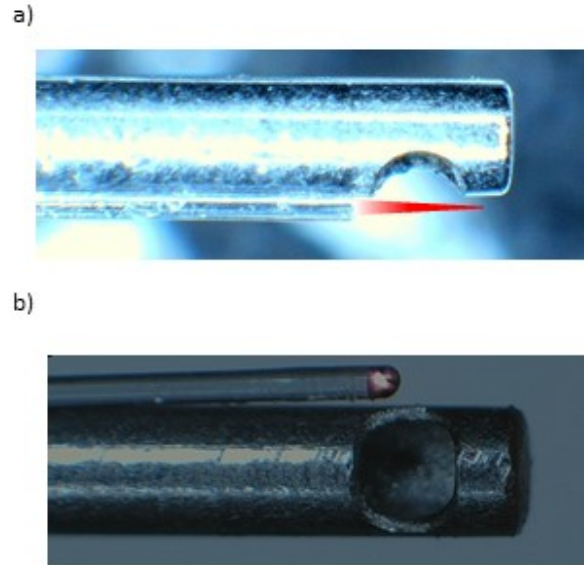
## 5.2.2. Système d’arrêt automatique de prévention des morsures rétinienne iatrogéniques

### 5.2.2.1. Multiples directions de visualisation.

Dans des prototypes non présentés dans l’article 3 nous avons essayé d’utiliser des sondes dirigeant le laser perpendiculairement à l’axe du vitrecteur, voire figure 44. Le but était alors de détecter la distance entre l’ouverture du vitrecteur et la rétine. Il était alors possible de donner une information au chirurgien sur la proximité de la rétine par un signal sonore comme ce que l’on peut avoir lorsqu’on recule avec une voiture. Nous avons finalement retenu un autre design plus efficace mais il serait possible de combiner les deux designs en séparant le signal sur deux sondes OCT. Il faudrait soit faire deux sondes OCT avec une distance exactement identique pour limiter les artefacts entre les deux bras d’échantillon, ce qui peut être techniquement compliqué. Ou bien utiliser un switch de fibre optique 1X2 comme celui proposé par Thorlabs : OSW12-780E pour une somme de 1200\$ et avec un délai inférieur à 1 ms.

### 5.2.2.2. Améliorer l’efficacité du système.

Il serait intéressant d’effectuer un travail in-vitro afin de faire un grand nombre d’expériences pour améliorer l’efficacité du système de détection. En utilisant une caméra ultra-rapide il serait possible de détecter les causes lors des cas d’échec quand la rétine est aspirée par le vitrecteur mais n’active pas l’algorithme du détecteur.

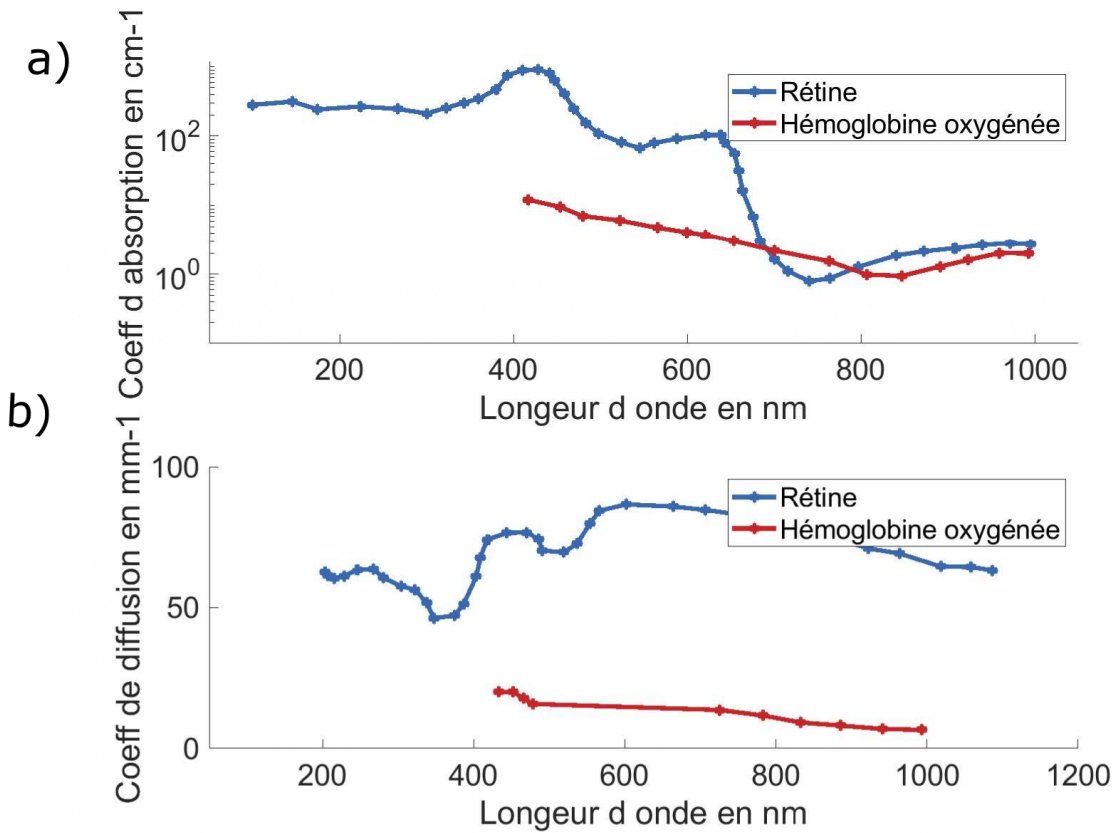


**Figure 44.** Designs d'assemblage entre vitrecteur et sonde OCT a) Le faisceau est dirigé vers l'avant en face de l'ouverture du vitrecteur. Design final. b) Le faisceau est dirigé perpendiculairement au vitrecteur devant son ouverture.

### 5.2.2.3. Différencier le signal du sang de celui de la rétine.

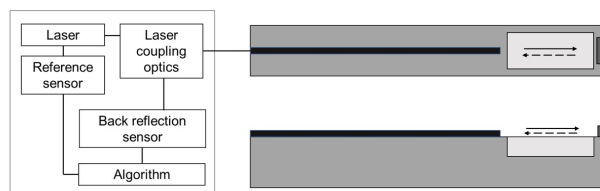
Afin de limiter le nombre de faux positifs il serait intéressant de travailler sur la différenciation de signal OCT du sang avec celui causé par la rétine. Pour ce faire il serait possible d'utiliser un laser avec une longueur d'onde ayant une grande différence d'absorption entre le sang et les tissus rétinien. Sur la figure 45 est présentée l'absorption et la diffusion de l'hémoglobine et celle des tissus rétinien provenant de [12–15]. La diffusion est proportionnelle à l'intensité du signal OCT mais on peut voir que sur la figure 45.b) toutes les longueurs d'onde ont un écart similaire entre la rétine et le sang d'un facteur 4 environ ce qui ne permet pas une caractérisation facile. L'absorption peut être aussi utilisée pour différencier les deux signaux car avec une forte absorption le signal OCT va être très étroit. On peut voir sur la figure 45.a) qu'une longueur d'onde de 415 nm pourrait être un choix intéressant pour différencier le signal du sang de celui de la rétine avec un facteur 100 entre les deux absorptions. Le sang devrait donner un signal très étroit en comparaison de celui de la rétine. Cela amènerait néanmoins une plus petite pénétration dans les tissus à cause de l'absorption de l'hémoglobine. Néanmoins, ceci ne devrait pas réduire l'efficacité du système de détection.

Si le signal OCT ne permet pas de différencier le signal du sang de celui de la rétine par leur écart d'absorbance il serait possible d'utiliser un design avec un réflecteur comme celui présenté en figure 46. L'intensité du signal retourné serait alors proportionnelle à l'absorption de l'échantillon. Il faudrait néanmoins un signal assez puissant pour être toujours détectable



**Figure 45.** a) Coefficient d'absorption pour l'hémoglobine oxygénée et les tissus rétiniens. b) Coefficient de diffusion pour l'hémoglobine oxygénée et les tissus rétiniens. Données tirées de [12–15]

après l'aller-retour à travers les tissus rétiniens tout en respectant les limites de puissance édictées par l'ANSI pour ne pas brûler les tissus sains.



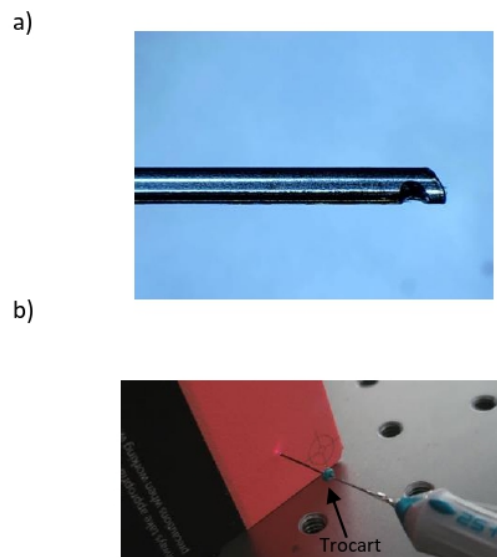
**Figure 46.** Design de détection alternative avec un élément réflectif positionné au bout du vitrecteur. La réflexion est captée par la fibre optique transmettant le faisceau laser.

#### 5.2.2.4. Réduire la dimension de l'assemblage sonde-vitrecteur.

Afin d'insérer le vitrecteur dans l'œil du patient le chirurgien utilise un trocart. Le diamètre intérieur du trocart correspond au diamètre du vitrecteur pour limiter les dommages



faits aux tissus oculaires. Lorsque nous avons ajouté au vitrecteur une sonde OCT nous ne pouvions plus l'insérer dans le trocart. Nous avons effectué un travail pour réduire la taille de l'assemblage de la sonde OCT avec le vitrecteur afin qu'il puisse toujours passer dans le trocart. Pour ce faire nous avons gravé dans le vitrecteur 25+ G une rainure de  $170\ \mu\text{m}$  de large et de  $25\ \mu\text{m}$  de profondeur pour accueillir la sonde OCT, la figure 47.a) montre une image microscopique du vitrecteur avec cette rainure. Nous avons utilisé un laser nanoseconde et une plateforme robotique pour déplacer le vitrecteur devant le laser. De plus nous avons réduit le diamètre de  $125\ \mu\text{m}$  à  $50\ \mu\text{m}$  de la sonde OCT avec la méthode présentée dans l'article 1 en utilisant l'acide fluoridrique. Nous avons ainsi pu réduire le diamètre de l'assemblage et le faire passer dans le trocart de 25G comme présenté dans la figure 47.b).



**Figure 47.** Réduction du diamètre de l'assemblage sonde/vitrecteur. a) Image microscopique du vitrecteur. b) Photo de l'assemblage sonde/vitrecteur à diamètre réduit s'insérant dans le trocart de 25G.

#### 5.2.2.5. Réduire le temps de réaction de notre système.

Il est possible de grandement réduire le temps de réaction de notre système en utilisant un signal électrique plutôt qu'un bras robotique pour arrêter le vitrecteur. Les relais électriques les plus rapides peuvent atteindre des temps de réponse de  $0.1\ \text{ms}$ . Il serait alors possible de grandement réduire le temps de latence dû au contrôle du bras robotique et ainsi diminuer le temps de réaction de  $29\ \text{ms}$  à  $14\ \text{ms}$ . Pour utiliser un signal électrique il faut néanmoins ouvrir la machine du vitrecteur ; il est donc nécessaire d'avoir accès aux ressources d'un constructeur.

## 5.3. Limitations

### 5.3.1. Intégration clinique

#### 5.3.1.1. Rendre le matériel stérilisable.

Pour que nos systèmes soient adaptables au monde clinique il faut que le matériel chirurgical soit stérilisable. Il serait possible de stériliser notre matériel par autoclave qui consiste à stériliser avec de la vapeur d'eau. Ceci ne devrait pas compromettre la solidité du matériel composé de matériel clinique et de sondes en verre qui est inoxydable et devrait donc bien résister à la vapeur d'eau. Le seul élément qui pourrait être détérioré par la vapeur est la colle qui fixe la sonde. Sur le manuel de cette colle (Loctite AA3926), il est indiqué que la colle perd de 0 à 30% de sa résistance après autoclave ce qui semble suffisant pour assurer la fixation de la sonde.

#### 5.3.1.2. Sécuriser les sondes OCT.

Pour créer les sondes OCT il faut dénuder les fibres optiques de leur protection en plastique, elles deviennent plus fragiles et peuvent se casser dans l'œil du patient lors de leur insertion. Il faut pour passer à des études cliniques après le design des sondes faire des tests pour analyser la solidité mécanique des sondes. Dans le cas où notre matériel ne passerait pas ces tests il faudrait reprotéger les sondes avec une couche de plastique. Il existe des machines appelées des « recoaters » permettant de protéger les sondes en fibre optique avec une couche de polyimide, néanmoins cela va augmenter leur diamètre.

#### 5.3.1.3. Adoption du produit par les chirurgiens.

De plus pour que nos systèmes puissent être adoptés cliniquement il faut qu'ils soient facilement pris en main par les chirurgiens. Nous utilisons du matériel chirurgical utilisé cliniquement avec lesquels les chirurgiens sont habitués à travailler ce qui devrait donc faciliter l'adoption par les chirurgiens. Cependant en ce qui concerne les informations fournies par notre algorithme de guidage d'injection sous-rétinienne le chirurgien doit retirer son champ de vision du microscope pour regarder l'écran de l'ordinateur ce qui n'est pas ergonomique. Il existe des solutions avec des microscopes possédant un « Heads Up Display » ce qui permet au chirurgien de ne pas avoir à se baisser jusqu'au microscope mais de voir l'image sur un écran. Cette solution est présentée en figure 1. Il serait possible d'intégrer l'information de nos algorithmes sur cet écran.

#### 5.3.1.4. Utiliser un système robotique autorisé pour l'utilisation chirurgicale.

Il faudrait enfin que le système robotique que nous utilisons pour notre système de guidage d'injection sous rétinienne soit autorisé à être utilisé dans une salle d'opération. Pour ce faire le système robotique doit passer les demandes de conformité des entités de régulation des pays où il sera utilisé pour des dispositifs médicaux de classe 3, ce qui est long et onéreux. Il serait plus réaliste d'utiliser un système déjà certifié pour être utilisé dans le milieu médical. Il faudrait alors adapter notre système de guidage à ce nouveau système robotique.

## Références

- [1] D. Lorensen, X. Yang, R. W. Kirk, B. C. Quirk, R. A. McLaughlin, and D. D. Sampson, "Ultrathin side-viewing needle probe for optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, vol. 36, no. 19, p. 3894, 2011.
- [2] C.-P. Liang, J. Wierwille, T. Moreira, G. Schwartzbauer, M. S. Jafri, C.-M. Tang, and Y. Chen, "A forward-imaging needle-type OCT probe for image guided stereotactic procedures," *Opt. Express*, vol. 19, no. 27, p. 26283, 2011.
- [3] X. Li, C. Chudoba, T. Ko, C. Pitris, and J. G. Fujimoto, "Imaging needle for optical coherence tomography," *Optics letters*, vol. 25, no. 20, pp. 1520–1522, 2000.
- [4] S. Charles, "Fluidics and cutter dynamics," *Developments in Ophthalmology*, vol. 54, pp. 31–37, 2014.
- [5] P. J. Missel, Y. Ma, B. W. McDonell, D. Shahmirzadi, D. J. K. Abulon, and R. Sarangapani, "Simulation of vitreous traction force and flow rate of high speed dual-pneumatic 7500 cuts per minute vitrectomy probes," *Translational Vision Science and Technology*, 2020.
- [6] D. H. Steel and S. Charles, "Vitrectomy fluidics," *Ophthalmologica*, vol. 226, no. SUPPL. 1, pp. 27–35, 2011.
- [7] A. Abid, R. Duval, F. Rezende, and C. Boutopoulos, "Smart vitrector," 2021, 17/518205.
- [8] X. Liu and J. U. Kang, "Optimization of an angled fiber probe for common-path optical coherence tomography," *Optics Letters*, 2013.
- [9] S. Lee and J. U. Kang, "CNN-based CP-OCT sensor integrated with a subretinal injector for retinal boundary tracking and injection guidance," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 26, no. 06, pp. 1–14, 2021.
- [10] J. M. Skeie, S. H. Tsang, and V. B. Mahajan, "Evisceration of mouse vitreous and retina for proteomic analyses," *Journal of Visualized Experiments*, 2011.
- [11] T. L. Edwards, K. Xue, H. C. Meenink, M. J. Beelen, G. J. Naus, M. P. Simunovic, M. Latasiewicz, A. D. Farmery, M. D. de Smet, and R. E. MacLaren, "First-in-human study of the safety and viability of intraocular robotic surgery," *Nature Biomedical Engineering*, vol. 2, no. 9, pp. 649–656, 2018.
- [12] M. Hammer, A. Roggan, D. Schweitzer, and G. Muller, "Optical properties of ocular fundus tissues-an in vitro study using the double-integrating-sphere technique and inverse Monte Carlo simulation," *Physics in Medicine and Biology*, 1995.
- [13] B. G. Yust, L. C. Mimun, and D. K. Sardar, "Optical absorption and scattering of bovine cornea, lens, and retina in the near-infrared region," *Lasers in Medical Science*, 2012.
- [14] D. K. Sardar, F. S. Salinas, J. J. Perez, and A. T. C. Tsin, "Optical characterization of bovine retinal tissues," *Journal of Biomedical Optics*, 2004.

- [15] M. Friebel, J. Helfmann, U. Netz, and M. Meinke, "Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm," *Journal of Biomedical Optics*, 2009.