Etat actuel de l'utilisation des lasers à excimères en médecine

S. Avrillier, E. Tinet et D. Etti

Laboratoire de Physique des Lasers, Université PARIS XIII, 93430 Villetaneuse, France

RESUME

Excimer lasers are particularly relevant for microsurgery since they can produce precise cuts with very little residual thermal effect. The 308 nm XeCl laser coupled to fibers is used in cardiology and neurosurgery. The 248 nm KrF laser can be used for the ablation of enamel in dentistry and the 193 nm laser is already clinically used for cornea surgery. Excimer laser-induced fluorescence is probably a good method for a medical diagnostic associated to these applications.

INTRODUCTION

Pratiquement dès que certains lasers sont devenus opérationnels et faciles à utiliser par des non spécialistes (lasers à argon, lasers à CO₂, lasers YAG, lasers He-Ne), c'est à dire dès les années 70, leur propriété de cohérence spatiale qui permet de concentrer leur énergie lumineuse sur de toutes petites surfaces a trouvé de nombreuses applications en médecine et en biologie. Ainsi, le laser à argon est devenu un outil presque courant pour les ophtalmologues (traitement des décollements de rétine), le laser à CO₂ est utilisé comme bistouri ou pour détruire des lésions précancéreuses du col de l'utérus, le laser He-Ne permet le positionnement spatial d'appareils de radiographie.

Au delà de ces applications immédiates, de multiples possibilités thérapeutiques et diagnostiques plus sophistiquées sont apparues au fil des années grâce à la mise en oeuvre de nouveaux lasers et grâce aux performances sans cesse accrues des fibres optiques qui permettent de véhiculer le rayonnement à l'intérieur du corps humain.

Des résultats cliniques très prometteurs ont déjà été obtenus dans certains domaines (réduction des plaques d'athérome en cardiologie, destruction de calcul rénaux en urologie, raccordement de petites artères en microchirurgie etc.).

L'utilisation des lasers en médecine et en biologie est donc un domaine qui devrait connaître une forte extension dans les années à venir.

De manière générale, quels que soient la longueur d'onde et le mode d'émission du laser utilisé pour une action directe sur un tissu vivant, il est intéressant de noter que l'énergie spécifique totale requise pour obtenir un résultat se situe entre 10 et 10³ J/cm² [1]. Les divers processus d'interaction tissu-rayonnement étant en fait déterminés par la façon dont cette énergie est délivrée. Il est d'usage de classer ces divers processus en quatre groupes par ordre de durée d'exposition qui peut, elle, varier de 12 ordres de grandeurs

- L'interaction électromagnétique obtenue avec des impulsions de 10 ps à 10 ns.

- La photoablation U.V. (impulsions de 10 à 300 ns).

- Le mode thermique (1 à 10 s d'exposition)

- L'interaction photochimique douce (quelques secondes en mode continu)

L'étendue de la zone touchée par l'irradiation dépend de la longueur d'onde d'émission du laser. Il existe pour les tissus biologiques une "fenêtre thérapeutique" incluant le visible et l'infrarouge proche (de 400 nm à 1,2 μm) pour laquelle le rayonnement peut pénétrer sur plusieurs centimètres. Par contre dans l'ultraviolet (fortement absorbé par les protéines) et l'infrarouge lointain (fortement absorbé par l'eau), la pénétration ne se fait que sur quelques dizaines de microns.

D'autres facteurs sont également importants pour déterminer l'étendue du volume affecté par l'irradiation. Dans une utilisation en mode thermique, les dimensions de ce volume dépendent des valeurs relatives du temps d'émission et du temps de diffusion thermique du tissu irradié [2]. Dans une utilisation en impulsions courtes, où cette diffusion est réduite, le volume concerné ne dépendra plus que des caractéristiques optiques du tissu (absorption, diffusion, réflexions).

Enfin l'effet obtenu, lié à la longueur d'onde utilisée et à l'énergie accumulée à un instant donné dans un volume donné, peut aller de la simple excitation spécifique de chromophores endogènes ou exogènes contenus dans le tissu, à la destruction macroscopique d'une partie de ce volume (vaporisation, photoablation U.V. ou photodisruption). Dans la cinétique de ces processus les durées de vie des niveaux excités (électroniques, vibrationnels ou rotationnels) jouent un rôle primordial ainsi que les différentes voies de désexcitation ou les voies réactionnelles.

Parmi tous les processus utiles en médecine, le phénomène de photoablation U.V., provoqué par des impulsions de quelques dizaines de nanosecondes de lumière ultraviolette est caractérisé par l'excellente qualité et l'extrême précision des incisions obtenues.

De nombreuses études expérimentales [3,4,5] ont montré qu'au dessus d'un certain seuil les lasers à excimères pouvaient être utilisés pour découper, dans pratiquement tous les matériaux biologiques, des volumes cylindriques de dimensions parfaitement contrôlées et dont les parois, exemptes de toute brûlure, sont nettes et précises: la largeur de l'incision est celle du faisceau et sa profondeur est de l'ordre de quelques dizaines de microns par impulsion laser, les tissus environnants restants intacts (figures 1 et 2)

Figure 1: Cheveu humain gravé à 193 nm

Figure 2: Impact laser obtenu en bout de fibre à 308 nm dans une paroi artérielle. Largeur 600 μm , profondeur 500 μm .

La "photoablation U.V." des tissus biologiques ne peut en aucun cas être comparée à une pure vaporisation thermique puisque l'énergie requise pour l'ablation d'un certain volume est typiquement 3 à 4 fois inférieure à celle que nécessiterait sa vaporisation. Comme pour les autres matériaux, ce phénomène est encore assez mal connu bien qu'il fasse l'objet de nombreuses recherches fondamentales [6]. Son étude est un domaine extrêmement riche qui demande une connaissance plus approfondie de la cinétique des transitions d'énergie des biomolécules et des effets collectifs induits dans le volume irradié.

Les applications potentielles de la photoablation U.V. sont très diverses et concernent tous les domaines où une ablation précise d'un petit volume de tissu est nécessaire. Elle est déjà utilisée à titre expérimental en ophtalmologie pour la gravure de la cornée, en cardiologie [7] pour l'ablation des plaques athéromateuses dans les artères coronaires (diamètre de l'ordre du mm), en dentisterie, en neurochirurgie et de façon générale en microchirurgie (destruction de microstructures en embryologie, opérations orthopédiques fines comme celle du ménisque...).

Par ailleurs, nous verrons également que les lasers à excimères peuvent être utilisés pour établir des diagnostics par spectroscopie de fluorescence induite.

Dans l'exposé qui suit, nous évoquerons successivement les applications médicales en cours d'expérimentation ou d'évaluation dans l'ordre décroissant de leur proximité à l'utilisation clinique de routine.

OPHTALMOLOGIE

La photoablation U.V. par laser à excimères ArF à 193 nm est utilisée ici pour modifier la courbure de la surface de la cornée de façon à corriger des défauts de vision de l'oeil (myopie, hypermétropie, astigmatisme). Plusieurs appareils médicaux sont déjà commercialisés dans le monde entier et certains d'entre eux ont été homologués officiellement aux Etats-Unis. Des résultats immédiats remarquables ont été obtenus sur plusieurs centaines de patients mais l'évolution à moyen et long terme reste encore un sujet de polémique.

Le lecteur trouvera plus de détails dans l'article de M.GROSS consacré à ce sujet dans ce même volume.

CARDIOLOGIE

Les maladies cardio-vasculaires sont une des causes de mortalité les plus fréquentes dans les pays développés. Elles sont le plus souvent provoquées par la formation de plaques athéromateuses conduisant à un rétrécissement (sténose) des artères coronaires qui irriguent le muscle cardiaque (diamètre < 3mm). Cette maladie peut également se développer dans les autres artères du corps ou artères périphériques.

L'introduction par voie percutanée fémorale d'un cathéter vecteur d'un produit radio-opaque, permet de diagnostiquer de façon courante ce type d'atteintes. Lorsqu'une intervention s'impose, le chirurgien procède soit à un pontage, dans une opération à thorax ouvert (circulation extra-corporelle), soit, si cela est possible (plaque localisée et non calcifiée) à une angioplastie mécanique par un ballonnet gonflable introduit au niveau de la sténose par un cathéter du même type que celui qui est utilisé pour le diagnostic, le malade étant alors conscient. Cette technique est moins traumatique et moins chère que le pontage mais ses résultats sont souvent compromis par une resténose à court ou moyen terme. Par ailleurs ces deux méthodes ne sont pas applicables à tous les malades et en particulier dans les cas de sténoses diffuses ou/et calcifiées.

L'attrait principal de l'angioplastie par laser est qu'elle pourrait *in fine* être utilisée pour traiter des sténoses multiples, étendues et calcifiées des coronaires par voie percutanée. L'utilisation de lasers classiques continus (argon, YAG) fonctionnant dans le visible ou dans l'infrarouge s'est révélée jusqu'à présent assez désastreuse à cause des effets thermiques qu'il engendrent (perforations, brûlures profondes des tissus environnants, réocclusion précoce), [8,9,10] Seuls les lasers pulsés restent envisageables [11] et parmi eux le laser à excimères XeCl (308 nm) semble être le mieux placé actuellement pour diverses raisons:

Fig. 3 - Profondeur d'ablation en fonction du nombre de tirs laser à 4.23 J/Cm² sur un fragment d'aorte humaine fortement fibrosée. L'épaisseur de chaque couche de la paroi artérielle est indiquée sur la figure (intima (côté lumière de l'artère), média, adventice). L'efficacité de la photoablation est beaucoup plus faible dans l'adventice que dans les autres couches qui sont le siège de la maladie athéromateuse. L'adventice est atteinte en 5 tirs et la perforation n'est obtenue qu'après 100 tirs.

a) - Les études *in vitro* de la photoablation à 308 nm de parois artérielles humaines athéromateuses dans l'air, le sérum ou le sang ont clairement démontré son aptitude à produire des incisions fines et contrôlées sans dommages thermiques sous-jacents [3,4] et cela même dans des plaques fortement calcifiées. Le seuil de photoablation est voisin de $1,4 \text{ J/cm}^2$. L'épaisseur de la couche nécrosée sur les bords de l'incision est presque toujours inférieure à $50 \mu\text{m}$. De plus dans tous les cas nous avons pu constater une remarquable résistance de la couche extérieure de la paroi artérielle (adventice) à la photoablation à 308 nm (Figure 3), ce qui représente un facteur de sécurité important pour l'angioplastie *in vivo* puisque la perforation de l'artère est rendue ainsi plus difficile.

b) - Il est possible, moyennant quelques précautions de transporter de fortes puissances à 308 nm dans des fibres optiques.

Dans ce domaine, la difficulté provient de la mauvaise qualité optique des faisceaux lasers à excimères (section rectangulaire ou carrée de 1 à 4 cm^2 avec des inhomogénéités et des divergences horizontale et verticale différentes) et des densités surfaciques de puissance extrêmement élevées mises en jeu (de l'ordre du GigaWatt par cm^2)

Les résultats que nous obtenons actuellement sont indiqués dans le tableau suivant.

Table 1 - Energies et intensités obtenues à la sortie de diverses fibres de 1 m de long. Durée de l'impulsion 100 ns

Diamètre du cœur (μm)	Energie de sortie par impulsion (mJ)	Int. de sortie par impulsion (J/Cm^2)
1000	100	13
600	48	17
400	19	15,1
200	4	12,7

L'accès des artères coronaires a été récemment ouvert à l'angioplastie percutanée par l'amélioration de cathéters contenant de nombreuses fibres très fines ($100 \mu\text{m}$ de cœur) disposées concentriquement autour d'une lumière centrale. Cette lumière permet d'utiliser les mêmes guides métalliques que pour l'angioplastie par ballonnet.

Des études multicentriques visant à l'homologation de plusieurs appareils commercialisables sont en cours [12-15]. Les publications correspondantes, relatant plus de 1000 cas de par le monde, font état d'une technique sûre, grâce à laquelle des résultats immédiats satisfaisants ont été obtenus notamment pour les lésions calcifiées. Le taux des resténoses reste voisin de celui des traitements par ballonnet (40 à 50% à 6 mois) mais sera très certainement réduit si la proportion de surface optiquement active est accrue à l'extrémité des cathéters.

ORTHOPEDIE

Le laser XeCl couplé à une fibre également été utilisé [16] pour remodeler le cartilage articulaire ou lisser le ménisque dans des opérations du genou. L'observation endoscopique permettant de travailler encore une fois à partir d'une ouverture très réduite. Plusieurs dizaines de patients ont ainsi été traités. Bien que les résultats aient été décrits comme satisfaisants, cette application ne semble pas, à notre connaissance, être poursuivie actuellement.

NEUROCHIRURGIE

Des essais préliminaires, *in vitro*, de photoablation UV à 308 nm en bout de fibre de tissus cérébraux frais ont démontré qu'il était possible d'obtenir une destruction propre, sans effet thermique ni fumée, d'une région petite et bien délimitée.

Par ailleurs, les neurochirurgiens disposent actuellement d'une méthode de reconnaissance et de repérage à trois dimensions des structures cérébrales, fondée sur le traitement informatique des scans RMN. Cette méthode leur permet, grâce à la technique dite de "stéréotaxie", d'atteindre, avec une sonde très fine, n'importe quelle partie du cerveau à partir d'un orifice de dimensions réduites pratiqué dans le crâne. Le trajet en ligne droite est calculé de façon à éviter les vaisseaux sanguins. Cette opération, complètement indolore pour le patient qui n'est pas endormi, n'est utilisée actuellement que pour faire des biopsies de régions suspectes.

Une collaboration a été mise en place entre notre équipe et plusieurs équipes de neurochirurgiens, pour mettre au point une méthode thérapeutique qui, associant le laser à excimères et sa fibre UV à la technique de stéréotaxie, permettrait de détruire de petites tumeurs cérébrales sans ouvrir le crâne du malade.

Une expérimentation animale *in vivo* sur le rat a été entamée en mai 1991 pour déterminer les paramètres optimaux de cette méthode (énergie par impulsion, cadence de tir, surface active et géométrie de la sonde). L'examen histologique des résultats à 1 jour, 10 jours, 1 mois, 6 mois montre une destruction localisée des tissus visés avec peu de lésions dans les tissus environnants. La poursuite de cette étude devrait aboutir dans un proche avenir à la création d'un nouvel outil de chirurgie à "crâne fermé".

DENTISTERIE

La prévention de la carie dentaire par utilisation de fluor a permis, depuis 1965, une récession d'environ 50% du nombre des caries sur les surfaces lisses des dents. Par contre, le nombre de caries sur les sillons des molaires reste important notamment chez les enfants. Ces sillons, de largeur très faible, peuvent atteindre la jonction entre l'émail et la dentine et les poils des brosses à dents sont trop gros pour pouvoir nettoyer correctement ces fissures. Il est donc nécessaire de trouver d'autres méthodes de prévention.

Nous avons donc décidé [17], avec le Pr. MELCER, de faire une étude *in vitro* de l'action, sur ces sillons, du rayonnement laser KrF à 248 nm. Le but étant d'une part de réaliser un sillon plus large (environ 1 mm) et d'autre part de modifier et de stériliser l'émail au fond du sillon.

25 molaires humaines, saines, ont été irradiées avec des intensités allant de 0,5 à 13 J/cm² pendant des séquences de 200 à 500 tirs laser. La forme du faisceau a été travaillée optiquement pour obtenir des traits de 50 microns à 2 mm de large sur 1 cm de long. Chaque échantillon est ensuite observé à la loupe binoculaire puis au microscope électronique. La dent est ensuite sectionnée le long de l'impact laser pour étudier les effets en profondeur.

La photoablation réalise une gravure parfaitement linéaire avec des parois lisses et régulières. La profondeur et la largeur de l'impact laser dépend de la densité surfacique d'énergie par impulsion. Le seuil se situe à $(0,7 \pm 0,2)$ J/cm². La profondeur d'ablation est de 0,4 micron par impulsion à 5 J/cm².

Le fond du sillon est lisse et restructuré sur environ 1 micron de profondeur, ce qui laisse penser qu'il existe alors une bonne protection contre la carie: le fond du sillon devient accessible et s'est montré résistant aux solutions acides.

Des expériences sont actuellement en cours pour affiner les paramètres de l'irradiation. Cette technique pourrait dans l'avenir devenir une méthode de prévention efficace de la carie dentaire.

Par ailleurs, la photoablation UV des céramiques étant un domaine très peu exploré, nous avons entamé une étude sur des céramiques proches de l'émail.

DIAGNOSTIC

La fluorescence induite par laser sur les molécules endogènes ou sur des colorants exogènes spécifiques est un très bon moyen de diagnostic en temps réel de l'état des cellules. Citons parmi d'autres la possibilité de mesurer ainsi le rapport NAD/NADH, révélateur de l'état d'anoxie des cellules [18], ou le diagnostic très précoce de cancer par détection de la fluorescence de l'hématoporphyrine fixé sélectivement sur des cellules malignes [19,20]. Encore une fois les fibres optiques permettent de travailler *in situ* par une technique non invasive. Ce domaine est encore peu exploré et la meilleure connaissance des spectres de fluorescence des divers tissus, *in vivo*, devrait apporter dans l'avenir beaucoup de moyens diagnostiques supplémentaires.

Il serait très intéressant, en particulier, de pouvoir utiliser la fluorescence induite par une impulsion à très faible énergie du laser à excimères thérapeutique pour savoir avant de déclencher la photoablation U.V. si le tissu situé à l'extrémité de la fibre est effectivement un tissu à détruire.

Un appareil de spectroscopie par fluorescence induite en bout de fibre, utilisant un détecteur optique multicanaux a été mis au point dans notre laboratoire. Il permet d'enregistrer un spectre de fluorescence avec un seul tir de quelques μJ au bout d'une fibre de 600 μm de diamètre de coeur. Il est utilisé *in vitro* pour la reconnaissance de l'athérome dans les coronaires, mais aussi pour tenter de différencier les tissus cérébraux traversés au cours d'une procédure de stéréotaxie; on espère ainsi disposer d'une méthode diagnostique plus rapide et mieux adaptée au traitement ablatif par laser que la méthode biopsie + analyse histologique.

Figure 4: Spectres de LIF (excitation à 308 nm) obtenus *in vitro* en bout de fibre après un seul tir de 4 μJ dans de la matière cérébrale humaine. La matière blanche se distingue de la matière grise grâce au rapport des intensités à 451,9 (A) et 433,9 nm (B). L'état cancéreux se traduit dans la matière blanche par l'intensité relative des pics à 362 (C) et 383,6 nm (D). Des tests plus fins sont à trouver en ce qui concerne l'état cancéreux de la matière grise.

Les premiers spectres réalisés montrent une différence sensible entre les différents types de tissus. On commence ainsi à reconnaître la matière cérébrale blanche ou grise, saine ou cancéreuse (voir Figure 4).

CONCLUSION

Les méthodes de chirurgie par lasers à excimères sont encore à leur début. Associées, pour certaines d'entre elles, à un diagnostic par fluorescence induite, elles trouveront très certainement, dans un proche avenir, leur place spécifique parmi les outils thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOULNOIS J.L. Lasers in Medical Science vol 1 (1986)
- [2] WELCH AJ. IEEE J. Quantum. Electron. QE 20 12(1984) 1471
- [3] LINSKER R., SRINIVASAN R., WYNNE J.J. AND ALONSO D.R., Lasers Surg. Med. 4 (1984) 201.
- [4] SINGLETON D.L., PARASKEVOPOULOS G, TAYLOR R.S., HIGGISON L.A.J. IEEE J. Quantum Electron. QE23 (1987) 1772.
- [5] DELETTRE E., AVRILLIER S., OLLIVIER J.P., BERTHIER J.P., RAYNAL E. AND ROUGIER Y. accepted Lasers in Med. Science.
- [6] LAZARE S. AND GRANIER V., Laser Chem. 10 (1989) 25.
- [7] OLLIVIER J.P., AVRILLIER S., GANDJBAKHCK I, RAYNAL E, DEBOURAYNE J, DRONIOU J, Eur. Heart. J. 9 (1988) 331
- [8] CHOY D.S.J., STERTZER S.H., ROTTERDAM H.Z. AND BRUNO M.S., Am. J. Cardiol. 50 (1982) 1209.
- [9] ABELA G.S., NORMANN S., COHEN D., FELDMAN R.L., GEISER E.A. AND CONTI R., Am. J. Cardiol. 50 (1982) 1199.
- [10] OLLIVIER J.P., ROSSANT P., GANDJBAKHCH I., WARME-JANVILLE B., QUENZER A., BRION R. ET DRONIOU J., Arch. Mal. Coeur 4 (1985) 554.
- [11] For an extensive bibliography, see for example SANBORN, T.A. Circulation 78 (1988) 769.
- [12] LITVACK F., EIGLER N.L., MARGOLIS J.R., et al Am.J.Cardiol. 66(1990)1027
- [13] SANBORN T.A., BITTL J.A., HERSHMAN R.A., SIEGEL R.M. J.Am.Coll.Cardiol. 17(1991)169B-73B
- [14] EUROPEAN STUDY GROUP ON CORONARY EXCIMER LASER ANGIOPLASTY Circulation 84Supl II(1991)362

[15] COOK S.L., EIGLER N.L., SHEFER A., GOLDENBERG T., FORRESTER J.S.,
LITVACK F.,
Circulation 84(1991)632

[16] KOORT H.J., SPIE 1424(1991)53

[17] MELCER J., VITALE M., AVRILLIER S., LABORDE P., GUILLAUMIN D.,
Innov.Tech.Biol.Med. 11(1990)68

[18] RENAULT G, RAYNAL E, SINET M, MUFFAT-JOLY M, VALLOIS J.M, BERTHIER J.P,
CORNILLAULT J, GODARD B. Am. Heart. J. 108(1984)428

[19] DOUGHERTY T.J, Photochem. Photobiol. 45(1987)879

[20] For an extensive bibliography se ANDERSSON-ENGELS S.,
Lund Reports on Atomic Physics LRAP108(1989)