

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Quoi de neuf en pathologie cornéenne ?



→ P. FOURNIÉ

Centre de Référence national
du Kératocône, Hôpital Purpan,
TOULOUSE.

Pas de nouvelle couche cornéenne cette année mais des compléments d'information...

La publication l'an dernier [1] d'une nouvelle couche cornéenne a soulevé des questions dans la communauté scientifique quant à sa présence dès la naissance et chez l'animal. Dua rapporte la présence de cette couche prédescemetique sur l'analyse microscopique d'une cornée d'un enfant de 1 an ainsi que sa présence chez un jeune greffé de 9 ans pour kératocône (non publiés). Cette couche serait inconstamment présente chez l'animal : présente dans la cornée du cheval, pas dans celle du porc notamment. Dua rapporte également une continuité ultrastructurale de cette couche prédescemetique avec le trabéculum, sans pour l'instant d'applications ou de corrélations cliniques

avec les atteintes glaucomateuses notamment [2].

Parmi les deux implications chirurgicales principales de cette couche prédescemetique, sa présence autorise la réalisation d'une chirurgie combinée de cataracte au cours d'une greffe lamellaire antérieure profonde si elle est présente (**fig. 1**) [3]. Cette éventualité est cependant rare car les greffes lamellaires profondes sont souvent réalisées chez le jeune. En présence d'une cataracte cependant, il peut également être souhaitable de l'opérer dans un deuxième temps, à distance de la greffe, pour conserver l'opportunité de corriger l'erreur sphéro-cylindrique résiduelle post-greffe par l'implan-

tation pseudophaque. La deuxième implication chirurgicale est la greffe endothéliale pure DMEK pour laquelle un plan de clivage prédescemetique et non pas descemetique permettrait d'épaissir le greffon et possiblement de faciliter sa manipulation [4].

Les deux limites sont l'absence de certitude d'obtenir un plan de clivage prédescemetique avec le risque de rupture lors de la préparation du greffon, et le diamètre du greffon obtenu qui pourrait être réduit en raison de la non extension de ce clivage jusqu'à la périphérie cornéenne. Effectivement, le clivage prédescemetique, comme décrit dans la publication initiale [1], ne s'étend pas spontanément au-delà de 8-8,5 mm.

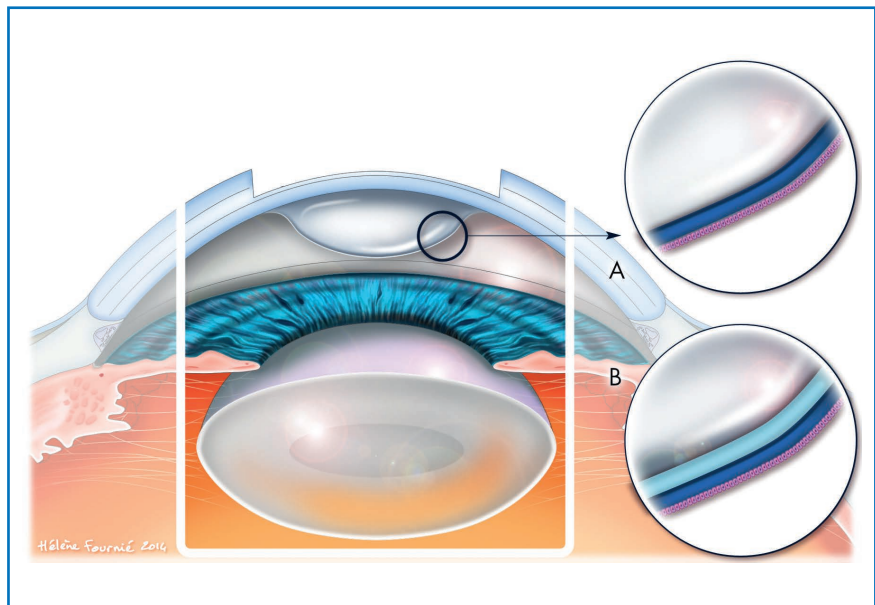


FIG. 1 : Greffe lamellaire antérieure profonde par la technique de la "big bubble". Dans le cas A, le clivage descemetique rend la couche postérieure résiduelle très fragile. Dans le cas B, le clivage prédescemetique renforce la résistance de la couche postérieure résiduelle. Une chirurgie combinée de cataracte est alors possible. Dans les encadrés : couche violette = endothélium ; couche bleue foncée = membrane de Descemet ; couche bleue claire = couche prédescemetique de Dua.

CORNÉE

Du nouveau dans les dystrophies de cornée

La classification internationale des dystrophies cornéennes (*International classification of the corneal dystrophies* [IC3D]) a publié, 6 ans après, une mise à jour de la classification de 2008 [5]. La différence majeure est nosologique en rompant avec la traditionnelle classification des dystrophies par couche en raison de l'atteinte souvent étendue à plus d'une couche de certaines dystrophies.

Ainsi, les dystrophies de Reis-Bücklers et de Thiel-Behnke n'atteignent pas que la couche de Bowman mais aussi le stroma antérieur. Les dystrophies liées au gène TGFβ1 (*Transforming growth factor, beta-induced*) concernent plusieurs couches. Le gène TGFβ1 (ou βIG-H3) est à l'origine de la production de la protéine TGFβ1 (ou kératoépithéline) dont les nombreuses mutations se caractérisent par différentes dystrophies intéressant différentes couches, et à potentiel de récurrence après traitement par greffe notamment. D'autres dystrophies atteignent également différentes couches; ainsi, la dystrophie cornéenne maculaire intéresse le stroma mais également l'endothélium. La dystrophie de Schnyder peut intéresser l'épithélium, le stroma et l'endothélium. De cette classification disparaît ainsi l'atteinte différenciée de la couche de Bowman et de la membrane de Descemet.

La nouvelle classification se différencie donc de la traditionnelle en étant plus proche de la réalité de l'atteinte des différentes couches cornéennes. Les dystrophies sont maintenant classées en dystrophies épithéliales et sous-épithéliales, dystrophies épithéliostromales liées au gène TGFβ1, dystrophies stromales et dystrophies endothéliales (**tableau 1**). Cette classification est accessible en ligne avec une iconographie riche sur le lien www.corneasociety.org

Dystrophies épithéliales et sous-épithéliales

- Dystrophie de la membrane basale épithéliale.
- Érosions cornéennes récidivantes dystrophiques.
- Dystrophie cornéenne sous-épithéliale mucineuse.
- Dystrophie cornéenne de Meesmann.
- Dystrophie cornéenne épithéliale de Lisch.
- Dystrophie cornéenne gélatineuse en goutte.

Dystrophies épithéliostromales liées au gène TGFβ1

- Dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers.
- Dystrophie cornéenne de Thiel-Behnke.
- Dystrophie cornéenne grillagée type 1 – variantes (III, IIIA, I/IIIA, IV).
- Dystrophie cornéenne granulaire de type 1.
- Dystrophie cornéenne granulaire de type 2.

Dystrophies stromales

- Dystrophie cornéenne maculaire.
- Dystrophie cornéenne de Schnyder.
- Dystrophie cornéenne stromale congénitale.
- Dystrophie cornéenne de Fleck.
- Dystrophie cornéenne amorphe postérieure.
- Dystrophie cornéenne nuageuse centrale de François.
- Dystrophie cornéenne prédescémétique.

Dystrophies endothéliales

- Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs.
- Dystrophie cornéenne postérieure polymorphe.
- Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire.
- Dystrophie cornéenne endothéliale liée à l'X.

TABEAU 1 : Classification des dystrophies selon l'IC3D v2 [5].

Prise en charge des érosions cornéennes récidivantes

La prise en charge de première intention des érosions cornéennes récidivantes comprend des mesures conservatrices par lubrifiants, tétracyclines *per os* et lentille thérapeutique. En cas d'échec, différentes mesures chirurgicales peuvent être pratiquées : débridement mécanique, polissage de la couche de Bowman au polisseur diamant, microponctions stromales antérieures à l'aiguille ou au laser YAG ou photokératectomie thérapeutique (PTK). Dua rapportait, en 2006, une technique de délamination à l'alcool [6]. Une revue Cochrane de 2012, faisant la synthèse des thérapeutiques à disposition dans les érosions cornéennes récidivantes, établissait la nécessité d'une étude randomisée PTK *versus* alcool pour conclure à l'efficacité de cette

technique [7]. Chan apporte un début de réponse en publiant, dans une étude préliminaire randomisée, l'absence de différence entre PTK et délamination à l'alcool [8].

La disparition des symptômes était retrouvée dans 65 % des yeux après alcool contre 63 % après PTK. L'intervention consiste à appliquer sous topique de l'éthanol dilué à 20 %, dans un marqueur de zone optique, pendant 30 à 40 secondes puis à éponger l'alcool à l'éponge chirurgicale et à rincer (**fig. 2**). L'effet bénéfique viendrait de la mise à nue de la couche de Bowman avec ablation de débris de collagène sur lesquels l'amarrage des hémidesmosomes serait précaire et instable (**fig. 3**). La délamination à l'alcool aurait pour avantage, en plus de son coût, par rapport à la PTK, d'induire moins de risque de *haze* et de *shift* hypermétrope. Comme avec

la PTK, le taux de récurrence est possible entre 20 et 40 % des cas.

Une nouvelle classe thérapeutique dans l'approche des ulcères cornéens chroniques : la thérapie matricielle

Les agents régénératifs (*ReGeneraTing Agents* [RGTA]) sont une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement des ulcères cornéens torpides résistants aux traitements habituels (*fig. 4*). Il s'agit d'analogues de sulfate d'héparane (Cacicol®) qui forme une

matrice créant un environnement favorable à la repousse épithéliale. La posologie est d'une goutte tous les 2 à 3 jours. Une instillation plus rapprochée peut avoir l'effet inverse à celui recherché, à l'image d'un échafaudage qui, s'il est trop haut, risque de tomber et d'embarquer avec lui la matrice cicatricielle.

Quoi de neuf dans le kératocône ?

(EurokératoCône III – EuCornea, Londres). La 3^e édition de l'EurokératoCône s'est déroulée en septembre à

Londres, hébergée par EuCornea, couvrant l'actualité du kératocône.

L'évolution du *crosslinking* du collagène cornéen se fait dans deux directions pour raccourcir la procédure ou améliorer la douleur postopératoire et réduire les réactions cicatricielles inflammatoires. Des études animales expérimentales *ex vivo* [9] montrent sur des cornées de porc une réduction de l'effet du *crosslinking* en raccourcissant la durée d'irradiation des UVA tout en augmentant leur intensité (*fig. 5*). La technique Epi-on par iontophorèse, qui consiste à faire pénétrer la riboflavine dans la cornée par un

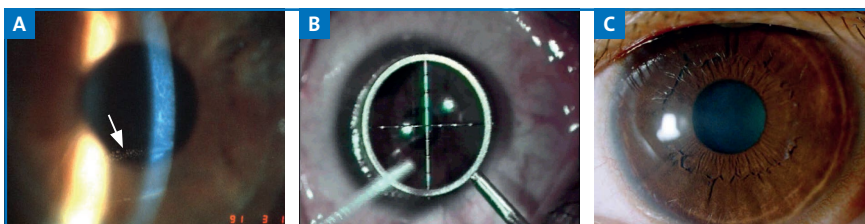


FIG. 2 : Microkystes (flèche) d'érosions cornéennes récidivantes (A). Application d'éthanol 20 % dans un marqueur de zone optique (B), appuyé fermement contre la cornée de façon à éviter les fuites d'alcool sur le limbe avec cicatrisation postopératoire de bonne qualité (C).



FIG. 3 : Microscopie électronique d'hémidesmosomes normaux (têtes de flèche) et anormaux (flèches) amarrés sur une zone épaissie de débris collagéniques (astérisque).

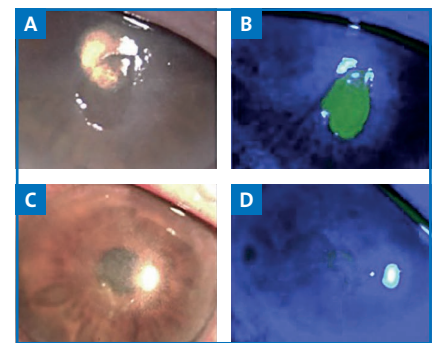


FIG. 4 : Ulcère neurotrophique torpide (A et B) après 1 mois de traitement par agents régénératifs (C et D).

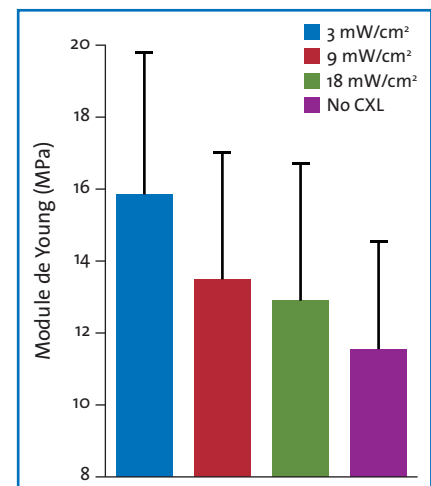


FIG. 5 : Réduction du module d'élasticité de Young de cornées porcines traitées par *crosslinking ex vivo* en fonction de l'intensité des UVA délivrés (d'après Hammer *et al.* [9]).

CORNÉE

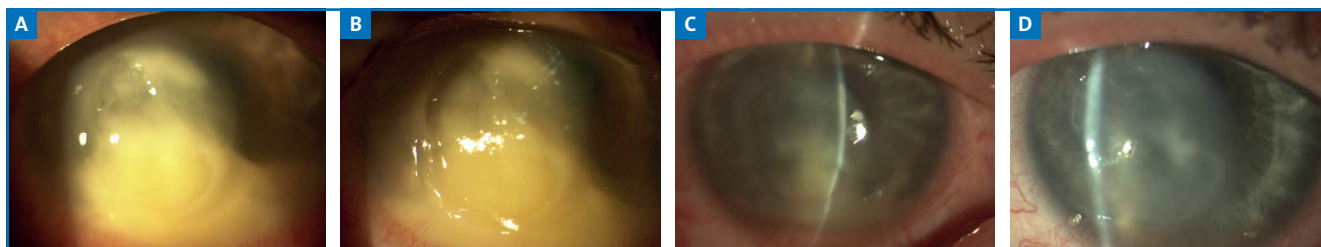


FIG. 6 : Coinfection *Pseudomonas aeruginosa* + *Candida*, résistante aux traitements anti-infectieux (A), 1 semaine (B), 3 semaines (C), 2 mois (D) après *crosslinking*. Une augmentation transitoire post-*crosslinking* de l'hypopyon est classique par nécrose des agents infectieux et réaction inflammatoire.

fin courant électrique, montre expérimentalement chez le lapin une augmentation de la rigidité cornéenne et une plus grande résistance mécanique à la digestion enzymatique, identique à la technique de référence [10].

Toutes ces évolutions, en évaluation, doivent encore faire la preuve de leur efficacité clinique sur le long terme par rapport à la technique de référence Epi-off 3 mW/cm² pendant 30 minutes qui reste aujourd'hui encore la seule à avoir fait la preuve d'une certaine efficacité. Un paramètre à prendre en compte dans le couple riboflavine/UVA est l'oxygénation tissulaire. L'oxygène cornéen pourrait être trop vite consommé dans les techniques accélérées avec une durée trop courte pour assurer son réapprovisionnement. Les techniques Epi-on se focalisent sur la diffusion transépithéliale de la riboflavine, moins sur la diffusion de l'oxygène qui pourrait également limiter l'efficacité du *crosslinking*.

Le *crosslinking* du collagène cornéen exerce un effet antimicrobien ainsi qu'un effet protecteur contre la digestion enzymatique en limitant la diffusion enzymatique (fig. 6). Le terme de PACK-CXL (*PhotoActivated Chromophore for infectious Keratitis-CXL*) a été avancé par certains. Ce PACK-CXL qui est un *crosslinking* standard dans un contexte infectieux a montré, en combinaison avec un traitement anti-infectieux classique (antibiotiques ou antifongiques notamment), une diminution des complications

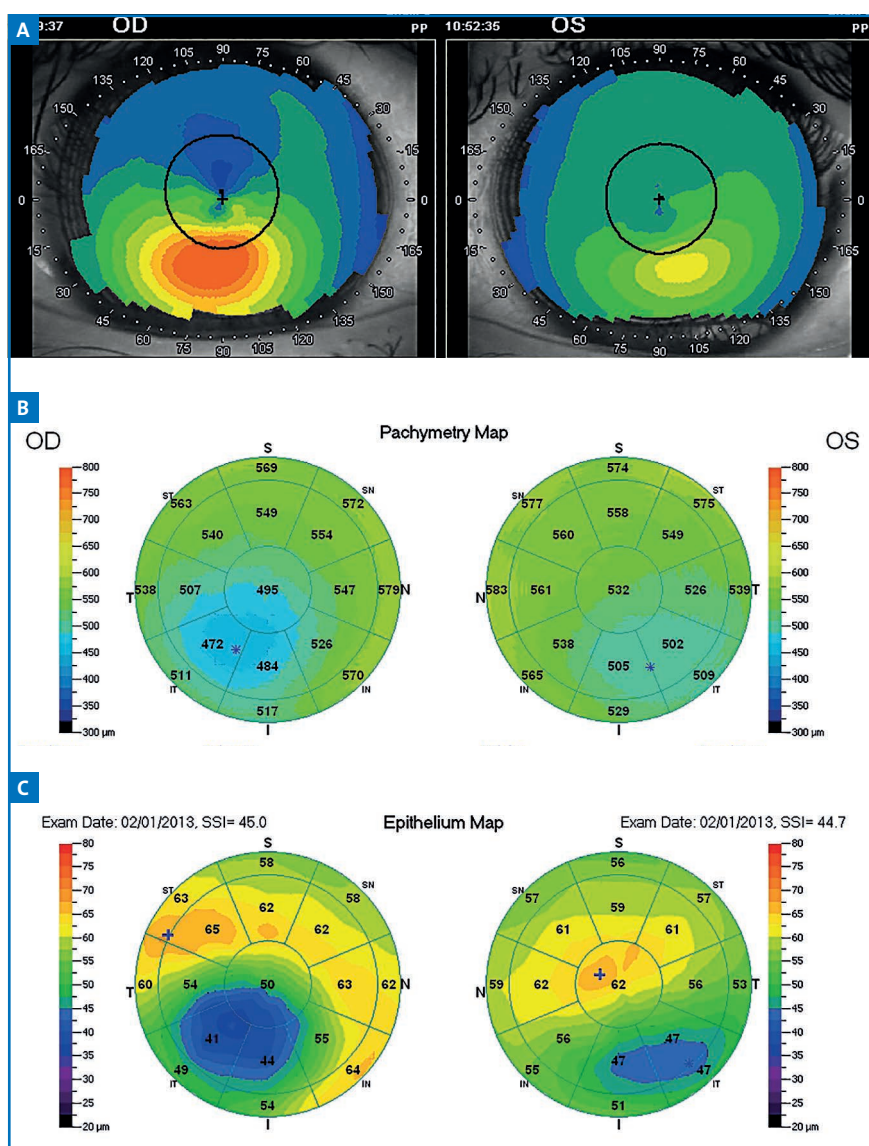


FIG. 7 : Concordance entre le sommet du cône (A), l'amincissement du stroma cornéen (B) et l'amincissement épithélial (C). L'intérêt pour le dépistage est surtout dans les formes suspectes ou frustes comme ici pour l'œil gauche (OS) pour lequel l'amincissement épithélial (en bleu, en bas, à droite) est plus parlant que le bombement topographique cornéen (en jaune, en haut, à droite) (photographies : Georges Baikoff).

par rapport aux patients n'en ayant pas bénéficié dans des infections sévères nécrotiques avec fonte cornéenne [11]. Sur 40 patients, 3 patients sur 20 dans le groupe sans PACK-CXL ont perforé avec une récurrence infectieuse contre aucun dans le groupe PACK.

Le *crosslinking* était réalisé dans les 2 premiers jours de la prise en charge du patient. Il n'est pas ressorti de raccourcissement de la durée de cicatrisation ni de meilleure acuité visuelle finale. Deux études cliniques randomisées sont en cours. L'une s'intéresse au bénéfice possible du *crosslinking* dans les infections cornéennes de première intention, l'autre compare le traitement anti-infectieux classique au *crosslinking* utilisé seul dans le traitement de kératites infectieuses.

Le CXL Plus combine un *crosslinking* "modifié" à des techniques réfractives pour améliorer la qualité de vision dans le kératocône par photoablation topoguidée, ou pour prévenir ectasie ou régression post-Lasik dans les indications réfractives hors kératocône.

Dans le kératocône, les principales questions résident dans la prédictibilité de la photoablation et dans la stabilité à long terme de ces cornées. En chirurgie réfractive, le Lasik Xtra est controversé en raison de la faible incidence de l'ectasie post-Lasik qui nécessiterait d'immenses cohortes pour faire sa preuve. Le *crosslinking* n'étant pas une procédure réfractivement neutre,

se pose la question également de l'incidence du *crosslinking* sur la prédictibilité réfractive. Ce *crosslinking*, même modifié, est-il aussi efficace et quel est son effet sur une cornée saine ? Il n'est en effet pas exceptionnel d'observer, après *crosslinking* dans le kératocône, des modifications kératométriques significatives.

Ces techniques de CXL Plus – difficiles à évaluer – si elles sont utilisées, doivent l'être "avec prudence et sous surveillance".

Enfin, l'intérêt d'un dépistage du kératocône débutant infraclinique sur carte pachymétrique épithéliale est légitime, car l'effet masque de l'épithélium pour essayer de conserver un dioptre cornéen antérieur le plus régulier possible pourrait retarder le diagnostic topographique classique. L'épithélium s'épaissit sur les zones plates de stroma et, inversement, s'amincit sur les zones bombées d'ectasie cornéenne. Peu d'OCT dispose de ce module pachymétrique épithélial (*fig. 7*).

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. DUA HS, FARAJ LA, BRANCH MJ *et al.* The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol*, 2014;98:691-697.
3. ZAKI AA, ELALFY MS, SAID DG *et al.* Deep anterior lamellar keratoplasty-triple procedure: a useful clinical application of the pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Eye (Lond)*, 2014 Oct 31.
4. AGARWAL A, DUA HS, NARANG P *et al.* Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK). *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1181-1185.
5. WEISS JS, MÖLLER HU, ALDAVE AJ *et al.* IC3D classification of corneal dystrophies-Edition 2. *Cornea*, 2015;34:117-159.
6. DUA HS, LAGNADO R, RAJ D *et al.* Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology*, 2006;113:404-411.
7. WATSON SL, LEE MH, BARKER NH. Interventions for recurrent corneal erosions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Sep 12;9:CD001861.
8. CHAN E, JHANJI V, CONSTANTINOU M *et al.* A randomized controlled trial of alcohol delamination and phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:166-171.
9. HAMMER A, RICHOS O, ARBA MOSQUERA S *et al.* Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2881-2884.
10. CASSAGNE M, LAURENT C, RODRIGUES M *et al.* Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014 Mar 18.
11. SAID DG, ELALFY MS, GATZIOUFAS Z *et al.* Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology*, 2014;121:1377-1382.

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