

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



P. FOURNIÉ

Centre de Référence National du Kératocône, CHU, TOULOUSE.

Quoi de neuf dans le kératocône ?

1. Causes du kératocône

Le kératocône reste une maladie mystérieuse, multifactorielle, avec une probable susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux favorisant sa survenue. Sur une base déclarative, 36 experts internationaux ont rapporté comme facteurs de risque de kératocône [1] : le frottement des yeux, l'allergie oculaire, un terrain atopique, la trisomie 21, des facteurs ethniques (asiatique ou arabe), le *floppy eyelid syndrome*, les maladies du collagène (Marfan, Ehlers-Danlos) et l'amaurose congénitale de Leber. L'extraction de données médicales de 2001 à 2012 d'une grande cohorte de patients américains à partir d'une base de données d'une assurance médicale a permis d'analyser 16 053 patients atteints de kératocône compa-

rés à un groupe de patients contrôlés appariés [2]. Dans cette étude rétrospective, les Noirs avaient 57 % et les Latinos 43 % plus de risque d'avoir un kératocône que les Blancs. Inversement, les Asiatiques avaient 39 % moins de risque. Considérant l'impact des maladies systémiques, le diabète était associé à un risque moindre d'association au kératocône ainsi que les maladies vasculaires du collagène. Le moindre risque de survenue d'un kératocône chez un patient diabétique pourrait découler d'un phénomène de glycosylation à l'origine d'un *crosslinking* cornéen protecteur.

Inversement, les personnes atteintes d'asthme, de syndrome d'apnée du sommeil ou de trisomie 21 avaient plus de risque d'avoir un kératocône. Il n'a pas été retrouvé d'association avec la rhinite allergique, les anomalies de la valve mitrale, les anévrismes, la dépression, ou le niveau d'éducation. Par contre, les patients vivant en milieu rural avaient 20 % moins de risque de présenter un kératocône. Ceci pourrait s'expliquer par un moindre accès à un spécialiste de la cornée ou par des facteurs de pollution qui, en milieu urbain, pourraient favoriser le frottement oculaire.

2. Physiopathologie du kératocône

Deux hypothèses principales, non exclusives, prédominent pour expliquer la survenue d'un kératocône : une altération biomécanique et une origine biologique. Les récentes études *ex vivo* sur la biomécanique cornéenne, en utilisant la biomicroscopie de Brillouin, permettent d'obtenir un *mapping* cornéen de la résistance cornéenne. Ces études suggèrent un déficit focal biomé-

canique localisé au niveau de l'apex du kératocône [3]. La résistance de cornées kératocôniques semble altérée sur l'apex du kératocône mais pas à distance. En parallèle, a été publiée récemment une étude retrouvant une différence d'expression de facteurs inflammatoires et de facteurs de la matrice extracellulaire cornéenne au niveau de l'apex du kératocône par rapport à la cornée à distance de l'apex [4]. Cela suggère également une atteinte focale des cornées atteintes de kératocône, sans présager de l'origine de la maladie.

Pour pondérer cette observation, les recoupements biologiques sont très partiels entre les études. S'il en ressort globalement un déséquilibre structurel dans les cornées atteintes de kératocône associé à un stress métabolique et un déséquilibre dans la balance apoptose/prolifération, il existe de grandes variations pouvant s'expliquer par une analyse cornéenne à des temps variables de la maladie. Les cornées analysées le sont le plus souvent à la suite d'une greffe de cornée. On peut aisément comprendre qu'il s'agit de kératocônes sévères avec des événements biologiques qui peuvent être très différents à ce stade du kératocône par rapport aux stades initiaux de la maladie. Ces variations d'expression biologique peuvent aussi témoigner, en plus de variations chronologiques selon le stade évolutif du kératocône, de voies physiopathogéniques différentes qui aboutiraient à la même conséquence ectasique cornéenne. Le *primum movens* pourrait par contre être différent.

Il n'en reste pas moins que cette notion de déficit focal cornéen est intéressante

L'Année ophtalmologique

avec des “traitements ciblés” qui font leur apparition et ont pour objectif de traiter sélectivement certaines zones cornéennes.

3. “Traitements ciblés” du kératocône

>>> Crosslinking cornéen topo-guidé

Le *crosslinking* cornéen guidé par la topographie délivre un traitement “multifocal” plus important sur l’apex du cône puis dégressif sur la pente du cône. La zone opposée au cône n’est pas traitée (**fig. 1**). L’énergie délivrée est très supérieure au traitement conventionnel mais épargne les 2 mm de la zone optique centrale. La densité endothéliale n’est pas modifiée sur les premiers reports de résultats [5, 6]. L’objectif est d’intégrer une “composante réfractive” au *crosslinking* pour cibler et renforcer la zone présumée de plus faible résistance. Les résultats préliminaires retrouvent un aplatissement cornéen inférieur plus important, avec une réduction du Kmax qui semblent supérieurs à ce que l’on observe après traitement conventionnel [5, 6]. Cela reste à confirmer sur un plus grand nombre de cas et sur un suivi plus long pour évaluer l’intérêt de ce traitement “personnalisé” par rapport au *crosslinking* conventionnel.

>>> PKR topo-guidée

Une étude récente, portant sur 60 patients, a rapporté les résultats à plus de 3 ans du *crosslinking* cornéen après débridement épithélial simple en comparaison d’un *crosslinking* précédé d’une photokératectomie guidée par la topographie [7]. Cette PKR avait pour objectif de régulariser en partie la surface cornéenne avec une correction d’environ 33 % de l’erreur réfractive myopique, et de 66 % de l’astigmatisme, sur une zone optique de 5,5 mm et une photoablation ne dépassant pas 50 microns pour un stroma résiduel avant *crosslinking* supérieur à 400 microns (**fig. 2**). Les résultats attestent

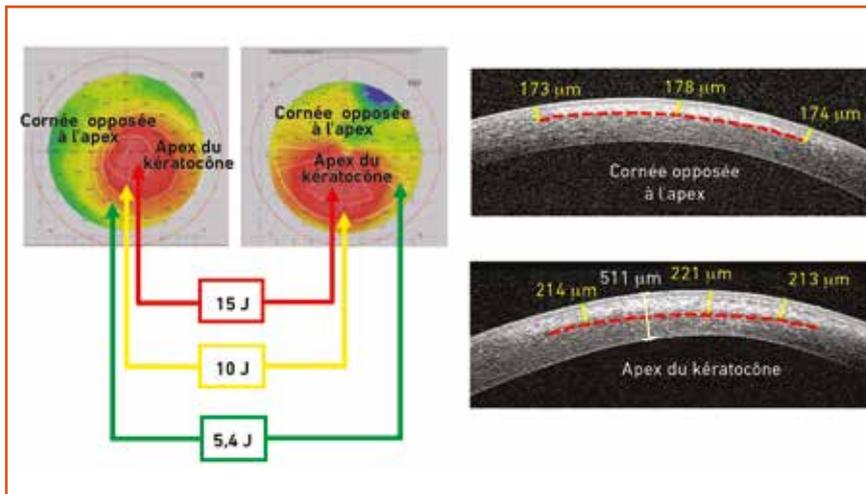


Fig. 1 : *Crosslinking* guidé par la topographie. La ligne de démarcation obtenue 1 mois après traitement est plus profonde en regard de l’apex du kératocône qu’au niveau de la cornée opposée à l’apex. Cela reflète un traitement plus profond sur les zones d’intensité maximale du *crosslinking*.

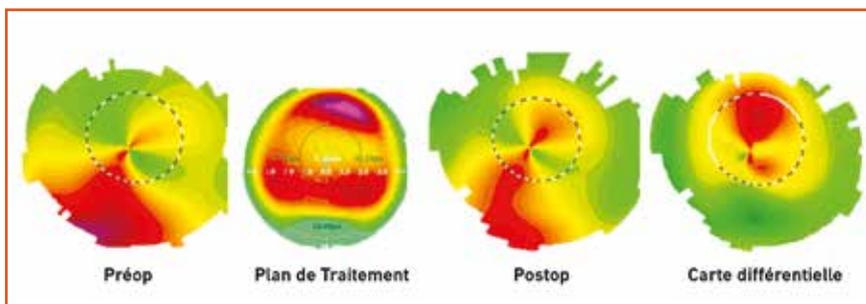


Fig. 2 : Photokératectomie réfractive guidée par la topographie avec aplatissement inférieur et bombement supérieur pour régulariser la zone optique centrale.

d’une meilleure acuité visuelle après procédure PKR topo-guidée avec un aplatissement cornéen supérieur et une stabilité identique au terme du suivi. La stabilité cornéenne doit être confirmée sur le long terme.

>>> Anneaux intracornéens

Nous disposons de plusieurs gammes d’anneaux intracornéens, d’épaisseur et de longueur d’arc variable, de zone optique également variable de 5, 6 et 7 mm. Les géométries les plus récentes en évaluation et à venir concernent des anneaux quasi-circulaires (**fig. 3**), des anneaux à base élargie (Keraring SG) (**fig. 4**), et des anneaux asymétriques (Keraring AS) (**fig. 5**). Les anneaux



Fig. 3 : Anneau de grande longueur d’arc (340°) pour le traitement d’un kératocône central évolué.

Keraring SG ont pour objectif de créer un exosquelette cornéen pour renforcer l’effet de néo-limbe et redéfinir une zone optique centrale plus régulière. Les anneaux Keraring AS ont une épaisseur variable sur leur longueur d’arc

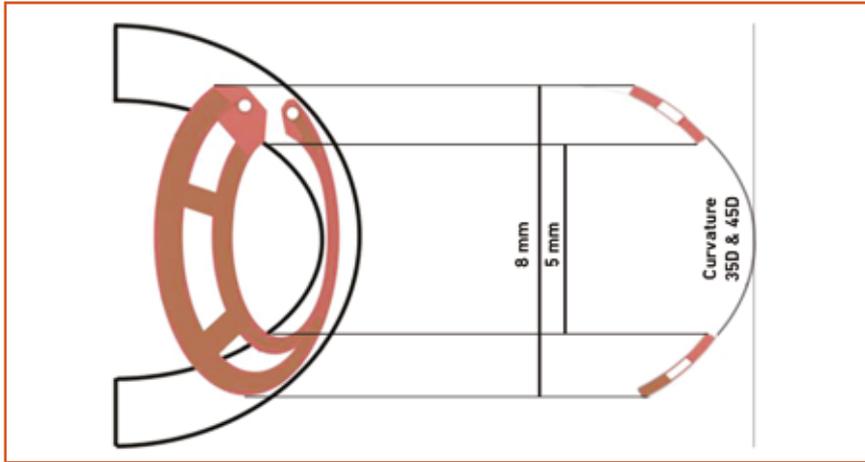


Fig. 4: Anneau Keraring SG (seconde génération) avec une armature élargie répondant aux kératocônes évolués.

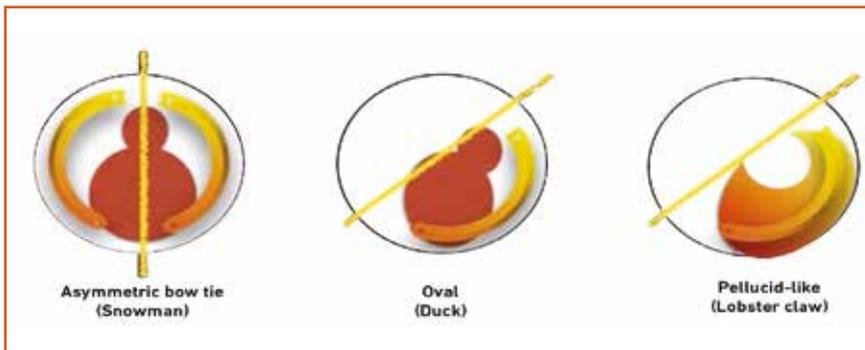


Fig. 6: Exemples d'implantation d'anneaux Keraring AS.

pour répondre à l'asymétrie cornéenne du kératocône (fig. 6).

4. Alternatives à la greffe de cornée dans le kératocône

La greffe de cornée reste le traitement de dernier recours dans le kératocône. L'essor du *crosslinking* cornéen et des autres cornéoplasties cornéennes, par anneaux intracornéens notamment, semble montrer les premiers effets sur le long terme avec un recul observé du nombre de greffe pour kératocône sur les 10 dernières années [8, 9]. D'autres alternatives à la "greffe traditionnelle" transfixiante ou lamellaire profonde sont toujours recherchées.

>>> Greffe de couche de Bowman

La greffe de couche de Bowman est une technique récemment décrite dans la

prise en charge du kératocône [10]. Son objectif est de stabiliser le kératocône pour permettre le maintien du port de lentille de contact et, *in fine*, retarder ou éviter la greffe de cornée. La logique sous-jacente à la greffe de couche de Bowman est de restaurer (partiellement) l'anatomie cornéenne du kératocône qui comporte des ruptures de la couche de Bowman, remplies par du tissu cicatriciel (fig. 7). Le greffon de couche de Bowman, obtenu par pelage manuel, n'est pas positionné en situation anatomique sur la surface stromale ce qui impliquerait des sutures avec un effet compressif et biomécanique limité en raison de sa faible épaisseur (environ 15 microns). Il est placé au sein du stroma du receveur dans une poche disséquée manuellement (fig. 8). Cette nouvelle technique est proposée par l'équipe qui la promeut comme une alternative de

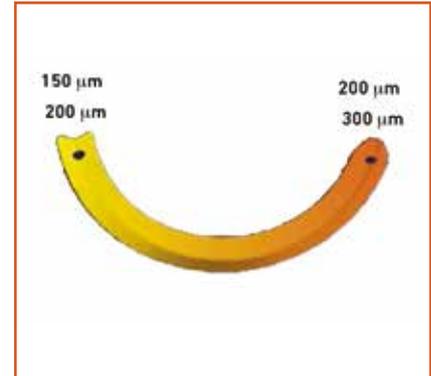


Fig. 5: Keraring AS (asymétriques) pour répondre à l'asymétrie cornéenne avec la partie la plus épaisse de l'anneau en regard de la zone cornéenne conique la plus ectasique.

prise en charge des kératocônes sévères moins invasive que les techniques conventionnelles de greffe, lorsque *crosslinking* et anneaux cornéens sont dépassés. Elle a une visée plus tectonique de stabilisation cornéenne qu'optique, avec un bénéfice visuel limité, mais pourrait permettre de prolonger le

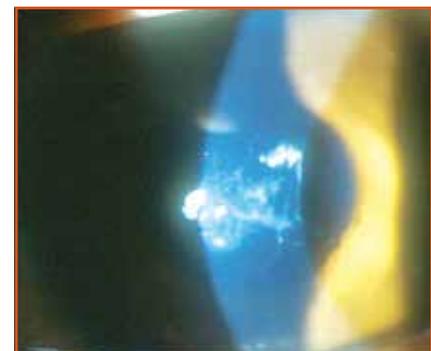


Fig. 7: Cicatrices superficielles par ruptures de la couche de Bowman dans le kératocône.



Fig. 8: La greffe de couche de Bowman est visualisée en fente comme une ligne fine blanche hyper-réfléctive (flèches) sans haze ni réaction stromale de l'interface.

L'Année ophtalmologique

port de lentilles de contact [10, 11]. Elle pourrait être une alternative pour renforcer une cornée très déformée lorsque une greffe plus classique est contre-indiquée. Sa place exacte reste cependant à définir par rapport aux lentilles, et notamment aux verres scléaux [12], qui permettent d'adapter des cornées très déformées et surtout par rapport aux techniques plus classiques de greffe qui, si elles présentent des complications, ont également fait la preuve de leur efficacité.

>>> Greffe lamellaire scléro-cornéenne intrastromale

Cette technique récemment décrite s'adresse aux dégénérescences marginales pellucides et vise à corriger à la fois l'amincissement cornéen et l'astigmatisme induit [13]. Une poche de dissection stromale cornéenne est réalisée par un tunnel scléral, sous contrôle péropératoire OCT. Une lamelle stromale de 300 microns d'épaisseur, découpée en croissant, est ensuite introduite dans la poche du receveur et positionnée sous contrôle OCT péropératoire. La sclère est suturée. Les dégénérescences marginales pellucides, qui ne tolèrent plus les lentilles de contact ou verres scléaux, restent un challenge chirurgical avec un résultat imparfait de greffes de cornée souvent de grand diamètre et excentrées pour répondre à l'amincissement très périphérique de la maladie. Cette technique, qui épaissit la cornée périphérique, permettrait une "régularisation" cornéenne. Elle a l'avantage d'être relativement "conservatrice" lorsqu'une prise en charge chirurgicale est décidée et mérite d'être étudiée sur le long terme avec plus de cas.

Quoi de neuf en greffes endothéliales ?

Les greffes endothéliales DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) et DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) répondent aux mêmes indications de décompensation endo-

théliale (fig. 9). La récupération visuelle après DMEK est plus rapide, et supérieure à celle observée après DSAEK même si les techniques de découpe permettent d'affiner les greffons endothéliaux DSAEK et améliorent les résultats fonctionnels. L'interface stromale est également à l'origine de remaniements cicatriciels fins prolongés avec une amélioration de l'acuité visuelle observée petit à petit sur des délais qui peuvent s'étendre jusqu'à 5 ans après une greffe DSAEK [14]. La DSAEK reste cependant plus réalisée en raison de la courbe d'apprentissage plus longue de la DMEK et de

la difficulté de réalisation d'une DMEK dans certains "yeux compliqués" avec mauvaise transparence cornéenne, aphaquie, ou large iridectomie ou aniridie notamment.

Quelle que soit la technique utilisée, une interrogation subsiste quant à la survie endothéliale sur le long terme. Il est classique d'observer après une greffe transfixiante, une déperdition endothéliale accélérée qui ensuite se stabilise "en plateau" (fig. 10) et peut rester à des densités "faibles", autour de 500 cellules/mm² mais stables sur le moyen/long terme

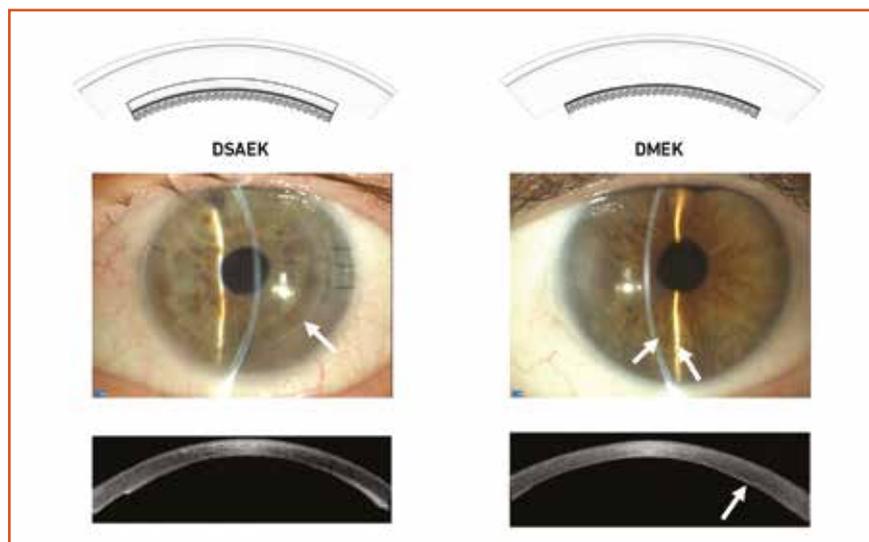


Fig. 9 : La DSAEK apporte de l'endothélium sur une lamelle stromale alors que la DMEK permet une restauration plus anatomique en n'apportant que l'endothélium sur sa membrane basale.

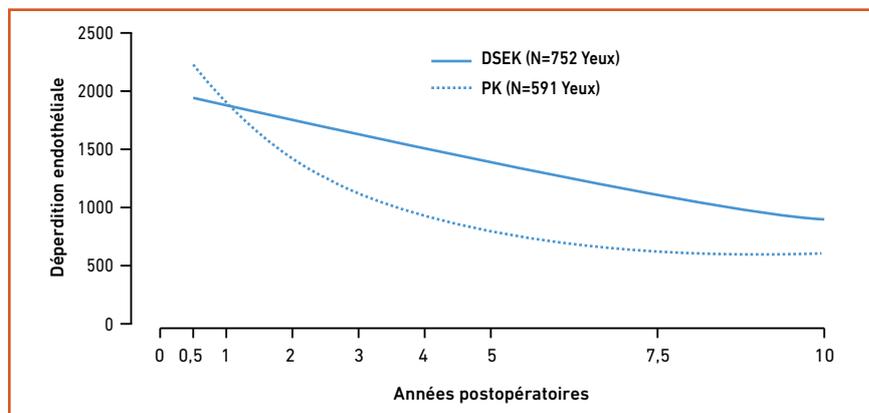


Fig. 10 : Déperdition endothéliale après greffe endothéliale (DSEK, ligne continue) et transfixiante (PK, ligne pointillée). La déperdition ne semble pas se ralentir après DSEK en comparaison des greffes transfixiantes. (D'après : Price et al. *Ophthalmology*, 2016;123:1421-1427.)

[15]. Après greffe endothéliale DSAEK, la déperdition endothéliale est linéaire et pour l'instant, sur le recul actuel, n'a pas tendance à se stabiliser en plateau [15] (**fig. 10**). Il en est de même après greffe endothéliale DMEK [16] (**fig. 11**). Il est légitime de se poser la question du devenir endothélial sur le plus long terme de ces greffons pour connaître la durée de vie des greffons endothéliaux. Leur remplacement est cependant possible et aisé. Les avantages d'une greffe endothéliale par rapport à une greffe transfixiante ne remettraient certainement pas en cause les greffes endothéliales s'il s'avérait que leur survie était moindre.

Parmi les avantages des greffes endothéliales, le rejet endothélial est moindre qu'après greffe transfixiante. Il est cependant intéressant de constater que ce rejet semble augmenter de 1 % à 1 an à 6 % après DMEK lorsque la corticothérapie est interrompue au bout de 1 an [17]. Il est donc conseillé, après greffe endothéliale, de maintenir une corticothérapie prolongée de fluorométholone à 1 goutte par jour.

Parmi les décompensations endothéliales, la dystrophie de Fuchs occupe une place à part avec un contingent cellulaire périphérique souvent conservé par rapport à la kératopathie bulleuse (du pseudophaque, de l'aphaque, postinflammation ou d'une autre cause). Les résultats visuels des greffes endothéliales sont d'ailleurs souvent meilleurs après dystrophie de Fuchs. Il n'est pas rare d'observer une migration cellulaire en provenance de la périphérie cornéenne, permettant de recouvrir la surface cornéenne postérieure et de rétablir une transparence cornéenne, lorsque la Descemet centrale du receveur est pelée, même en l'absence d'adhérence d'un greffon, flottant en chambre antérieure. Cette technique appelée DMET (*Descemet Membrane Endothelial Transfer*) [18] n'a probablement que peu d'intérêt thérapeutique par rapport à une greffe endothéliale plus classique avec un greffon accolé à la face postérieure de

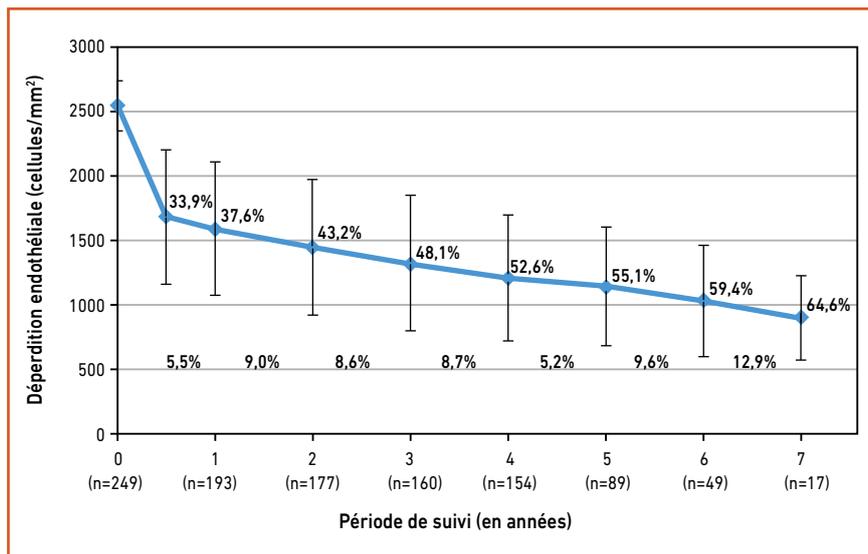


Fig. 11 : La déperdition endothéliale après DMEK semble linéaire assez similaire à celle observée après DSAEK. (D'après : Ham *et al. Am J Ophthalmol*, 2016;171:113-121.)

la cornée, mais représente une preuve de la physiopathologie de la dystrophie de Fuchs, probablement davantage une maladie de la membrane de Descemet que de l'endothélium cornéen. Cette observation n'est pas vraie en cas de kératopathie bulleuse, quelle qu'en soit la cause, en raison de la déperdition endothéliale même périphérique. Cette observation a fait proposer l'utilisation de greffons endothéliaux coupés en 2 [19] voire en 4 [20] pour augmenter le nombre de procédures endothéliales avec 1 seul greffon et pallier ainsi la pénurie relative de greffons endothéliaux.

Enfin, l'avenir sur le plus long terme de la greffe endothéliale reposera peut-être sur l'expansion de cellules endothéliales cornéennes qui, si elle nécessite encore des phases de recherche, donne des résultats préliminaires encourageants [21-23].

BIBLIOGRAPHIE

- GOMES JA, TAN D, RAPUANO CJ *et al.* Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 2015;34: 359-369.
- WOODWARD MA, BLACHLEY TS, STEIN JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology*, 2016;123:457-465.
- SCARCELLI G, BESNER S, PINEDA R *et al.* Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with Brillouin microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:4490-4495.
- PAHUJA N, KUMAR NR, SHROFF R *et al.* Differential molecular expression of extracellular matrix and inflammatory genes at the corneal cone apex drives focal weakening in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57: 5372-5382.
- SEILER TG, FISCHINGER I, KOLLER T *et al.* Customized corneal cross-linking: one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2016;166:14-21.
- CASSAGNE M, PIERNÉ K, SOLER V *et al.* Customized topography guided corneal crosslinking for keratoconus: clinical results. *J Ref Surg*, 2017;in press.
- KONTADAKIS GA, KANKARIYA VP, TSOUNARAS K *et al.* Long-term comparison of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal cross-linking versus corneal cross-linking alone. *Ophthalmology*, 2016;123:974-983.
- SANDVIK GF, THORSKUD A, RÅEN M *et al.* Does corneal collagen cross-linking reduce the need for keratoplasties in

I L'Année ophtalmologique

- patients with keratoconus? *Cornea*, 2015;34:991-995.
9. GODEFROOIJ DA, GANS R, IMHOF SM *et al.* Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*, 2016;94:675-678.
 10. VAN DIJK K, PARKER J, TONG CM *et al.* Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:495-501.
 11. VAN DIJK K, LIARAKOS VS, PARKER J *et al.* Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology*, 2015;122:909-917.
 12. SUAREZ C, MADARIAGA V, LEPAGE B *et al.* First experience with the icd 16.5 mini-scleral lens for optic and therapeutic purposes. *Eye Contact Lens*, 2016. [Epub ahead of print]
 13. GUINDOLET D, PETROVIC A, DOAN S *et al.* Sclerocorneal intrastromal lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration. *Cornea*, 2016;35:900-903.
 14. WACKER K, BARATZ KH, MAGUIRE LJ *et al.* Descemet stripping endothelial keratoplasty for fuchs' endothelial corneal dystrophy: five-year results of a prospective study. *Ophthalmology*, 2016;123:154-160.
 15. PRICE MO, CALHOUN P, KOLLMAN C *et al.* Descemet stripping endothelial keratoplasty: ten-year endothelial cell loss compared with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 2016;123:1421-1427.
 16. HAM L, DAPENA I, LIARAKOS VS *et al.* Midterm results of descemet membrane endothelial keratoplasty: 4 to 7 years clinical outcome. *Am J Ophthalmol*, 2016;171:113-121.
 17. PRICE MO, SCANAMEO A, FENG MT *et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty: risk of immunologic rejection episodes after discontinuing topical corticosteroids. *Ophthalmology*, 2016;123:1232-1236.
 18. LAM FC, BRUINSMA M, MELLES GR. Descemet membrane endothelial transfer. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:353-357.
 19. GERBER-HOLLBACH N, PARKER J, BAYDOUN L *et al.* Preliminary outcome of hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 2016. [Epub ahead of print]
 20. MÜLLER TM, LAVY I, BAYDOUN L *et al.* Case report of quarter-descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*, 2017;36:104-107.
 21. OKUMURA N, KINOSHITA S, KOIZUMI N. Cell-based approach for treatment of corneal endothelial dysfunction. *Cornea*, 2014;33Suppl:11:37-41.
 22. OKUMURA N, SAKAMOTO Y, FUJII K *et al.* Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep*, 2016;6:26113.
 23. HAMURO J, TODA M, ASADA K *et al.* Cell homogeneity indispensable for regenerative medicine by cultured human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:4749-4761.

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