L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Pathologies cornéennes : quoi de neuf ?

→ **P. FOURNIE**
Centre de Référence National du Kératocône, CHU Purpan, TOULOUSE.

L'année écoulée a permis de clarifier l'utilisation des corticoïdes dans les kératites bactériennes. Le *cross-linking* du collagène cornéen dans le kératocône poursuit son évolution avec des nouveautés en devenir. Enfin, les techniques lamellaires confirment leur place prépondérante parmi les greffes de cornée.

La corticothérapie dans la prise en charge des kératites bactériennes

L'utilisation de corticoïdes locaux en phase aiguë de traitement des kératites bactériennes est controversée. Peu de données dans la littérature permettent de se forger une opinion tranchée. Certaines études rapportent un risque d'allongement de la durée de l'infection et de récidive infectieuse, alors que d'autres sont en faveur d'une meilleure récupération visuelle par modulation de médiateurs inflammatoires de la cicatrisation.

L'étude SCUT (pour "corticoïdes dans les ulcères cornéens"), soutenue par l'Institut national des yeux (NEI) américain, vient de rendre ses conclusions sur les bénéfices d'un traitement adjuvant corticoïdes dans les kératites bactériennes [1, 2]. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle comparant un traitement de kératite bactérienne par une fluoroquinolone de 4e génération (moxifloxacine), associée soit à un corticoïde local (prednisolone), soit à un placebo (chlorure de sodium). Les deux groupes incluaient 250 patients chacun. Tous les patients avaient une confirmation microbiologique de l'infection bactérienne par culture positive à 48 heures. Les germes en cause étaient des gram positifs dans 72,3 % des cas (*Streptococcus pneumoniae* 49,4 %, *Nocardia* 11,1 %, *Staphylococcus* coagulase négative 4,3 %, *Staphylococcus aureus* 3,2 %) et des gram négatifs dans 27,7 % des cas (*Pseudomonas aeruginosa* 21,9 %, *Moraxella* 3 %). Quarante-huit heures après le début du traitement par moxifloxacine était introduit soit le traitement par prednisolone, soit par placebo, à raison d'une goutte 4 fois par jour pendant une semaine, puis 2 fois par jour pendant une semaine, puis 1 fois par jour pendant une semaine.

L'étude SCUT n'a pas retrouvé de différence entre les deux groupes sur le principal critère qui était l'acuité visuelle à trois mois. Il n'y avait pas non plus de différence à trois mois sur la vitesse de réépithélialisation ni sur la profondeur ou la taille de l'infiltrat. Le taux de complications et notamment de perforations cornéennes, de greffes de cornée thérapeutique "à chaud" ou de co-infections fungiques n'était pas différent entre les deux groupes. Par contre, une analyse en sous-groupes a retrouvé une différence en faveur du groupe corticoïdes pour les kératites "les plus sévères" (avec une acuité de départ basse inférieure ou égale à "compte les doigts") et pour les ulcères de localisation centrale.

Les limites de cette étude concernent d'abord les germes rencontrés. Le recrutement a été réalisé majoritairement (à 97 %) en Inde avec une fréquence plus grande de *Nocardia* que sous nos climats. Aussi la sévérité des cas de kératite était-elle plus importante que celle rencontrée dans d'autres séries de kératites bactériennes. La posologie de la corticothérapie peut également être critiquée, certains auteurs préconisant une fréquence d'instillation supérieure. Enfin, tous les patients ont été traités par une mono-antibiothérapie de large spectre (non disponible en France) mais avec possibilité d'associer une autre antibiothérapie en cas d'évolution péjorative. Quinze pour cent des patients de chaque groupe ont d'ailleurs bénéficié de l'association d'un autre antibiotique pendant le traitement. Seuls étaient inclus les patients avec une confirmation d'infection bactérienne par culture positive à 48 heures. N'étaient pas inclus les abcès cornéens profonds à risque de perforation, ainsi que les kératites "sans germe identifié" ou à risque d'infection ou de co-infection fungique.

Pathologies cornéennes

En conclusion de l'étude SCUT, la corticothérapie locale n'améliore pas l'acuité visuelle des patients à trois mois, mais ne semble pas s'accompagner de complications. Un effet bénéfique sur les "kératites sévères" semble se dessiner, mais reste à confirmer par une étude incluant spécifiquement ces formes sévères.

Où en est-on du "cross-linking" du collagène cornéen dans le kératocône ?

Le *cross-linking* du collagène cornéen se décline maintenant au pluriel : *cross-linking* standard, transépithélial, iontophorèse, *flash cross-linking*, *cross-linking* isolé ou associé à d'autres techniques chirurgicales…

Le congrès EuroKératoCône II qui s'est déroulé les 23 et 24 septembre derniers à Bordeaux a insisté sur l'efficacité du *cross-linking* du collagène cornéen standard dans la stabilisation du plus grand nombre de cornées kératoconiques. Le protocole standard consiste à désépithélialiser la cornée pour favoriser la pénétration de la riboflavine (vitamine B2) avant l'exposition aux UVA, pour une durée totale de traitement de 1 heure. Si la progression du kératocône doit être avérée pour faire un *cross-linking*, il est cependant recommandé actuellement d'indiquer un *cross-linking* dès la découverte d'un kératocône pédiatrique, soit avant 15 ans. Avant cet âge, le risque de progression rapide du kératocône incite à ne pas perdre de temps, partant du principe qu'il vaut mieux traiter un kératocône au stade le moins évolué possible. De la même façon, la découverte d'une ectasie cornéenne post-lasik indique le traitement par *cross-linking*, ces formes étant à risque de progression, même tardivement, en raison de la fragilisation biomécanique de la cornée.

Les nouveautés concernent la facilitation de la technique opératoire par deux moyens : éviter la désépithélialisation cornéenne et raccourcir la durée opératoire. Les techniques de *flash cross-linking* qui visent à raccourcir l'opération reposent sur une augmentation de la puissance d'énergie délivrée sur une durée calculée pour obtenir in fine la même quantité d'énergie que dans la technique standard. Le *cross-linking* transépithélial permettrait d'éviter la douleur postopératoire et les complications liées à la désépithélialisation, comme le risque infectieux ou cicatriciel. Les premières techniques reposent sur une addition à la riboflavine d'un solvant pour faciliter la pénétration transépithéliale (***fig. 1***). Cette technique semble être moins efficace que la technique standard [3]. D'autres approches sont en cours d'évaluation, dont l'iontophorèse qui utilise un faible courant électrique pour faire passer la riboflavine, qui est une macromolécule, à travers l'épithélium cornéen.

Enfin, ces techniques de *cross-linking* s'additionnent de plus en plus à d'autres techniques chirurgicales. Le but est de stabiliser la cornée avant un geste chirurgical complémentaire : implantation phaque, photokératectomie réfractive guidée par la topographie, cornéoplastie par micro-ondes (Keraflex), anneaux intracornéens. La potentialisation d'une technique opératoire, notamment les anneaux intracornéens, reste à démontrer à travers des études comparatives à venir.

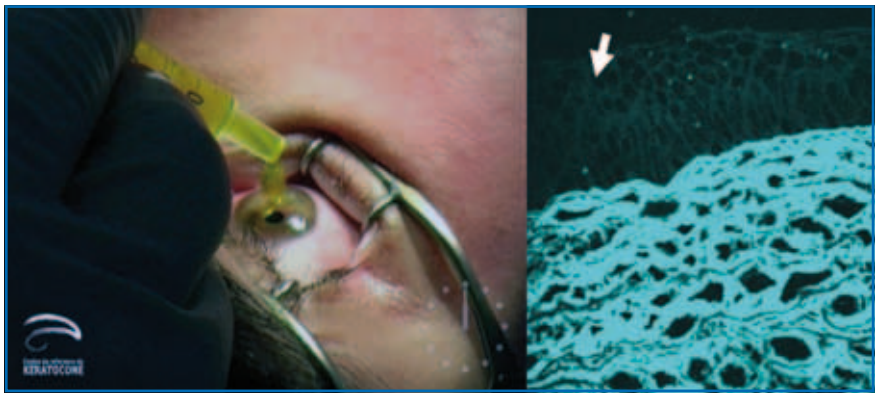

Fig. 1 : La riboflavine transépithéliale permet une diffusion à travers l'épithélium cornéen (flèche) grâce au relâchement des jonctions épithéliales par l'utilisation d'un solvant. Sur l'image de droite, la fluorescence stromale de la riboflavine est révélée par microscopie confocale.

Etat des lieux des greffes de cornée lamellaires

Les greffes de cornée lamellaires antérieures conservent les couches profondes endothélio-descémétiques dans les pathologies cornéennes stromales, avec en chef de file : le kératocône. Leur essor se confirme depuis dix ans et l'introduction de techniques de dissection profonde dont la plus répandue est la *big-bubble* [4] (***fig. 2***). Des études multicentriques récentes renseignent sur les avantages attendus de cette technique : la moindre perte cellulaire endothéliale, le taux de rejets inférieur et la bonne récupération visuelle.

Ainsi, sur 56 patients, 28 greffes lamellaires antérieures profondes et 28 greffes

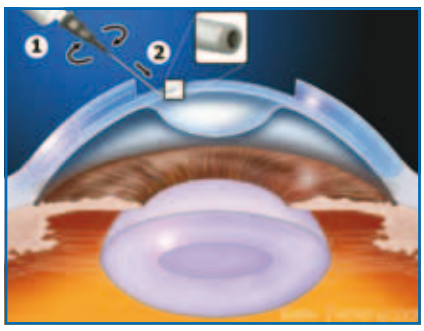

Fig. 2 : Dans la technique de la big-bubble, le clivage entre le stroma profond et la membrane de Descemet est réalisé à l'aide d'une bulle d'air, ce qui permet d'obtenir un plan uniforme, régulier.

transfixiantes, Cheng *et al.* [5] rapportent une perte cellulaire endothéliale moyenne à 1 an de 27,7 % pour les greffes transfixiantes contre 12,9 % pour les lamellaires. L'acuité visuelle moyenne était meilleure pour les greffes transfixiantes à 3 et 6 mois, puis identique à partir du 12e mois, en raison de probables remaniements cicatriciels initiaux de l'interface entre la cornée donneur et receveur. L'astigmatisme était identique dans les deux groupes.

Reinhart *et al.* [6] rapportent une méta-analyse de la littérature portant sur 41 études de 1 843 greffes lamellaires antérieures profondes. Les principales complications étaient une perforation peropératoire de la membrane de Descemet dans 11,72 % des cas, mais finalement ne nécessitant une conversion peropératoire en greffe transfixiante que dans 2,01 % des cas. Une conversion en greffe transfixiante dans un deuxième temps ne concernait que 0,38 % des cas. Un "haze" de l'interface était retrouvé dans 0,65 % des cas, une double chambre antérieure postopératoire précoce chez 3,53 % des patients. Le taux de rejets de greffe était de 0,49 % avec 0,05 % de rejet épithélial et 0,43 % de rejet stromal. Dans cette même méta-analyse [6], 11 études comparaient 481 greffes lamellaires antérieures profondes à 501 greffes transfixiantes. Dans les 11 études, la déperdition endothéliale était supérieure après transfixiante. Concernant l'acuité visuelle, 6 études ne retrouvaient pas de différence. Une était en faveur des lamellaires, alors que 4 étaient en faveur des transfixiantes. Dans ces 4 études, la technique chirurgicale n'exposait pas la membrane de Descemet et conservait une partie du stroma cornéen. Il semble ainsi important de favoriser les techniques permettant de mettre à nu la membrane de Descemet. L'astigmatisme était identique dans les deux types de greffe dans 9 études et ne semble donc pas être meilleur après lamellaire comme cela avait pu être avancé.

La greffe de cornée endothéliale est devenue en cinq ans le traitement de référence des décompensations endothéliales. Deux techniques essentiellement sont possibles :
– automatisée par découpe du greffon à l'aide d'un microkératome (DSAEK pour *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) ;
– manuelle par clivage sur le greffon de l'endothélio-Descemet (DMEK pour *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) (***fig. 3***).

La DSAEK est la technique la plus répandue. Lee *et al.* [7] ont rapporté, sur une méta-analyse de 34 études, les complications les plus fréquentes : 14 % de décollements du greffon, 5 % de décompensations endothéliales primaires du greffon, 3 % de glaucomes par bloc pupillaire et 10 % de rejets de greffe. Si la déperdition endothéliale est accélérée dans la période postopératoire précoce, elle se ralentit au bout d'un an pour, vers la 3e année postopératoire, devenir inférieure à la déperdition endothéliale observée après greffe transfixiante [8]. L'interrogation sur la déperdition endothéliale après greffe endothéliale semble être en partie levée avec une perte plus lente qu'après greffe transfixiante. Cela restera à confirmer sur un suivi plus long.

L'acuité visuelle est en revanche inférieure après DSAEK qu'après DMEK avec un plus faible pourcentage de patients atteignant 10/10e en postopératoire de DSAEK [9]. L'expansion de la DMEK est cependant limitée par sa difficulté technique. La préparation du greffon qui nécessite une dissection de la couche endothélio-descémétique faisait état d'une perte de tissu par déchirure variant de 10 à 50 % lors des premiers reports. La perte de tissu cornéen semble, après une phase d'apprentissage, bien plus réduite et se situer entre 0 et 10 %. La difficulté de la technique provient surtout de la manipulation et du déploiement du greffon en chambre antérieure.

Le taux de décollements du greffon (***fig. 4***) est plus élevé qu'après DSAEK avec une nécessité de réinjection d'air en chambre antérieure plus importante.

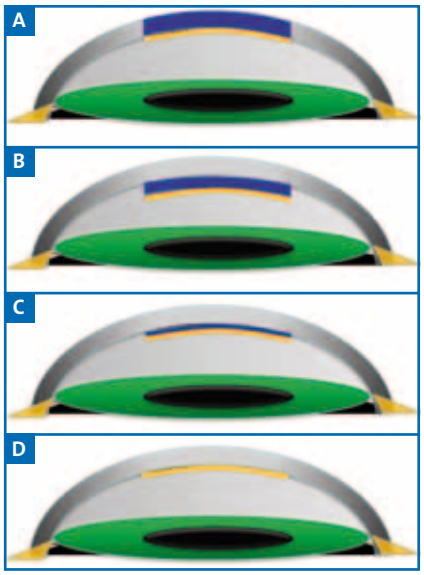

Fig. 3 : La greffe transfixiante remplace toute l'épaisseur cornéenne (**A**). La DSAEK ("Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty") (**B**) apporte l'endothélio-Descemet du greffon ainsi qu'une lamelle stromale plus ou moins épaisse. Si elle est fine, on parle d'UT-DSAEK pour "ultra-thin" DSAEK (**C**). La DMEK ("Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty") (**D**) n'apporte que l'endothélio-Descemet du greffon sans stroma.

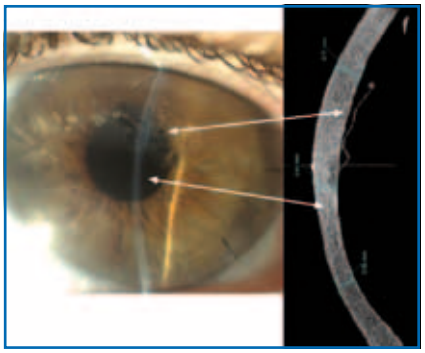

Fig. 4 : Un décollement postopératoire du greffon dans une DMEK peut être cliniquement difficile à voir et nécessiter un examen par OCT. Dans ce cas, on retrouve une corrélation entre la zone de cornée œdémateuse et le décollement supérieur du greffon. Sur l'OCT, la cornée apparaît épaissie, œdémateuse, en regard du décollement, alors qu'elle est plus fine, claire, à l'endroit où le greffon est adhérent.

Pathologies cornéennes

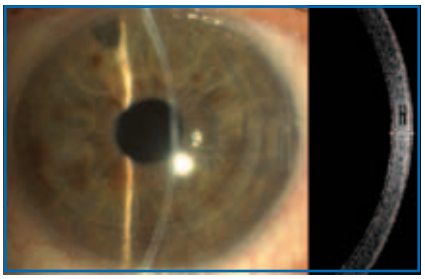

Fig. 5: Dans l'UT-DSAEK, l'épaisseur stromale du greffon est très faible, surtout au centre, en général inférieure à 80 microns.

Ham *et al.* [10] rapportent, sur une série de 50 patients, un taux de décollements de 24 % ; Guerra *et al.* [11], sur 136 patients, un taux de 62 %. Le but de l'*ultra-thin* DSAEK (UT-DSAEK) (***fig. 5***) est de conserver la facilité technique de la DSAEK tout en conservant les avantages de la DMEK, notamment la meilleure récupération d'acuité visuelle.

Fig. 6 : Des remaniements cicatriciels de l'interface peuvent être à l'origine d'un "haze" qui pourrait limiter la récupération visuelle. Ces remaniements pourraient être plus fréquents après DSAEK où la face du greffon est stromale, qu'après DMEK où le stroma du greffon est absent.

En pratique, certaines études [12] sont en faveur d'une corrélation entre l'épaisseur du greffon et la récupération visuelle alors que d'autres ne la retrouvent pas [13-15]. D'autres facteurs, comme les remaniements cicatriciels de l'interface, pourraient intervenir dans la récupération visuelle après greffe endothéliale (***fig. 6***). D'autres études sont nécessaires. Quelle que soit la technique, les greffes de cornée endothéliale constituent probablement la plus grande avancée chirurgicale de la pathologie cornéenne de ces 10 dernières années.

Bibliographie

1. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R *et al.* ; for the Steroids for corneal ulcers trial group. The steroids for corneal ulcers trial. Study design and baseline characteristics. *Arch Ophthalmol,* 2012 ; 130 : 151-157. [Epub 2011 Oct 10].
2. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R *et al.* ; for the Steroids for corneal ulcers trial group. Corticosteroids for bacterial keratitis : The steroids for corneal ulcers trial (SCUT). *Arch Ophthalmol,* 2011 Oct 10 [Epub ahead of print].
3. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg,* 2010 ; 26 : 942-948.
4. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg,* 2002 ; 28 : 398-403.
5. Cheng YY, Visser N, Schouten JS *et al.* Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty : a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 302-309.
6. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS *et al.* Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty : a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 209-218.
7. Lee WB, Jacobs DS, Musch DC *et al.* Descemet's stripping endothelial keratoplasty : safety and outcomes : a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology,* 2009 ; 116 : 1818-1830.
8. Price MO, Fairchild KM, Price DA *et al.* Descemet's stripping endothelial keratoplasty five-year graft survival and endothelial cell loss. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 725-729.
9. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM *et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty : prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 2361-2368.
10. Ham L, Dapena I, van Luijk C *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy : review of the first 50 consecutive cases. *Eye*, 2009 ; 23 : 1 990-1 998.
11. Guerra FP, Anshu A, Price MO *et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty : prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 2368-2373.
12. Neff KD, Biber JM, Holland EJ. Comparison of central corneal graft thickness to visual acuity outcomes in endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2011 ; 30 : 388-391.
13. Nieuwendaal CP, van Velthoven ME, Bialloserski C *et al.* Thickness measurements of donor posterior disks after descemet stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical. *Cornea*, 2009 ; 28 : 298-303.
14. Ahmed KA, McLaren JW, Baratz KH *et al.* Host and graft thickness after Descemet stripping endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol,* 2010 ; 150 : 490-497.
15. Van Cleynenbreugel H, Remeijer L, Hillenaar T. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty : effect of intraoperative lenticule thickness on visual outcome and endothelial cell density. *Cornea*, 2011 ; 30 : 1 195-1 200.

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