L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en chirurgie réfractive ?

Perspectives de la modification programmée par le femtolaser de l'indice de réfraction de la cornée en chirurgie réfractive (LIRIC)

D. GATINEL
Fondation Rothschild, PARIS.

Les techniques de chirurgie réfractive cornéenne utilisant les lasers femtoseconde et excimer se fondent sur le principe énoncé il y a plus de 30 ans par Munnerlyn *et al.* : la modification de la puissance optique du dioptre cornéen est médiée par une modification de sa géométrie [1]. Le pouvoir optique d'une lentille ne dépend pas uniquement de sa courbure, mais aussi de son indice de réfraction. À géométrie inchangée, toute modification de l'indice de réfraction d'une lentille en fait varier la puissance optique : cette propriété est mise à profit pour simplifier la géométrie et amincir les verres de lunettes par l'utilisation de matériaux à fort indice.

Une technologie destinée à modifier l'indice de réfraction au sein de biomatériaux et de tissus oculaires a été développée à l'université de Rochester. Elle repose sur un système de balayage par impulsions lasers femtosecondes de faible énergie.

Les premiers résultats de la technique de correction réfractive par modification de l'indice de réfraction de la cornée ont été présentés en 2019. Baptisée LIRIC (*Laser Induced Refractive Index Correction*) et promue par la société américaine Clerio Vision, elle représente une approche originale pour la prise en charge de certaines amétropies. Cette technologie peut également être appliquée à des dispositifs correcteurs comme les lentilles de contact et les implants intraoculaires.

Indice de réfraction : définition et rôle

L'indice de réfraction est une grandeur sans dimension décrivant le comportement de la lumière au sein d'un milieu particulier. Souvent noté n, l'indice de réfraction intervient dans les formules de vergence et la loi de Snell-Descartes, qui met en jeu le rapport des indices respectifs du milieu incident et de réfraction pour prédire l'angle avec lequel est réfracté un rayon lumineux. Une définition simplifiée de l'indice de réfraction est le rapport entre la vitesse de la lumière dans le vide et dans le milieu considéré : le vide a pour indice 1.

Bien qu'il soit communément supposé supérieur à 1 dans les matériaux classiques utilisés dans la conception de dispositifs optiques, l'indice de réfraction peut en réalité prendre des valeurs bien différentes. Les milieux biréfringents possèdent deux indices et certains matériaux particuliers peuvent avoir un indice dit non linéaire. La valeur de l'indice dépend ainsi de la longueur d'onde de mesure mais aussi des paramètres qui caractérisent le milieu de propagation de la lumière : température, pression, densité, etc. Les contraintes imposées à un matériau transparent modifient son indice.

Plus un matériau est dense, plus son indice de réfraction est élevé. Les valeurs rapportées concernent généralement une longueur d'onde située dans le jaune-vert (autour de 555 nm). L'indice de réfraction de l'air est de 1,000293, celui de l'eau 1,333. Le verre possède un indice de 1,52 et le diamant de 2,52. La cornée est un tissu biologique partiellement hydraté : l'indice du stroma cornéen, égal à 1,376, est naturellement supérieur à celui de l'humeur aqueuse ou du vitré (respectivement 1,337 et 1,336). L'indice kératométrique possède une valeur théorique réduite vis-à-vis de celle du stroma (par exemple 1,3375). Cette valeur est ajustée pour que la vergence calculée à partir du rayon de courbure cornéen antérieur coïncide avec celle, estimée, de la cornée totale.

Correction optique des biomatériaux par modification contrôlée de l'indice de réfraction

Même si un matériau est transparent pour une radiation donnée (infrarouge) et n'absorbe que des radiations plus énergétiques (ultraviolet), il est possible, grâce à l'excitation d'un

rayonnement laser femtoseconde de faible énergie, de créer l'absorption spontanée de multiples photons de moindre énergie au sein de la zone de focalisation. Cette interaction provoque en retour des modifications physiques locales susceptibles de faire varier l'indice de réfraction du matériau traité.

Des variations d'indice de réfraction comprise entre –0,10 et +0,10 ont ainsi été "gravées" dans des lentilles en hydrogel [2], en scannant celles-ci avec un laser femtoseconde focalisé à 200 µm sous leur surface. L'amplitude de la variation d'indice dépend de la vitesse de scan et de la puissance délivrée par le laser. Elle découle de l'effet de dépolymérisation partielle suivie d'une élévation de l'hydratation locale du matériau. À puissance constante mais en faisant varier la vitesse de balayage, il a été possible de générer des variations spatiales d'indice, dont l'effet réfractif était équivalent à celui d'une lentille cylindrique de puissance égale à –0,9 D.

L'écriture de dispositifs de correction réfractive de haute qualité par modification de l'indice de réfraction sur des supports naturels ou artificiels nécessite la connaissance des paramètres d'exposition laser, qui provoqueront le changement souhaité d'indice de réfraction. Ainsi, la prédétermination du *pattern* d'écriture d'une structure réfractive nécessite de trouver une fonction qui relie le changement d'indice de réfraction attendu avec les paramètres qui contrôlent la vitesse de délivrance du rayonnement femtolaser de faible énergie. Cette fonction permet ensuite de déterminer les paramètres d'exposition nécessaires pour induire la variation d'indice désirée en chaque point focal du matériau parcouru par le faisceau laser [3]. Cette approche a été utilisée pour écrire des microlentilles dans des lentilles de contact souples en hydrogel.

En améliorant les processus d'écriture visant à mieux contrôler l'effet délivré par les modulations d'intensité et de vitesse de déplacement, Gandara-Montano *et al.* ont montré qu'il était possible d'atteindre la précision requise pour "écrire" des corrections équivalentes à la correction d'un polynôme de Zernike particulier [3]. Pour permettre la correction d'amétropies équivalentes à plusieurs dioptries en fines couches au sein du tissu traité, il est nécessaire de recourir à des techniques de repliement de phase comparables aux techniques de design des lentilles amincies de type Fresnel. Le design optique de lentilles de contact souples (Acuvue, Johnson & Johnson) a bénéficié de ce type de technologie qui ouvre de nouvelles perspectives pour la réalisation de corrections contactologiques innovantes, car non aisément réalisables avec des techniques de moulage ou fraisage.

La technique de modification d'indice réfractif au femtolaser a également été appliquée *in vitro* sur des implants de cristallin artificiels. Des travaux sont en cours pour résoudre les défis techniques qu'impose la délivrance de ce type de correction en postopératoire sur des lentilles implantées dans le sac capsulaire [4].

Modification *in vivo* : technique LIRIC pour les yeux humains

La possibilité de modifier localement l'indice de réfraction de la cornée grâce à des impulsions lasers femtosecondes a été démontrée expérimentalement, *ex vivo* et *in vivo* chez l'animal et l'homme [5-9]. Cette nouvelle approche a fait l'objet d'études expérimentales et de premiers essais cliniques aux États-Unis.

Classiquement, un laser femtoseconde infrarouge est utilisé en chirurgie réfractive cornéenne pour la réalisation de découpes intrastromales, lors de la réalisation du volet de Lasik ou de la création du lenticule intrastromal avec la technique Smile. Avec la technique LIRIC, l'énergie des impulsions est abaissée à un seuil où le processus d'absorption à deux photons résulte en une augmentation locale et précise de l'indice de réfraction. L'énergie des pulses est en effet comprise entre 1/100^{e} et 1/1 000^{e} de celle utilisée en chirurgie cornéenne classique. Au sein de la zone d'impact du laser, dont le diamètre est compris entre 5 et 10 µm, se produit une élévation de la densité des fibrilles collagènes. Cette modification physico-chimique induit une augmentation locale de l'indice de réfraction de la cornée. Avec cette variante baptisée IRIS (*Intra-tissue Refractive Index Surgery*), il a été montré que des augmentations d'indice de réfraction stromal pouvaient être obtenues avec une amplitude de +0,037 (soit une augmentation théorique de 1,376 à 1,413) [5].

La compensation de la presbytie est une indication particulièrement ciblée par cette technologie, dans la mesure où elle pourrait conjuguer les expériences acquises en matière de multifocalité cornéenne et d'implantation diffractive. Les observations préliminaires d'une cohorte d'yeux humain pseudophaques avec implant monofocal opérés grâce à une procédure LIRIC ont été présentées par le Dr Scott MacRae [10] (***fig. 1***). Pour ces yeux, un laser femtoseconde a été programmé pour délivrer un *pattern* de correction de type réseau de Fresnel, où la variation locale de l'indice de réfraction du tissu cornéen visait un effet optique comparable à celui des marches diffractives des implants multifocaux (addition +2,50 D, ***fig. 2***). La délivrance de cette correction femtolaser intrastromale durait en moyenne 1 minute. Un gain d'1,5 ligne en vision de près a été mesuré en postopératoire, sans dégradation notable de la vision de loin.

L'expérience clinique préliminaire révèle des suites opératoires en rapport avec le caractère minimalement invasif de cette technologie : préservation de la transparence cornéenne, absence de toute brèche épithéliale et respect de l'innervation cornéenne. L'épaisseur concernée par la délivrance des impacts lasers

L'Année ophtalmologique

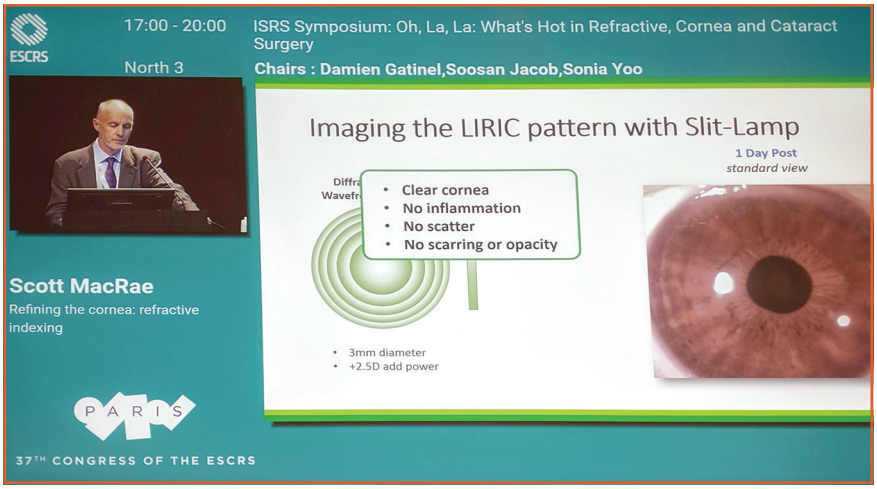

Fig. 1 : Présentation des principes et premiers résultats de la technique LIRIC par le Dr Scott MacRae (Rochester, NY, USA) lors du 37e congrès de l'ESCRS.

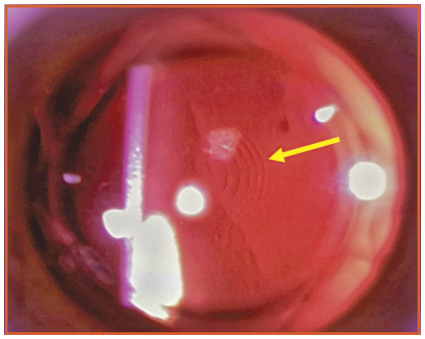

Fig. 2 : Aspect biomicroscopique après réalisation de la technique LIRIC pour induire une multifocalité cornéenne (addition +2,50 D) pour un œil pseudophaque (implant monofocal).

est limitée à une dizaine de microns, ce qui laisse augurer de la possibilité de procédures itératives ou reprises. La correction de l'hypermétropie, de l'astigmatisme, de la myopie et des aberrations de haut degré est théoriquement envisagée selon la société Clerio Vision.

Avantages potentiels et défis de la technique LIRIC

Cette technologie représente un saut conceptuel en chirurgie réfractive cornéenne. Minimalement invasive car effectuée sans retrait ni incision de tissu cornéen, elle offre la possibilité de délivrer des corrections réfractives même pour des cornées très fines. Le respect de la surface cornéenne et de l'innervation cornéenne augure de l'absence de sécheresse oculaire postopératoire. La faible épaisseur de la couche tissulaire concernée (10 µm) autorise *a priori* la réalisation de procédures multiples et de retouches. Cette technologie suscite notamment un espoir pour la correction de l'hypermétropie forte dans le plan cornéen.

Néanmoins, l'efficacité de ces techniques de correction réfractive repose sur certaines variables comme la précision du changement d'indice et sa distribution spatiale. L'induction de phénomènes diffractifs utiles exige en effet l'induction de déphasages finement ajustés des ondes lumineuses : ceux-ci reposent sur une modulation précise de l'indice réfractif du stroma. L'épaisseur de la zone traitée est un paramètre crucial pour l'induction d'une diffraction efficace dans le visible et l'espacement des zones concentriques doit être parfaitement contrôlé pour atteindre l'objectif réfractif souhaité.

Les performances de ce type de correction dépendront ainsi grandement de la qualité du transfert d'un *pattern* théorique de variation d'indice au sein du stroma cornéen et de la maîtrise d'éventuelles variations interindividuelles en matière d'interaction laser/tissu. Une partie des difficultés inhérentes à la chirurgie réfractive pourra être levée avec l'utilisation *in vitro* de cette technologie pour l'intégration de *patterns* correctifs dans des lentilles de contact ou intraoculaires.

Conclusion

Si de nombreuses études cliniques demeurent nécessaires avant qu'elle ne franchisse le seuil des centres de chirurgie réfractive, la technologie LIRIC augure une nouvelle ère en chirurgie réfractive, à condition que ses promesses en matière de précision réfractive et d'indications potentielles soient tenues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratecomy: a technique for laser refractive surgery. *J Refract Surg*, 1988;14:46-52.
2. Ding L, Blackwell R, Kumzler J *et al.* Large refractive index change in silicone-based and non-silicone based hydrogel polymers induced by femtosecond laser micromachining. *Opt Express*, 2006;14:11901-11909.
3. Gandara-Montano GA, Ivansky A, Savage DE *et al.* Femtosecond laser writing of freeform gradient index microlenses in hydrogel-based contact lenses. *Opt Mater Express*, 2015;5:2257-2271.
4. Petrak V, Stoy VA, Dudič M *et al.* Bioanalogic hydrogels as special materials for implantable lenses post-operatively adjustable by femtosecond lasers. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; 2017; New Orleans (LA).
5. Xu L, Knox WH, DeMagistris M *et al.* Noninvasive intratissue refractive index shaping (IRIS) of the cornea with blue femtosecond laser light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:8148-8155.

6. Ding L, Knox WH, Bühren J *et al*. Intratissue refractive index shaping (IRIS) of the cornea and lens using a low-pulse-energy femtosecond laser oscillator. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:5332-5339.
7. Wozniak KT, Gearhart SM, Savage DE *et al*. Comparable change in stromal refractive index of cat and human corneas following blue-IRIS. *J Biomed Opt*, 2017;22:55007.
8. Savage DE, Brooks DR, DeMagistris M *et al*. First demonstration of ocular refractive change using blue-iris in live cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:4603-4612.
9. Nguyen J, Werner L, Ludlow J *et al*. Intraocular lens power adjustment by a femtosecond laser: In vitro evaluation of power change, modulation transfer function, light transmission, and light scattering in a blue light-filtering lens. *J Cataract Refract Surg*, 2018;44:226-230.
10. MacRae S. Refining the cornea: refractive indexing. SRS Symposium Oh, La, La: What's Hot in Refractive, Cornea and Cataract Surgery. 37th Congress of the ESCRS, 2019, Sept 17. Paris, France.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.