

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GANEAU Alice**

Titre de la thèse : « *Etude de la cavitation ultrasonore pour le traitement de la presbytie et développement d'une méthode d'élastographie du cristallin* »



### Résumé

La presbytie est un défaut visuel qui touche la majorité de la population à partir de 45-50 ans. En effet, cette perte de la capacité à visualiser de près résulte du vieillissement naturel du cristallin. Les corrections optiques sont les solutions les plus couramment utilisées pour améliorer la vision de près des patients presbytes. Il existe également des chirurgies correctrices qui remodelent la cornée ou, de manière plus radicale, remplacent le cristallin par une prothèse. Cependant, aucune de ces solutions ne cible directement la source de la presbytie, qui est la rigidification du cristallin. L'une des causes biologiques de ce processus serait liée à l'agrégation des protéines du cristallin. Les ultrasons focalisés de haute intensité, en particulier la cavitation ultrasonore, pourraient offrir une nouvelle approche pour le traitement de la presbytie, en détruisant mécaniquement ces agrégats. Cette thèse étudiera donc la faisabilité d'utiliser l'activité de cavitation pour un potentiel traitement de la presbytie. Le deuxième objectif est de développer une méthode d'élastographie ultrasonore par ondes de surface, pour mesurer l'élasticité du cristallin. En effet, l'absence de diffuseurs ultrasonores à l'intérieur de celui-ci contraint l'utilisation des ondes se propageant à sa surface. Cette méthode sera appliquée sur une large gamme de fréquences afin d'observer d'éventuels effets de guidage en raison de la petite taille de cet organe, qui est inférieure au centimètre.

Dans un premier temps, des études de faisabilité, visant à initier un nuage de cavitation ultrasonore au sein d'échantillons de cristallins porcins *ex vivo*, ont été mises en place. Un dispositif ultrasonore dont la forme et la taille sont compatibles avec celles d'un globe oculaire a permis de déclencher de manière répétable des nuages de cavitation. Plusieurs modalités d'imagerie ont été mises en place pour suivre en temps réel le traitement. L'imagerie échographique a permis de visualiser la formation des nuages de bulles et leur dynamique de dissolution après traitement. La cartographie de l'activité de cavitation a pu être réalisée à l'aide de méthodes d'imagerie passive. Ultérieurement, les effets sur la structure interne du cristallin ont pu être observés microscopiquement à l'aide d'un protocole de coupes histologiques. Ces résultats ont montré la nécessité de développer une méthode pour suivre en temps réel le traitement ultrasonore du cristallin, et plus particulièrement pour monitorer les changements d'élasticité.

Dans un second temps, les algorithmes d'élastographie par corrélation de bruit ont été évalués pour détecter un ramollissement induit par la cavitation ultrasonore dans un gel mimant l'agrégation des protéines du cristallin. Puis, l'adaptation de ces algorithmes a permis de mesurer avec précision la dispersion des ondes de surface sur une large gamme de fréquence. Différents régimes de propagation des ondes de surface ont pu alors être observés. La méthode a été appliquée sur des gels plans de gélatine et d'agarose, des inclusion numériques et des échantillons de cristallin porcins excisés de l'œil.

L'étude de la dispersion des ondes a montré la nécessité de travailler avec des fréquences suffisamment élevées pour ne pas dépendre des limites du milieu, susceptibles de guider les ondes. Les propriétés viscoélastiques du cristallin ont pu alors être quantifiées. Cependant, à ces fréquences, il n'a pas été possible de détecter de changements locaux d'élasticité en profondeur du cristallin. En effet, il semble que la membrane du cristallin sur laquelle se propage les ondes puisse influencer leur vitesse de propagation, perturbant la mesure.

Ces travaux de thèse représentent les premiers résultats de faisabilité d'initiation de cavitation ultrasonore dans le cristallin à l'aide d'un dispositif cliniquement compatible pour le développement d'un potentiel traitement de la presbytie. De même, les études d'élastographie ont permis de poser de premières pistes de développement de méthodes pour suivre le traitement, qui permettra à termes d'évaluer l'efficacité d'une telle thérapie.