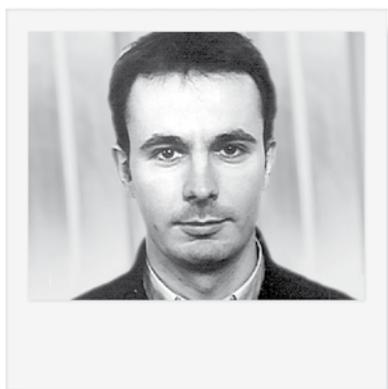


# Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



→ P. FOURNIÉ

Centre de référence national du kératocône, hôpital Purpan, TOULOUSE.

## Une nouvelle couche cornéenne ?

Difficile de ne pas débiter par la nouvelle couche cornéenne décrite par Harinder Dua et son équipe [1]. Cette couche de Dua, postérieure, est adjacente à la membrane de Descemet. Acellulaire, elle est constituée de lamelles de collagène de type 1 désorganisées d'une épaisseur de 6 à 15  $\mu\text{m}$ .

Elle a été mise en évidence expérimentalement par injection d'air sous pression dans le stroma cornéen de boutons cornéoscléraux humains. Un plan de clivage postérieur était obtenu, à l'image de la *big bubble* des greffes lamellaires antérieures profondes. Les bulles entre la couche de Dua et le stroma postérieur

se développent du centre vers la périphérie, avec un diamètre total de 7 à 8,5 mm, et explosent pour une pression exercée de 700 mmHg (fig. 1A). La bulle reste intacte après pelage de la membrane de Descemet. Les bulles entre la couche de Descemet et la couche de Dua se développent de la périphérie vers le centre. Elles sont de plus grand diamètre, jusqu'à 10,5 mm et explosent pour une pression moindre de 300 mmHg (fig. 1B). La bulle se collabre lors du pelage de la membrane de Descemet.

La couche de Dua explique élégamment ce que l'on observe dans la chirurgie cornéenne postérieure. Dans la greffe lamellaire antérieure profonde, le clivage est le plus souvent obtenu dans ce plan de Dua. Cela peut expliquer pourquoi certaines bulles s'étendent jusqu'à la périphérie, d'autres pas. Le plan postérieur est également plus résistant si le clivage se produit entre la couche de Dua et le stroma postérieur. De la

même façon, dans la greffe endothéliale DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*), la lamelle postérieure à greffer sera plus épaisse et donc s'enroulera moins sur elle-même, avec une plus grande facilité de manipulation. La couche de Dua pourrait également jouer un rôle, à explorer, dans la pathologie cornéenne postérieure : hydrops cornéen, descémétocèle, dystrophies pré-descémétiques.

L'existence même de cette couche de Dua reste cependant controversée. Elle est difficile à disséquer et d'épaisseur variable. Les tissus cornéens sur lesquels ont été réalisées les expérimentations ne provenaient que de donneurs âgés de 53 à 94 ans [1]. L'expérience clinique des greffes lamellaires profondes chez de jeunes patients porteurs de kératocône tend cependant à confirmer la présence de la couche de Dua chez de jeunes adultes. Sa caractérisation chez l'enfant reste à démontrer.

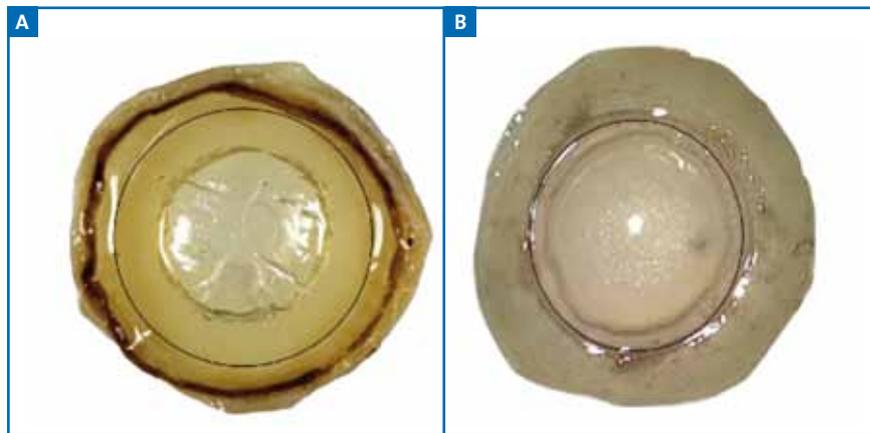


FIG. 1A : Clivage entre la couche de Dua et le stroma postérieur. Bulle de petit diamètre, épaisse et résistante. B : Clivage entre la membrane de Descemet et la couche de Dua. Bulle de grand diamètre, fine et fragile. (D'après Dua et al. *Ophthalmology*, 2013)

## Endothélium cornéen

### 1. Perspectives de thérapie médicale ?

Les protéines effectrices ROCK de protéines Rho GTPases joueraient un rôle dans la signalisation intracellulaire et notamment l'organisation du cytosquelette d'actine, la migration, l'apoptose et la prolifération cellulaire. Un inhibiteur ROCK (Y-27632) utilisé *in vitro* et *ex vivo* sur des cornées humaines conservées en organoculture a démontré au niveau endothélial des propriétés d'amélioration de l'adhérence cellulaire et de la cicatrisation, sans induction de prolifération, mais qui, en l'absence de toxicité, offrent des perspectives thérapeutiques [2]. De façon concomitante est parue une publication

de l'équipe de Kinoshita appliquant cette propriété de l'inhibiteur ROCK chez des primates et en application clinique humaine sur 8 cornées de patients [3, 4]. Une cryoapplication transcornéenne, toxique pour l'endothélium cornéen, était appliquée, puis l'inhibiteur était instillé sous forme de collyre. Une amélioration de la cicatrisation endothéliale était observée chez le primate. Dans la série clinique de 8 yeux, était rapportée une amélioration de l'œdème cornéen, avec une meilleure réponse dans les cas de décompensation par dystrophie endothéliale de Fuchs par comparaison aux cas de kératopathie bulleuse. Il s'agit de la première série clinique utilisant un agent pharmaceutique dans cette indication qui montre un certain effet thérapeutique prometteur,

à confirmer, et dont les mécanismes d'action restent également à explorer.

### 2. Techniques chirurgicales de greffe endothéliale DMEK

La DMEK qui permet un remplacement sélectif des couches endothélio-desquamées ou *endothélio-desquamées* reste peu répandue en raison, d'une part, du risque de perte de tissus cornéens lors de la préparation du greffon, puis de difficultés chirurgicales. Des variantes de la technique initiale pour essayer de faciliter le geste opératoire et sa reproductibilité ont été publiées. Güell rapporte une technique d'infusion bimanuelle pour le déploiement et le positionnement du greffon dans l'œil [5]. Muraine rapporte une technique de préparation du greffon où

**CORONET** En exclusivité chez **Sanotek**  
nouvelle gamme pour greffe de cornée



**CORONET**, des lames d'une qualité exceptionnelle...



Punch à aspiration



Chambre artificielle



Trepan à aspiration



Greffe endothéliale  
EndoGlide ultra-mince

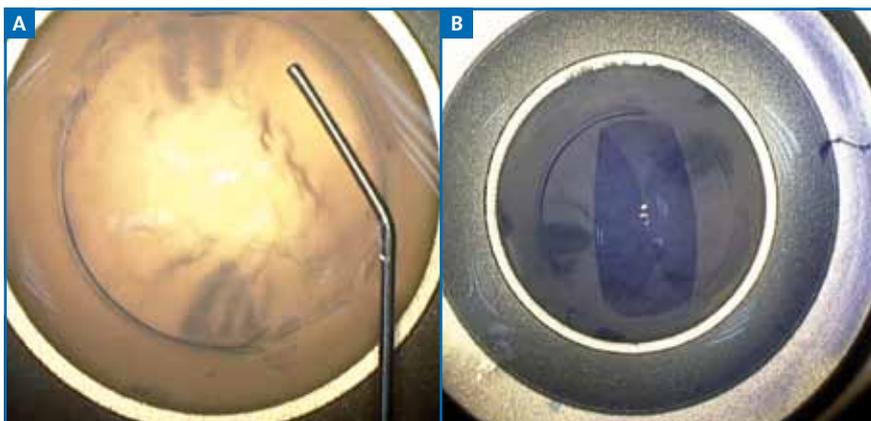
**Sanotek**  
UN REGARD D'AVANCE SUR L'OPHTALMOLOGIE

118, rue de Chevilly • 94240 L'Haÿ-les-Roses • tél : 09.54.180.305  
fax : 01.46.865.224 • mail : info@sanotek.com • web : www.sanotek.com

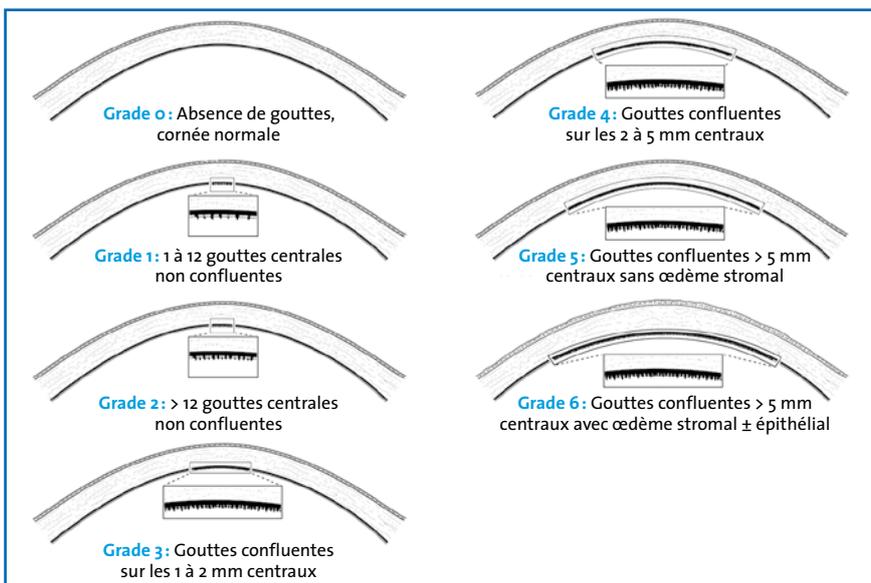
SFO Stand F16  
Hall PASSY

CORONET

# PATHOLOGIES CORNÉENNES



**FIG. 2A:** Clivage d'un plan profond descemetique à l'aide d'une hydrodissection douce de proche en proche jusqu'aux berges d'une trépanation incomplète. La face endothéliale du greffon est orientée vers le haut. **B:** Greffon endothélio-descemetique coloré et enroulé avec l'endothélium à l'intérieur. (Clichés Marc Muraine)



**FIG. 3:** Nouvelle classification de la dystrophie endothéliale de Fuchs selon le groupe multicentrique d'étude de la dystrophie endothéliale de Fuchs. Elle repose sur le nombre, la confluence et l'étendue des gouttes. Les grades 1 à 3 sont considérés comme intermédiaires, les grades 4 à 6 comme sévères. (D'après Louttit et al. *Cornea*, 2012)

PKE simple	Chirurgie combinée (greffe endothéliale)
Absence de flou visuel matinal	Flou visuel matinal
Gouttes <i>intermédiaires</i> (grades 1 à 3 de la <b>fig. 3</b> )	Gouttes <i>sévères</i> (grades 4 à 6 de la <b>fig. 3</b> )
Absence d'œdème cornéen	Œdème cornéen stromal mais également épithélial
Dureté du noyau et profondeur de chambre antérieure <i>convenables</i>	Augmentation documentée de la pachymétrie

**TABLEAU I:** Éléments cliniques orientant vers une chirurgie de la cataracte seule ou combinée à une greffe de cornée.

ce dernier est inversé sur une chambre antérieure artificielle, endothélium vers le haut, trépané, avec clivage d'un plan profond de proche en proche par une hydrodissection douce (**fig. 2A**) [6]. Cette dissection permet surtout d'éviter un enroulement du greffon endothélium vers l'extérieur, ce qui modifie la technique de déploiement intraoculaire avec un greffon enroulé *dans le bon sens* (**fig. 2B**).

### 3. Quand opérer de la cataracte une dystrophie endothéliale de Fuchs ?

Le groupe d'étude multicentrique de la dystrophie endothéliale de Fuchs a publié récemment une nouvelle classification de cette dystrophie basée sur les caractéristiques des gouttes cornéennes (**fig. 3**) [7]. La décision chirurgicale repose sur un faisceau d'arguments : flou visuel matinal, gouttes, œdème cornéen et pachymétrie (**tableau I**).

Si une indication de chirurgie de cataracte simple est portée, il faudra toujours préalablement prévenir le patient du risque de décompensation œdémateuse cornéenne et d'un possible recours à une greffe de cornée.

Le tabagisme est également associé à un risque accru d'aggravation d'une dystrophie endothéliale de Fuchs [8]. Le mécanisme d'action, mal connu, pourrait faire intervenir le stress oxydatif.

## Kératocône

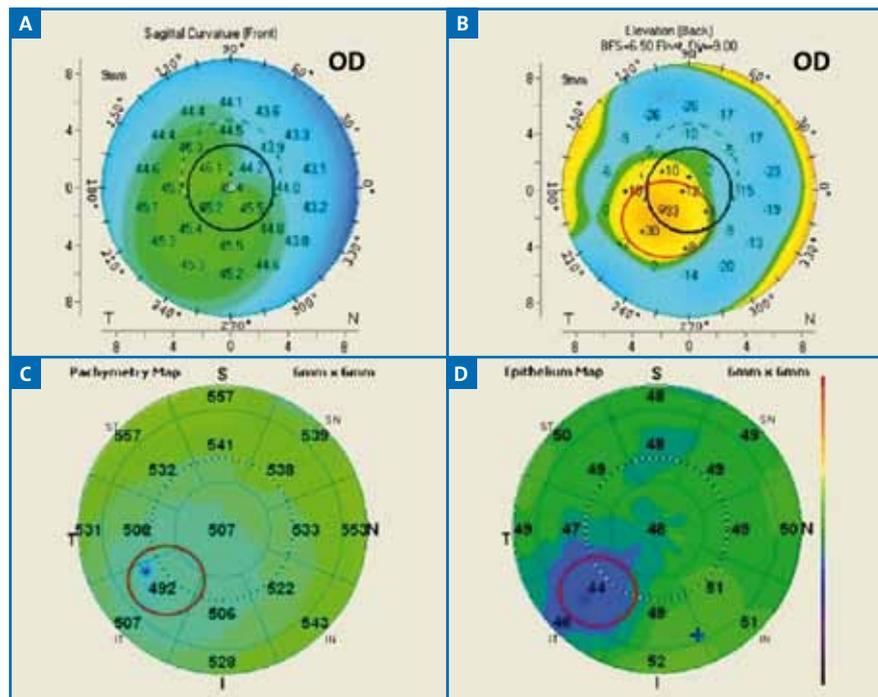
### 1. Rôle diagnostique et thérapeutique de l'épithélium cornéen

L'épaisseur épithéliale pourrait jouer un rôle dans le diagnostic précoce d'un kératocône. Par son effet de surfacage, l'épithélium cornéen essaie de régulariser la surface cornéenne en s'épaississant sur les zones plates de stroma et inversement, en s'amincissant sur

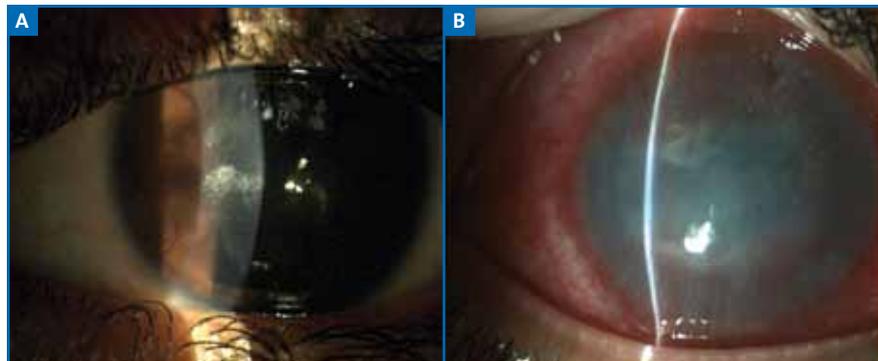
les zones ectatiques. Il pourrait ainsi masquer une ectasie débutante en s'amincissant en regard de l'apex d'un kératocône débutant. Les variations d'épaisseur épithéliale semblent plus sensibles que les variations d'épaisseur stromale pour dépister un kératocône infraclinique (**fig. 4**) [9]. Ces variations d'épaisseur épithéliale sont également importantes à prendre en compte en thérapeutique, dans les traitements Excimer de surface guidés par la topographie notamment. La topographie considère la surface épithéliale comme la référence à régulariser alors qu'elle devrait au mieux considérer la surface de la couche de Bowman sans l'effet masque épithélial.

## 2. Cross-linking(s) du collagène cornéen

Le concept de *cross-linking* du collagène cornéen a prouvé son efficacité pour stabiliser un kératocône évolutif. L'étude australienne randomisée *cross-linking* standard contre groupe contrôle vient de publier ses résultats à 3 ans sur 100 yeux [10]. Le Kmax augmente de  $1,20 \pm 0,28D$ ,  $1,70 \pm 0,36D$  et  $1,75 \pm 0,38D$  à 12, 24 et 36 mois dans le groupe contrôle, contre une diminution respectivement de  $-0,72 \pm 0,15D$ ,  $-0,96 \pm 0,16D$  et  $-1,03 \pm 0,19D$  dans le groupe traité. La technique du *cross-linking*, en revanche, évolue avec pour objectif de s'affranchir de la désépithélialisation, source de possibles, rares, complications : douleur, haze, infection, nécrose (**fig. 5**). Deux approches sont en cours d'évaluation : la première en modifiant la galénique de la riboflavine pour faciliter sa diffusion à travers la barrière épithéliale, la deuxième en utilisant l'iontophorèse, procédé qui consiste à faire diffuser une molécule électriquement chargée à travers un tissu à l'aide d'un fin courant électrique (**fig. 6**). Différentes séries cliniques sont en cours pour évaluer ces approches mais nécessitent un recul plus important pour conclure sur leur efficacité.



**FIG. 4 :** Amincissement épithélial en regard de l'apex du cône avec une déformation minimale sur la carte sagittale (A), plus marquée en élévation postérieure (B) avec un amincissement global pachymétrique (C) et un amincissement épithélial significatif (D) essayant de compenser l'ectasie dans le but de conserver une surface cornéenne la plus régulière possible. Cet amincissement épithélial pourrait être un signe précoce en cas d'ectasie débutante ou de kératocône fruste.

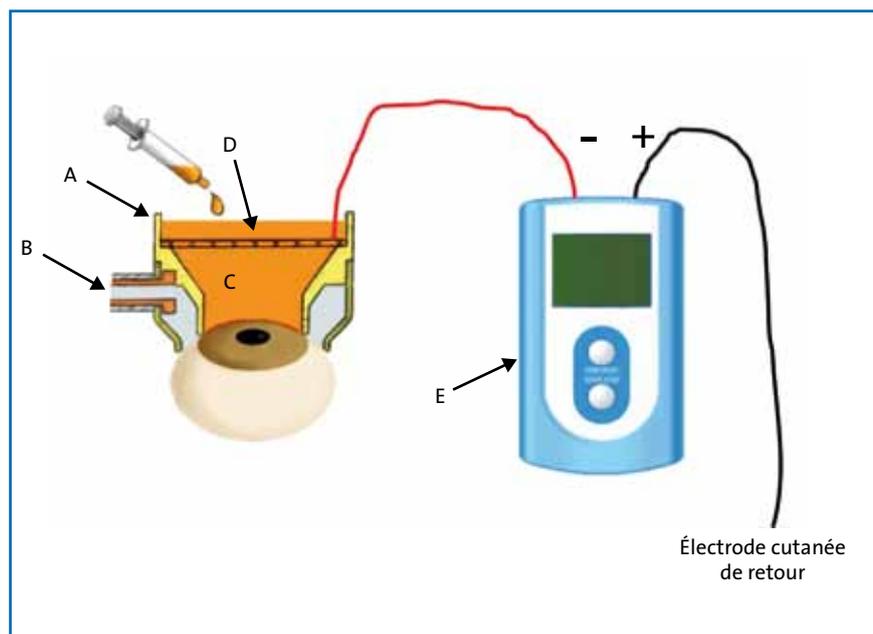


**FIG. 5 :** Complications de *cross-linking* avec désépithélialisation. **A :** Séquelle infectieuse avec opacité, néovascularisation et kératopathie lipidique. **B :** Séquelle de nécrose aseptique avec opacification et néovascularisation. Les complications du *cross-linking*, si elles sont très rares, peuvent avoir des conséquences engageant le pronostic fonctionnel voire anatomique cornéen.

## Bibliographie

1. DUA HS, FARAJ LA, SAID DG *et al.* Human corneal anatomy redefined. A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013;120:1778-1785.
2. PIPARELLI A, ARSENJEVIC Y, THURET G *et al.* ROCK inhibitor enhances adhesion and wound healing of human corneal endothelial cells. *PLoS One*, 2013;8:e62095.
3. OKUMURA N, KOIZUMI N, KAY EP *et al.* The ROCK inhibitor eye drop accelerates corneal endothelium wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2493-2502.
4. KOIZUMI N, OKUMURA N, UENO M *et al.* Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea*, 2013;32:1167-1170.
5. GÜELL JL, MORRAL M, GRIS O *et al.* Bimanual technique for insertion and positioning of

## PATHOLOGIES CORNÉENNES



**FIG. 6 :** Cross-linking par iontophorèse. L'électrode (A) est disposée sur l'œil du patient, maintenu par un dispositif de succion (B). Le réservoir de l'électrode (C) est rempli de riboflavine qui doit complètement recouvrir la grille métallique (D) de l'électrode. Le courant électrique (1 mA) est délivré par un générateur continu (E).

- endothelium-Descemet membrane graft in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2013;32:1521-1526.
6. MURAINÉ M, GUEUDRY J, HE Z *et al.* Novel technique for the preparation of corneal grafts for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:851-859.
  7. LOUITTIT MD, KOPPLIN LJ, IGO RP *et al.* A multicenter study to map genes for Fuchs endothelial corneal dystrophy: baseline characteristics and heritability. *Cornea*, 2012;31:26-35.
  8. ZHANG X, IGO RP, FONDRAN J *et al.* Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:5829-5835.
  9. ZHOU W, STOJANOVIC A. Comparison of corneal epithelial and stromal thickness distributions between eyes with keratoconus and healthy eyes with corneal astigmatism  $\geq 2.0D$ . *PLoS One*, 2014;9:e85994.
  10. WITTIG-SILVA C, CHAN E, ISLAM FM *et al.* A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*, 2014. [Epub ahead of print]

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

**ALIMERA**  
SCIENCES

### Symposium des laboratoires Alimera Sciences dans le cadre de la SFO

Samedi 10 mai, 18h30, salle Passy, Niveau 1

#### « Nouveau traitement intravitréen dans l'OMD en échec thérapeutique : première expérience clinique française »

- **Acétonide de fluocinolone : nouvelle alternative dans l'OMD chronique**  
Pr M. Weber, CHU de Nantes
- **Comprendre et gérer les cas d'augmentation de PIO associés aux corticoïdes intravitréens**  
Pr JP. Nordmann, Hôpital des Quinze-Vingt, Paris
- **Premiers patients traités en France : résultats intermédiaires d'une étude à l'hôpital Lariboisière**  
Pr P. Massin, Hôpital Lariboisière, Paris