

LE DISPOSITIF

DÉMONSTRATEUR DE GREFFE DE CORNÉE

6.1. Introduction

Le projet ANR GRECO³⁷ avait pour objectif final le développement d'un dispositif démonstrateur permettant de réaliser des expériences automatisées de greffes de cornées selon des géométries complexes favorisant le maintien du greffon. Ce démonstrateur comprend une des sources laser développées à la longueur d'onde optimisée, le dispositif de correction du front d'onde et le système de délivrance du faisceau. Nous avons opté pour une architecture modulaire comprenant trois éléments pouvant être installés ou retirés indépendamment. Comme nous l'avons décrit dans le Chapitre 4, trois sources ont été développées au cours du projet GRECO (deux dans le cadre de cette thèse et une autre par notre partenaire de projet, l'Institut d'Optique Graduate School), dont deux sont *a priori* compatibles avec une application clinique. Le premier module comprend donc soit la source fibré erbium, soit la source ytterbium suivie de l'OPG. Le second module comprend le système de correction du front d'onde composé d'un miroir déformable et d'un analyseur de front d'onde. Le dernier module permet la délivrance du faisceau sur la cornée grâce à un système de balayage du faisceau et contient les éléments d'imagerie de l'échantillon et de diagnostic de la qualité de focalisation en volume par seconde harmonique.

Le projet GRECO reposait sur l'idée qu'utiliser un laser décalé en longueur d'onde plus un système d'optique adaptative permettra de développer un nouvel outil chirurgical qui soit opérationnel sur des cornées pathologiques. Au cours de nos expériences, il s'est avéré que l'usage de l'optique adaptative en tant que paramètre actif de correction du front d'onde en temps réel lors de la découpe n'était pas indispensable, l'effet bénéfique du décalage en longueur d'onde étant bien plus prononcé que prévu, il permet à lui seul d'atteindre les profondeurs de pénétration nécessaires tout en maintenant une qualité des découpes excellentes. L'utilisation de ce module dans le

³⁷ ANR-06-TecSan-025 (durée : 3 ans ½)

dispositif démonstrateur permettra néanmoins de corriger les aberrations du système optique tout le long du parcours du faisceau et en particulier celles induites par l'optique de focalisation. Cela présente l'avantage de mieux disposer d'un démonstrateur avec des performances plus proches de celles d'un prototype. Cependant, un contrôle actif demeure possible et a été développé, il est détaillé dans la partie 6.3. Le troisième module contient le dispositif de balayage. Il a nécessité une étude détaillée comprenant le développement d'une optique spécifique afin d'obtenir le meilleur compromis possible entre le champ de balayage couvert, l'ouverture numérique, la qualité du faisceau, la rapidité du balayage et le coût. Ces études sont détaillées dans la partie 6.2

Un dispositif démonstrateur doit permettre de prouver les hypothèses de travail du projet et de démontrer le principe de fonctionnement d'un tel outil. Il n'est pas nécessaire de prendre d'ores et déjà en compte les contraintes liées aux normes de productions, indispensables à l'obtention du marquage CE (Europe), ou l'accord de la FDA (États-Unis), comme dans le cas du développement d'un prototype.

6.2. Étude des dispositifs de balayage et de focalisation

Le dispositif expérimental utilisé pour les expériences d'incisions laser décrites au Chapitre 5 est basé sur le déplacement des cornées dans les trois dimensions grâce à des moteurs linéaires³⁸ assemblés dans une configuration à trois axes. Il est évident qu'une telle géométrie ne peut pas être utilisée pour un système démonstrateur censé démontrer les possibilités d'un système réel opérant sur un patient devant rester immobile tout au long de l'intervention.

Les conditions devant satisfaire aux contraintes de géométrie du tissu, tout en conservant une bonne qualité de découpes, donc minimisant les effets secondaires et maximisant la profondeur de pénétration sont décrites dans ce cahier des charges :

- balayage du laser dans le volume des cornées humaines :
 - 8 à 10 mm de diamètre ;
 - 1 mm de profondeur ;

³⁸ GTS70, GTS150 et GTS 30V, Newport, Irvine, Californie, États-Unis

- ouverture numérique comprise entre 0,3 et 0,5 afin de garder une précision micrométrique tout en limitant les aberrations et les effets secondaires (filamentation) ;
- durée d'intervention inférieures à la minute pour diminuer les risques liés aux mouvements du patient formation de stries...);
- optique adaptée à la longueur d'onde 1650 nm.

Pour permettre un balayage couvrant la surface de la cornée, deux méthodes (plus quelques spécificités) ont essentiellement été utilisés pour les systèmes cliniques existants. Soit ils balayent le faisceau avec des miroirs galvanométriques, soit ils déplacent des optiques par rapport à l'axe optique. L'ensemble de ces possibilités est décrit dans le tableau 16 (les dispositifs proposés sont agrandis sur la figure 63) :

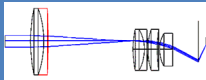
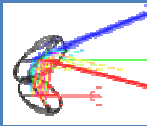
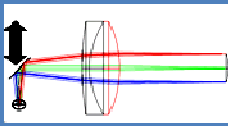
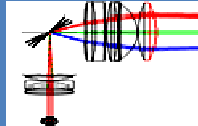
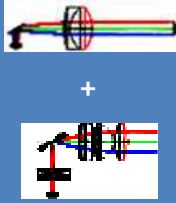
| |  |  |  |  |  |
|----------------------|---|---|---|--|---|
| Principe | 2 lentilles ou plus sont déplacés en x et en y | 2 miroirs galvanométriques rotatifs | 2 miroirs déplacés linéairement selon x et y | 1 miroir galvanométrique θ imagé sur un second Φ | Combinaison des solutions 3 et 4 |
| Avantages | - Optique standard - Image de l'intervention - Faible coût | - Facile à piloter - Faible coût - rapide | - Peut d'aberrations - Faible coût | - Peut d'aberrations - Rapide - Image de l'intervention | - Très peu d'aberrations - Très rapide |
| Inconvénients | - Fortes aberrations - Assez lent - Grandes optiques | - Fortes aberrations - Grande optique de type f-thêta | - Très lent - Optique télécentrique | - Très coûteux - Grand nombre d'optiques | - Très coûteux - Grand nombre d'optiques |

Tableau 16 : Principes de balayages du faisceau laser proposés

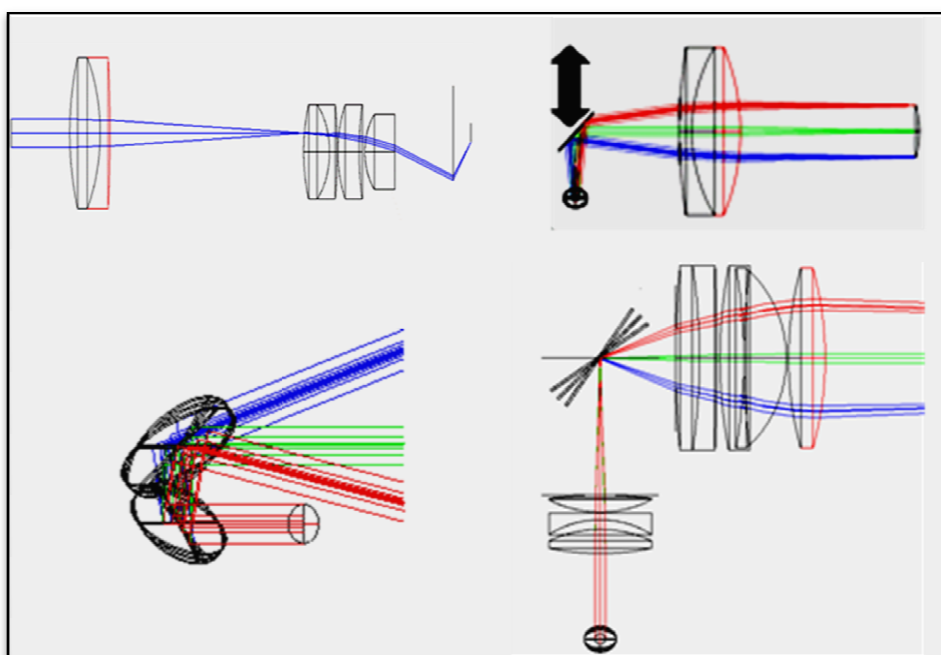


Figure 63 : Agrandissement des systèmes de balayage proposés pour le démonstrateur de greffe de cornée

Compte tenu des contraintes financières du projet et puisqu'une partie de l'optimisation optique peut être assurée par le module de correction du front d'onde, nous avons privilégié la seconde approche qui offrait les meilleurs compromis. Cette méthode permet un balayage rapide (20 s à 40 s) avec des éléments optiques fixes, le champ couvert est d'environ 12 mm de diamètre tout en conservant une focalisation suffisante d'ouverture numérique 0,3. Ces caractéristiques ont été atteintes grâce à l'utilisation d'un élément optique de focalisation conçu sur mesure de type f-thêta. Une modélisation de ce système est présentée en figure 64.

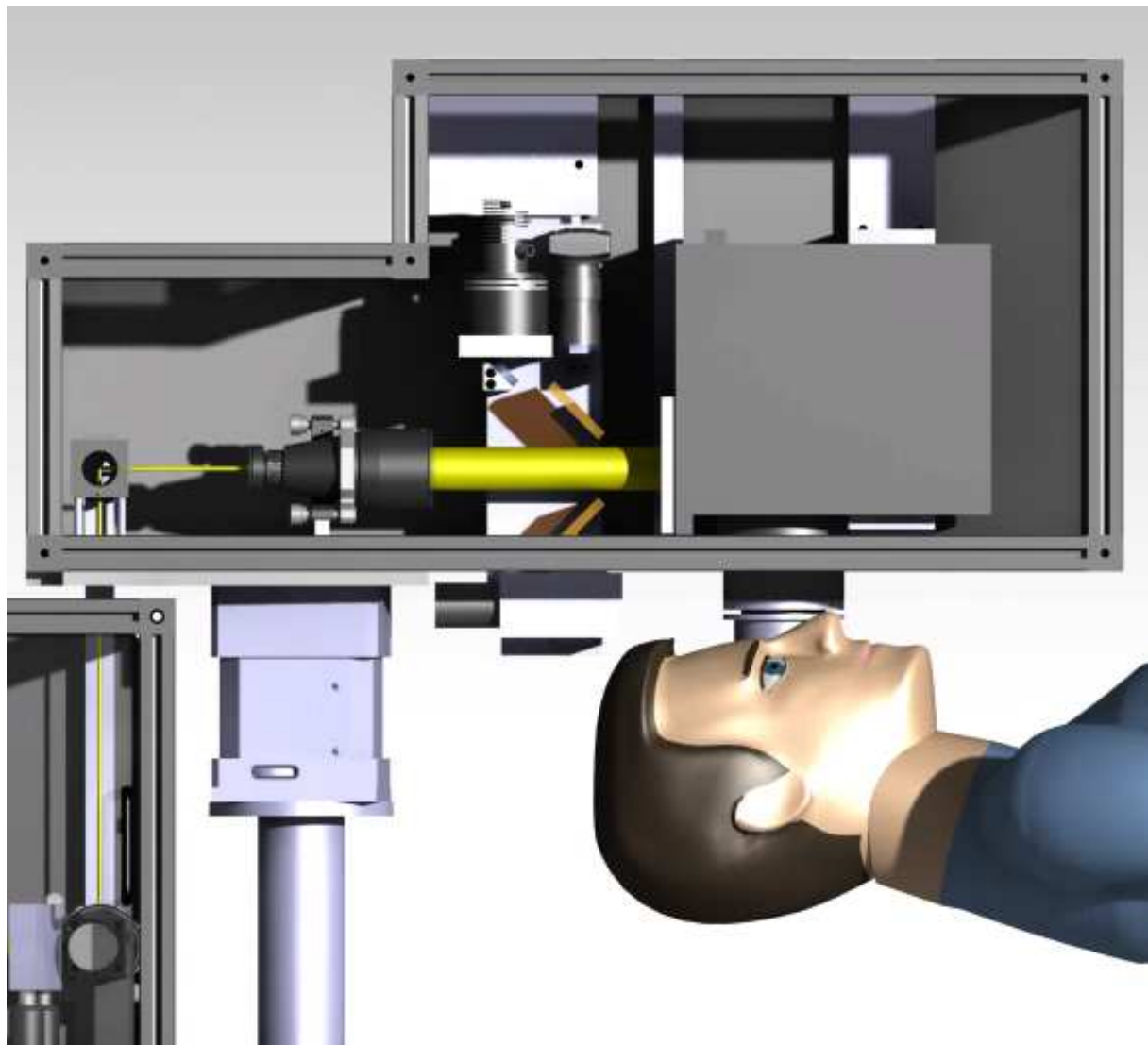


Figure 64 : Conception assisté par ordinateur du diapositif de délivrance du faisceau

6.3. Le système de correction du front d'onde

Le système initialement proposé dans le projet GRECO prévoyait d'utiliser l'optique adaptative pour corriger en temps réel, au cours de l'intervention les aberrations basses fréquences dues à la propagation du faisceau dans le volume des cornées. Cette correction peut se faire grâce à une mesure de l'émission de seconde harmonique générée au point focal dans le volume de la cornée et rétro-émise ou rétro-diffusée. L'énergie de seconde harmonique est proportionnelle au carré de la densité d'énergie au point focal. Sa mesure nous permet donc de disposer d'un facteur de mérite directement lié au confinement de la tâche focale. Un algorithme génétique permettant de tester différentes positions du miroir déformable suivant ce facteur de mérite sert à optimiser le front d'onde pour obtenir la meilleure découpe possible. Le module de correction du front d'onde est présenté sur la figure 65.

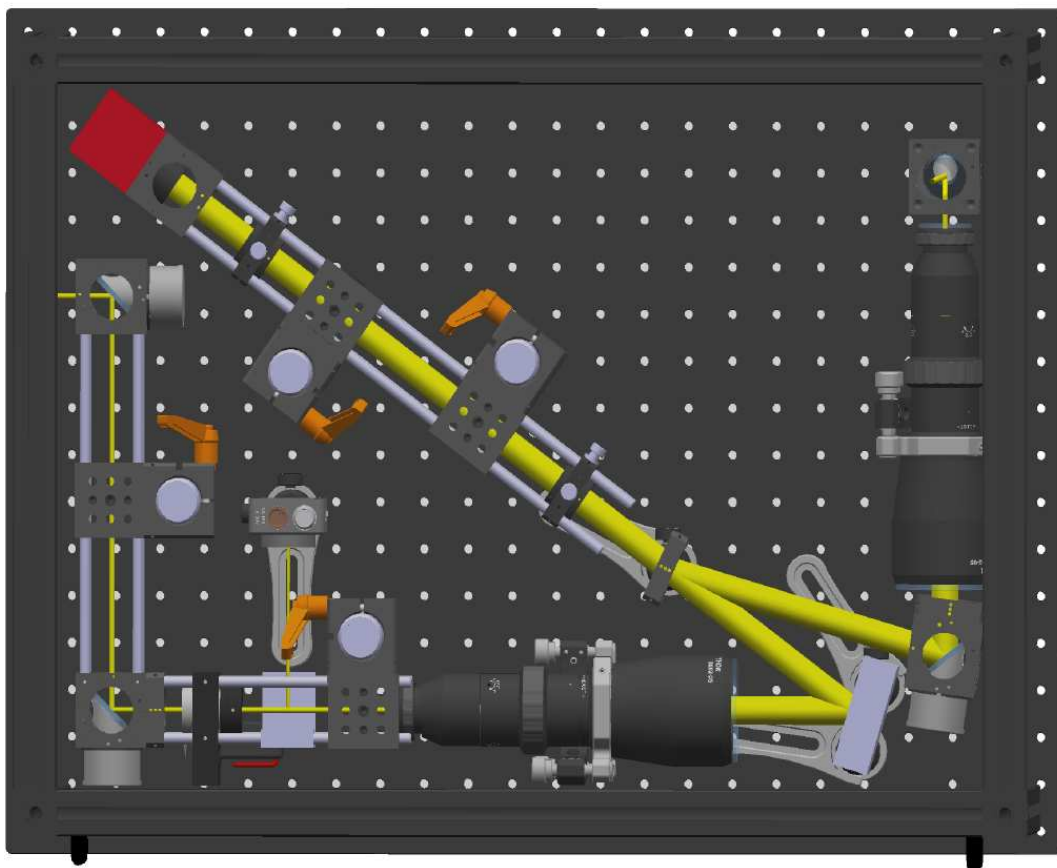


Figure 65 : Conception assistée par ordinateur du module de correction du front d'onde

Un miroir dichroïque placé juste avant le système de balayage permet de transmettre le laser et de réfléchir la seconde harmonique rétrodiffusée. L'énergie de seconde harmonique est ensuite mesurée avec un photomultiplicateur relié à l'ordinateur et placé après la réflexion du signal sur un miroir dichroïque (figure 66). De plus, analyseur de front d'onde permet de vérifier le front d'onde du laser utilisé pour l'intervention et doublé en fréquence à partir de la fuite du miroir placé immédiatement après le miroir déformable. Ce contrôle permet de faciliter la convergence de l'algorithme génétique correspondant à une position de miroir déformable optimale en évitant notamment que celui-ci prenne des positions trop éloignées de la configuration idéale, pouvant par exemple dévier le faisceau du parcours optique. Bien que permettant d'optimiser la qualité de la découpe, cette méthode nécessite d'effectuer un premier balayage de la cornée pour définir les positions du miroir déformable, elle ralentit donc l'intervention chirurgicale puisque la dynamique du miroir déformable est beaucoup plus lente que le système de balayage. De plus, les découpes sont de bonnes qualités et ont une profondeur de pénétration suffisante sans avoir recours à ce dispositif. Par conséquent, le module d'optique adaptative sera essentiellement utilisé pour corriger les aberrations induites par l'ensemble des optiques du démonstrateur et en particulier celles provoquées par le système de balayage et l'optique de focalisation.

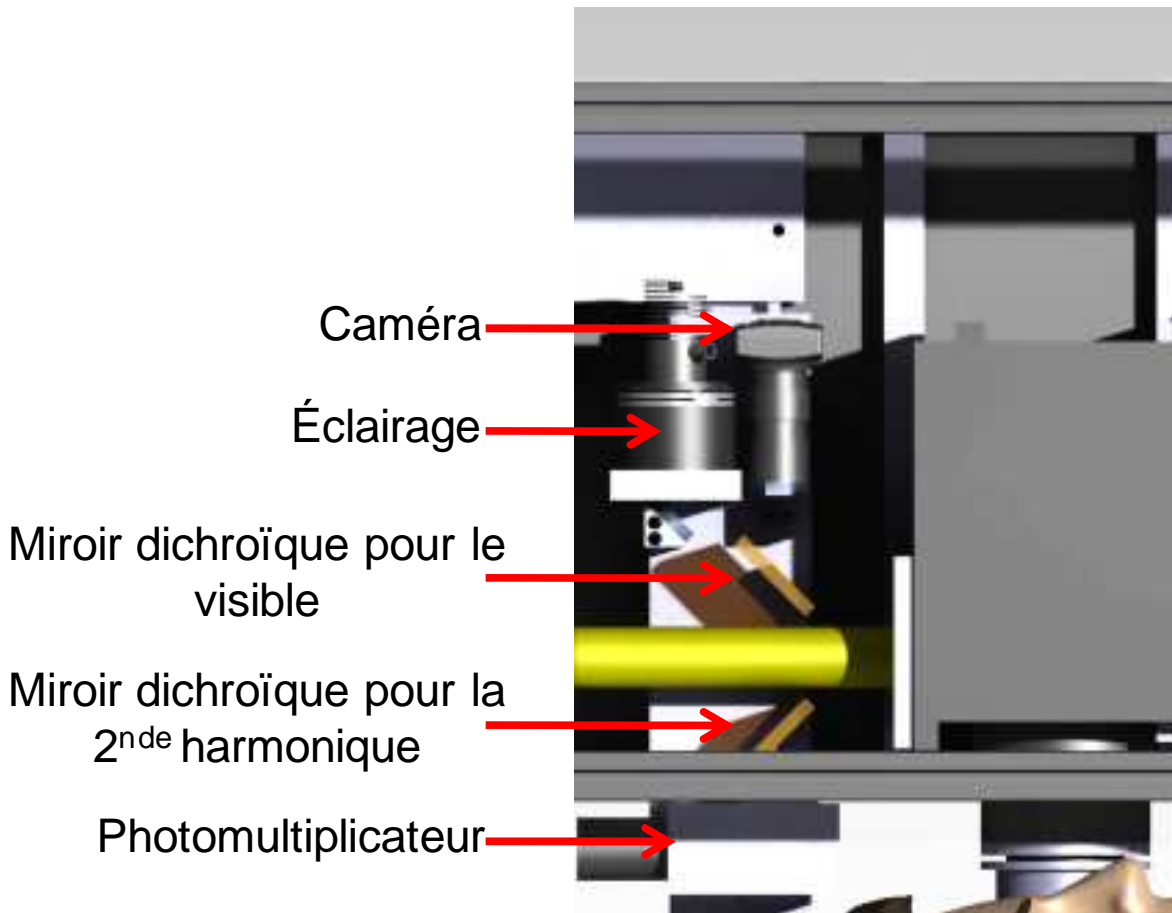


Figure 66 : Système sur rail permettant soit la mesure de l'énergie de la seconde harmonique vers l'arrière, soit l'éclairage et la visualisation de la surface de la cornée

6.4. Le dispositif démonstrateur

L'ensemble du démonstrateur est composé de trois modules automatisés et pilotés par ordinateur. L'ensemble des optiques sont reliées par un système tubulaire garantissant un bon maintien de l'alignement et une bonne rigidité dans le temps. Deux miroirs de renvoi situés en début et en fin de parcours optique de chaque module garantissent un ajustement rapide du passage du faisceau d'un module à l'autre. Le contrôle de l'énergie se fait par la succession d'une lame à retard $\lambda/2$ montée sur un moteur rotatif et d'une lame de Brewster dont l'énergie réfléchie est mesurée par une photodiode (figure 67).

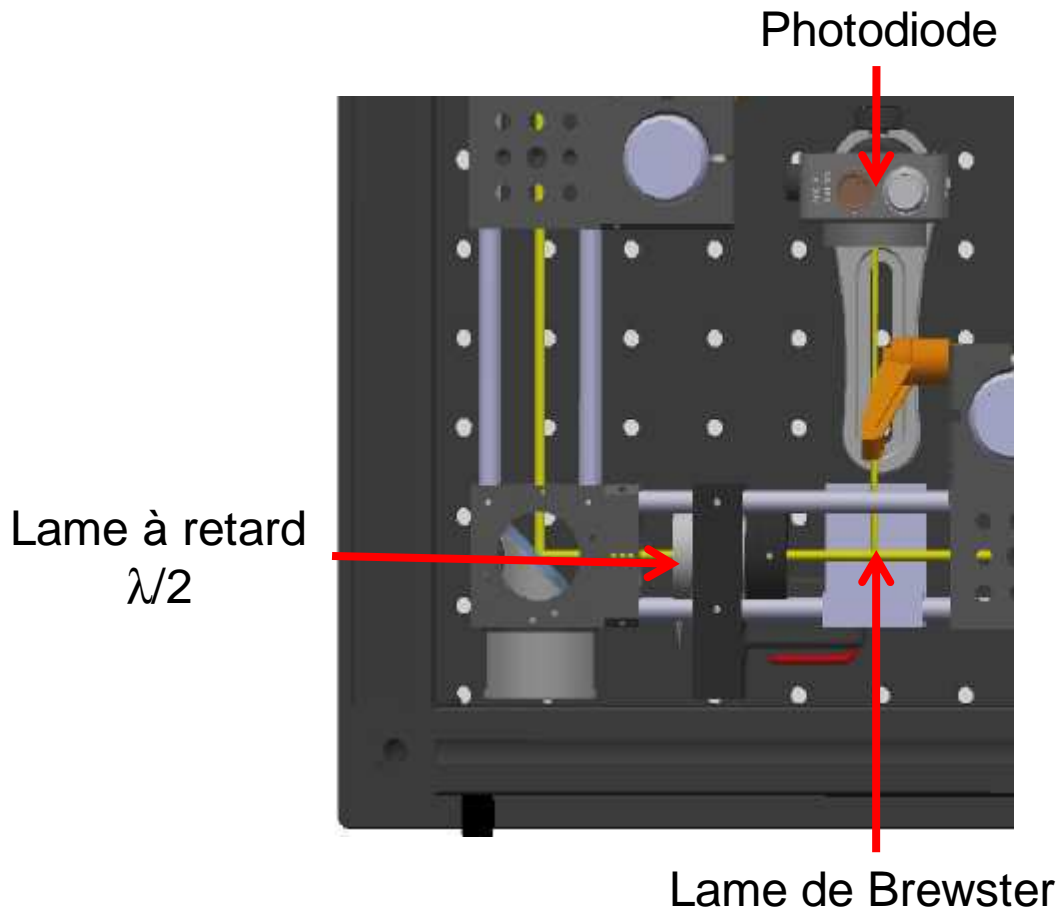


Figure 67 : Système de contrôle de l'énergie

Le miroir déformable est également piloté par ordinateur, qu'on utilise l'algorithme génétique couplé au diagnostic de seconde harmonique, ou qu'on l'utilise pour corriger les aberrations du système optique. Le déplacement dans le volume de la cornée est effectué par un moteur linéaire de course verticale, entraînant l'ensemble du module de délivrance du faisceau. Le même logiciel permet de déplacer les miroirs galvanométriques. Ce programme permet de réaliser les découpes représentées sur la figure 68:

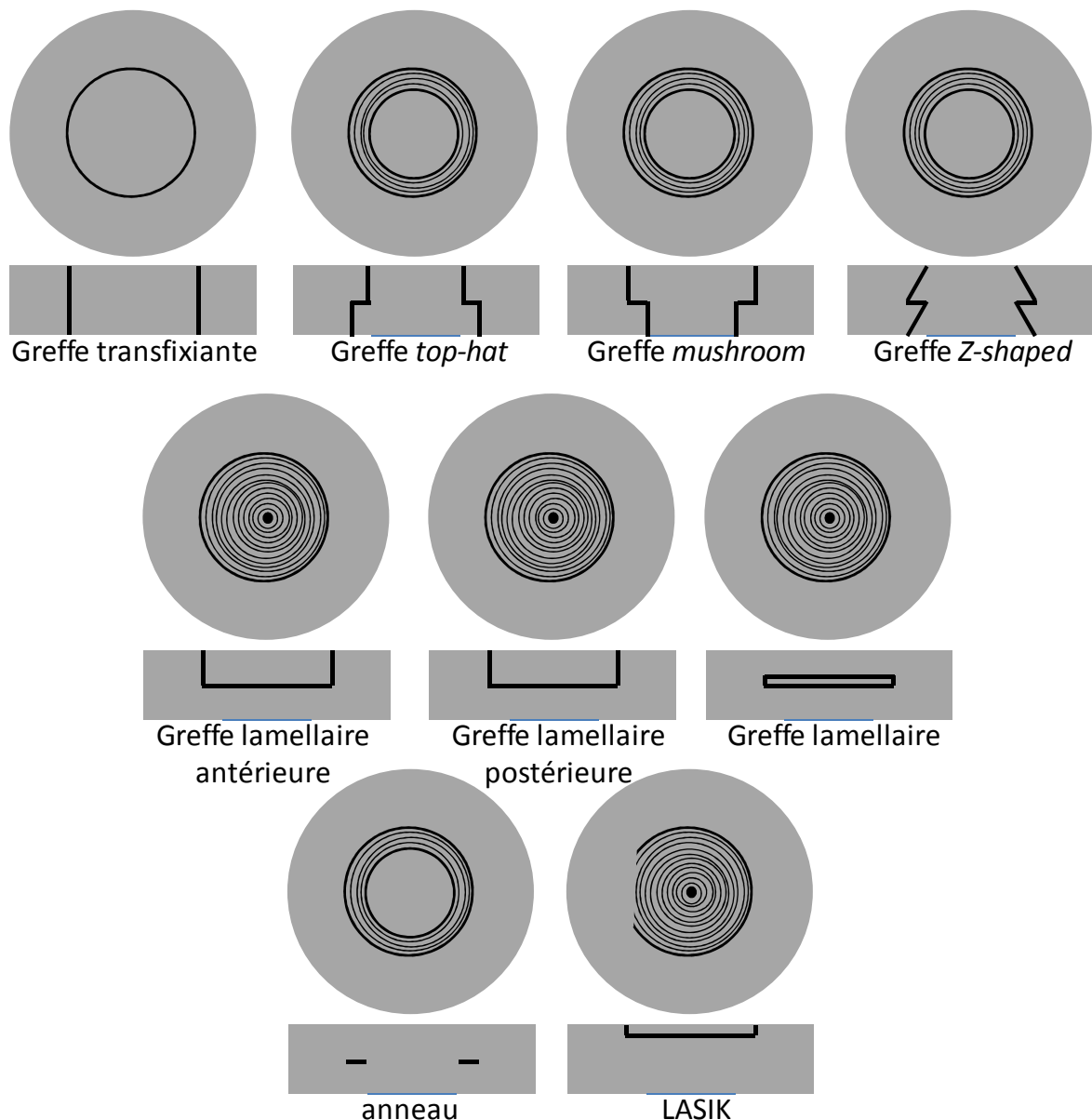


Figure 68 : Schéma des différentes coupes réalisables avec le démonstrateur GRECO

Le laser est focalisé dans la cornée à une distance de 5 mm après la sortie de la lentille f-thêta. La délivrance du faisceau est verticale et dans la direction du sol, ce qui permettrait à un patient de s'allonger en dessous du module pendant l'intervention comme sur les systèmes cliniques. Un cône d'aplanation monté sur ressort est fixé à la lentille de focalisation afin de ne pas suivre le mouvement de balayage. Une lame transparente fixée à son extrémité permet de déterminer la position de référence correspondant à la position du point de focalisation du laser lorsque le système est au repos et d'aplanir la cornée afin de travailler sur une surface plane. Nous avons choisi une lame en saphir car son seuil de claquage optique est supérieur au verre et à la

cornée, ce qui permet d'éviter l'usinage de cette lame par le laser et donc le dépôt de fragments dans la cornée [68]. Juste avant les miroirs galvanométriques, un rail permet de placer dans le trajet du faisceau soit un miroir dichroïque permettant de collecter la seconde harmonique, soit un autre miroir dichroïque réfléchissant dans le visible et permettant d'éclairer et d'imager la cornée. Le système de délivrance du faisceau permet de réaliser toutes les procédures actuellement utilisées cliniquement avec des durées d'intervention de 20 s à 40 s. Sur la figure 69 est présentée le schéma de l'ensemble du démonstrateur contenant le laser fibré, le module de correction du front d'onde et le système de délivrance du faisceau dessiné avec un logiciel de conception assistée par ordinateur³⁹. L'interface utilisateur du logiciel permettant de piloter l'ensemble des procédures est disponible sur la figure 70. Il permet de lancer les diagnostics en seconde harmonique et l'intervention chirurgicale et de suivre son avancement. Nous l'avons programmé à partir du logiciel Labview⁴⁰. Il reprend l'ensemble des procédures disponibles actuellement sur les systèmes cliniques excepté l'option de correction de la presbytie. Le choix de la procédure de découpe se fait en cliquant sur l'onglet correspondant en haut de l'interface utilisateur. Un voyant rond apparaissant en verre sur la figure 70 permet d'alerter le chirurgien dès que la procédure est prête à être lancée. Une fois que le chirurgien a défini les paramètres liés à la cornée et à l'énergie nécessaire pour l'intervention, celui-ci peut choisir de lancer directement la procédure de découpe ou de passer par le diagnostic en seconde harmonique. Un dernier interrupteur permet de stopper à tout moment l'intervention et d'obturer le passage laser.

³⁹ CATIA (Conception Assistée Tridimensionnelle Interactive Appliquée), Dassault Aviation, Vélizy-Villacoublay, France.

⁴⁰ Labview 2009, National Instruments, Austin, Texas, États-Unis.

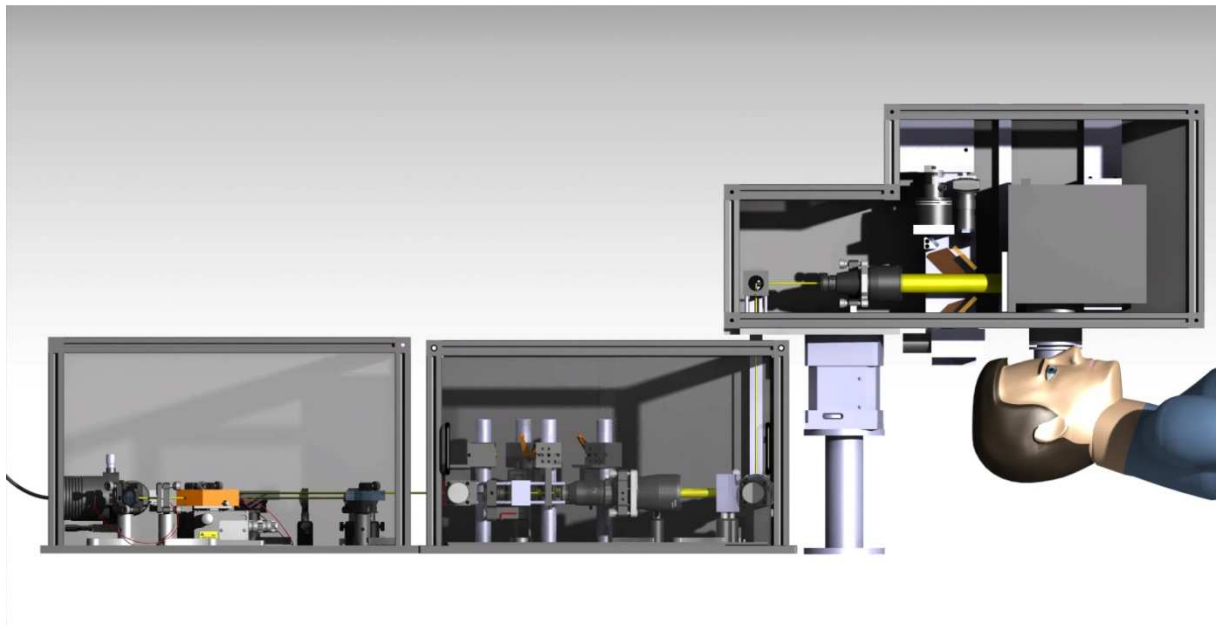
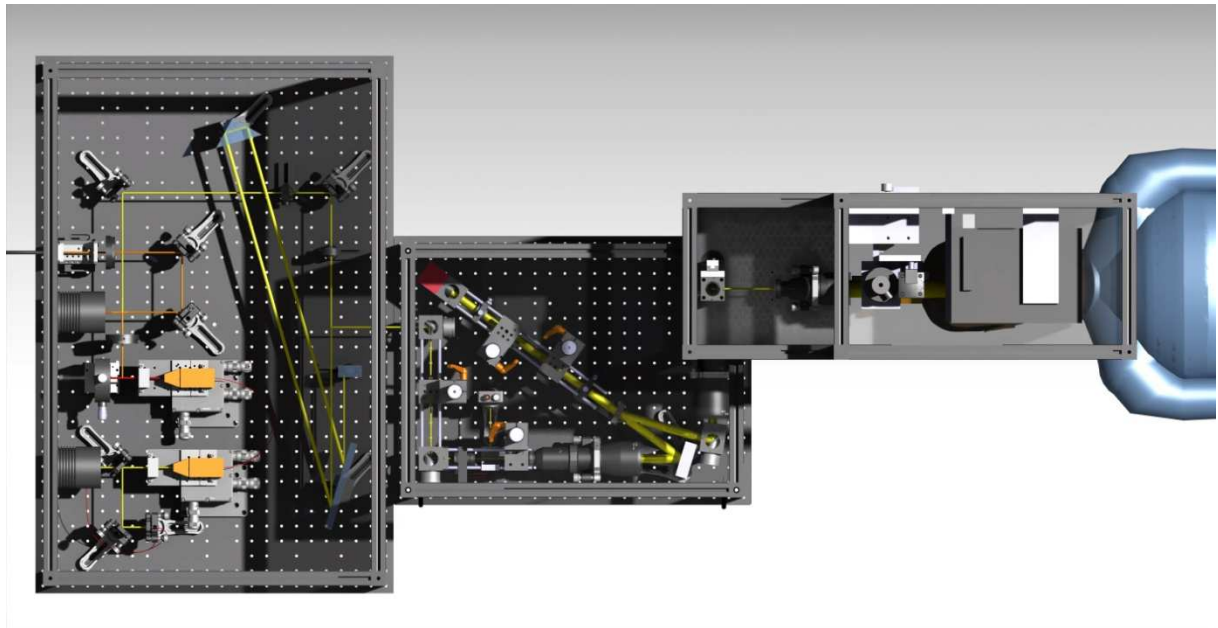


Figure 69 : Schéma (réalisé sous CATIA) du démonstrateur GRECO, vue de dessus (en haut) et de profil (en bas)

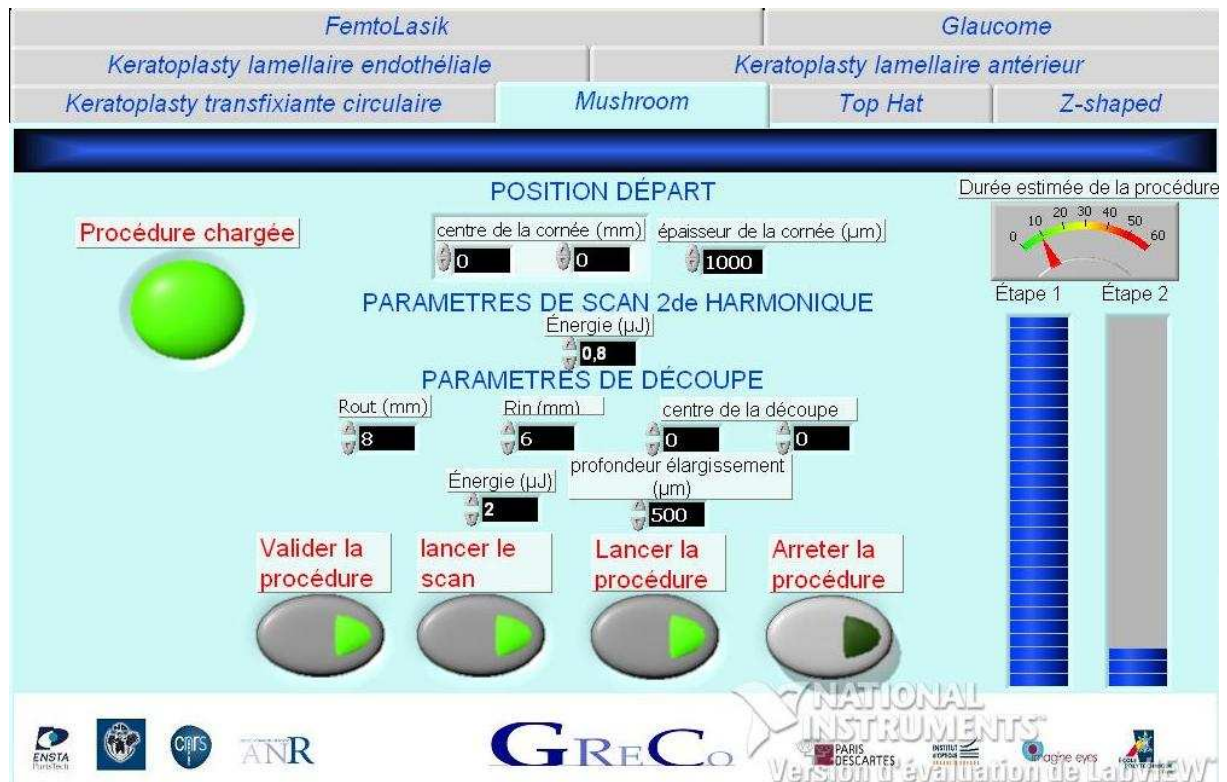


Figure 70 : Interface utilisateur du logiciel de pilotage du démonstrateur GRECO

6.5. Discussion sur les performances et les évolutions

Le dispositif démonstrateur permettra de réaliser en laboratoire l'ensemble des procédures de chirurgie de la cornée disponibles sur les systèmes cliniques. La durée des interventions varie entre 20 secondes et 40 secondes selon la complexité de la procédure. Sa structure modulaire le rend très polyvalent et nous permet de tester un grand nombre de paramètres. Cependant, un certain nombre d'évolutions sont nécessaires avant de pouvoir passer au développement d'un prototype qui permettrait de faire les premières études cliniques sur patient.

- Les sources laser doivent être optimisées :
 - pour la source erbium, il reste à étudier l'origine de la déstructuration du collagène. De plus, cette source ne délivre pas encore suffisamment d'énergie

pour autoriser tous les types de greffes. Cette contrainte pourra certainement être levée dans les années à venir avec le développement de fibres de cœurs plus larges afin d'augmenter l'énergie de pompe et donc l'énergie en sortie.

- La source OPG doit également être améliorée notamment grâce à un filtrage spectrale par exemple à l'aide d'une cuve d'eau afin d'obtenir un spectre parfaitement compatible avec celui du tissu. Des études de stabilité dans le temps, de reproductibilité des performances entre les cristaux et d'évolution de la lentille thermique doivent également être effectuées. D'autres cristaux compatibles avec cette technologie sont également disponibles et pourraient être testés.
- La partie optique adaptative doit également être optimisée si on souhaite pouvoir l'utiliser en temps réel. Notamment, la vitesse de l'algorithme doit être fortement accélérée pour diminuer la durée des interventions.
- Le système de balayage n'est pas encore optimal en termes d'aberrations, de vitesse et de taux de transmission :
 - pour améliorer la qualité optique et la rapidité, une bonne solution serait de développer les solutions 4 ou 5 du tableau 16. Ce système demande un développement important pour obtenir des optiques sur mesure optimisées à $1,65\ \mu\text{m}$;
 - Un effort important doit être fait pour optimiser la transmission des optiques et du système de balayage puisqu'actuellement la transmission globale est d'environ 50 %.
 - Un certain nombre de normes doivent être respectées pour obtenir les différentes autorisations. Cela correspond au marquage CE en Europe et à l'accord de la FDA aux États-Unis. On peut notamment citer la distance focale de l'optique de focalisation qui doit être d'au moins 2 cm contre 5 mm actuellement.
- Le système permet aujourd'hui des balayages d'environ 10 mm de diamètre. Pour utiliser le même montage dans le cadre de la chirurgie du glaucome, ce champ doit être augmenté d'environ 5 mm.
- Le déplacement de l'ensemble du module de délivrance n'est pas idéal pour obtenir une bonne précision et une bonne reproductibilité des translations verticales. Ce

Le système doit donc être remplacé par un système déplaçant uniquement les derniers éléments optiques avant la cornée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La chirurgie par laser femtoseconde s'est largement développée pour des applications sur tissu transparent tel que sur une cornée saine. Les formidables avantages de cet outil de part la précision, la reproductibilité et la sécurité qu'il confère à l'intervention chirurgicale expliquent la volonté de le voir se développer dans de plus en plus d'applications médicales. Cependant, dès que l'on sort du cadre du tissu transparent, la diffusion de la lumière devient un facteur contraignant qui limite fortement l'efficacité de cet outil. Le présent travail de thèse et le projet collaboratif GRECO⁴¹. Ils ont porté sur le développement d'un outil de chirurgie laser pour la greffe de cornée pathologique. Cette opération nécessite l'intervention dans le volume de tissus perturbants la propagation des faisceaux. Les propriétés optiques de ce tissu sont étroitement liées au degré d'ordre dans sa structure. Une désorganisation provoquée par des pathologies entraîne une perte de transparence, un épaissement du tissu et une augmentation de la diffusion. Les mécanismes de diffusion dans la cornée sont essentiellement de type Rayleigh, leur influence décroît donc rapidement avec l'augmentation de la longueur d'onde. La solution technologique proposée a donc consisté en un décalage de la longueur d'onde des sources lasers femtoseconde vers la fenêtre de relative transparence du tissu centrée à environ 1650 nm alors que les systèmes clinique actuels disposent de sources laser dont la longueur d'onde d'émission est centrée autour de 1 μm . Pour étudier cette évolution et proposer des solutions pouvant être intégrées dans un système clinique, trois sources ont été développées dont deux dans le cadre de cette thèse :

- une source accordable flexible utilisant le principe d'amplification paramétrique optique pompée par un laser de laboratoire titane:saphir. Elle a permis d'étudier l'interaction laser tissu et les profondeurs de pénétration entre 1200 nm et 1700 nm. L'originalité de cette source vient de l'utilisation de deux cristaux différents pour permettre la sélection, la conversion et l'amplification des longueurs d'onde que nous avons testées. Elle délivre des impulsions de 300 μJ sur une durée de 100 fs et à une cadence de 1 kHz ;

⁴¹⁴¹ ANR-06-TecSan-025

- une source accordable compacte utilisant le principe de génération paramétrique optique pompée par un laser commercial dopé ytterbium et offrant des performances énergétiques deux ordres de grandeur au dessus de l'état de l'art. Cette source a permis d'étudier précisément l'interaction laser tissu et la profondeur de pénétration entre 1450 nm et 1700 nm et de comparer les performances de découpes avec celles effectuées à la longueur d'onde des systèmes cliniques. Elle utilise la technologie des cristaux polarisés périodiquement actuellement en plein développement. Elle délivre des impulsions de 500 fs avec une énergie de 20 μ J deux ordres de grandeur au dessus de l'état de l'art. Ces performances sont valables pour des cadences de 10 kHz ;
- une source fibrée erbium à 1600 nm développée par l'Institut d'Optique Graduate School [4].

Les expériences de chirurgie ont permis de démontrer ou de confirmer les résultats suivants :

- les profondeurs de pénétration à 1030 nm (longueur d'onde similaire à celle des systèmes clinique actuels) ne sont pas suffisantes pour effectuer une greffe de cornée nette, régulière et complète lorsque ce tissu est œdémateux ;
- au niveau du pic d'absorption de l'eau entre 1400 nm et 1550 nm, les profondeurs de pénétration sont faibles et des effets secondaires (modification de la structure du collagène) sont visibles même à de faibles énergies ;
- à 1650 nm, les profondeurs de découpes atteignent 900 μ m sur des cornées fortement œdémateuses pour des énergies entre 1 et 2 μ J. Les cornées œdémateuses traitées cliniquement ne dépassant que rarement 850 μ m d'épaisseur, ce qui confirme la pertinence de l'usage de cette longueur d'onde pour une application de greffe de cornée pathologique. Cette évolution a permis d'augmenter les profondeurs de pénétration du laser d'environ un facteur trois par rapport aux résultats des lasers cliniques actuels.

Enfin, un dispositif démonstrateur a été développé permettant d'effectuer des expériences de greffe de cornée automatisées opérant à la nouvelle longueur d'onde et

proposant les mêmes géométries de découpes que celles disponibles sur les systèmes cliniques.

La problématique de la profondeur de pénétration des lasers dans le tissu ne se réduit pas à la seule application sur cornée pathologique. On peut envisager un grand nombre d'autres indications qui bénéficieraient d'une diminution des contraintes de diffusion sur la propagation du faisceau des lasers grâce à un décalage de leurs longueurs d'onde d'émission vers 1,65 μm . Par ailleurs ces outils étant encore souvent très coûteux, il serait particulièrement intéressant de les rendre plus polyvalent en développant des systèmes multitâches. Il n'est pas impossible d'envisager que les ophtalmologistes puisse un jour disposer d'un outil unique pour réaliser à la fois des interventions sur la cornée (capot cornéen, greffes, presbytie...), la sclère (glaucome...), le cristallin (cataracte...), la rétine (transfert de gènes...), etc...

Un certain nombre de travaux de recherche et de développement sont aujourd'hui en cours ou en discussion et permettent d'illustrer ces propos :

- une application utilisant la nouvelle longueur d'onde est aujourd'hui en cours au sein de notre groupe : le projet ANR-08-TecSan-012 NOUGAT et le travail de doctorat de Caroline Crotti débuté en octobre 2008 traitent de la problématique de chirurgie du glaucome grâce à un laser femtoseconde utilisant ce décalage de la longueur d'onde d'émission. Le tissu à traverser est la sclère et les profondeurs de pénétration nécessaires sont semblables à celles de la cornée puisque le canal de Schlemm se situe à environ 800 μm sous la conjonctive (partie antérieure de la sclère). La source OPG développée dans cette thèse a permis de valider le premier jalon du projet et les premiers résultats effectués à partir de la source OPA sont déjà très encourageants, puisque nous avons réalisé une découpe transfixiante présentée en histologie sur la figure 71 :

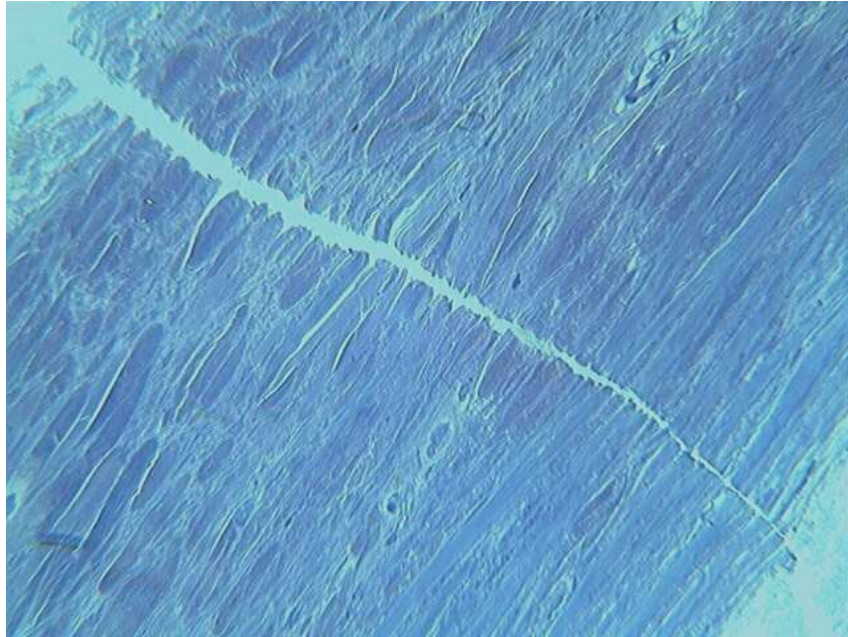


Figure 71 : Coupe histologique d'une incision transfixiante réalisée dans la sclère avec la source OPA centrée à 1650 nm.

- Une autre application déjà proposée par des systèmes commerciaux émettant autour de 1 μm concerne la chirurgie de la cataracte. En effet, lorsque le cristallin est cataracté, ce tissu devient diffusant. Il reste toutefois à déterminer si la diffusion est également de type Rayleigh et donc si elle baisse effectivement avec la longueur d'onde. Ce tissu n'ayant pas de pigment, le spectre de transmission devrait normalement être semblable à celui de la cornée et de la sclère.

En parallèle de ces applications chirurgicales, l'équipe Optique-Photonique-Santé du Laboratoire d'Optique Appliquée continue ses recherches plus fondamentales sur les propriétés optiques de la cornée (particulièrement le projet de thèse de Tal Marciano débuté en 2009) et sur l'interaction laser tissu. Un projet est également en étude pour une application de transfert de gènes sur la rétine assistée par laser femtoseconde.

