L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en cornée ?

P. FOURNIÉ
CHU TOULOUSE.

Nouvelles stratégies à l'étude dans le kératocône

La stratégie "classique" repose sur les moyens de correction optique par lunettes et lentilles de contact. Le *crosslinking* cornéen est indiqué pour stabiliser un kératocône qui progresse. Les cornéoplasties par anneaux intracornéens et greffes de cornée ont un objectif de réhabilitation visuelle.

>>> Chacune de ces prises en charge ont des nouveautés avec un plus grand choix de lentilles qui repoussent le recours à la chirurgie.

>>> Les *crosslinking* explorent notamment un renforcement plus sélectif des zones de fragilité biomécanique par des traitements focalisés sur les zones de bombement cornéen [1].

>>> Des techniques qui permettent de ne pas désépithélialiser sont toujours en évaluation pour limiter les phénomènes douloureux et les complications cicatricielles.

>>> Des anneaux intracornéens asymétriques répondent à certains types de déformation cornéenne avec une variation d'épaisseur progressive sur leur longueur.

>>> Des techniques "importées" de la chirurgie réfractive par photoablations cornéennes guidées par la topographie ou l'implantation phaque peuvent également s'envisager dans certains cas, en première intention ou en association.

>>> Un recul des greffes de cornée pour kératocône est observé en raison de ces progrès optiques et chirurgicaux.

>>> D'autres techniques innovantes ont été décrites et sont en évaluation pour faire la preuve de leur efficacité.

1. "Lifting cornéen"

Cette technique propose d'aplatir la cornée, de réduire la profondeur de chambre antérieure et de diminuer les aberrations cornéennes par une kératectomie périphérique en croissant au laser Excimer, en utilisant un masque cornéen, ou au laser femtoseconde [2].

Un anneau cornéen circulaire périphérique de 180°, 270° ou 360° est retiré au laser avec sutures des berges en tension pour "aplatir" la cornée centrale (***fig. 1***). Un *crosslinking* peut être réalisé. Les sutures sont laissées en place au moins 6 mois.

Les résultats sont préliminaires avec, sur 63 patients rapportés, une réduction moyenne de la profondeur de chambre antérieure de -0,38 ± 0,15 mm, une amélioration de l'acuité visuelle corrigée de 0.33 ± 0.15 à 0.72 ± 0.45, une diminution de l'équivalent sphérique de – 5.47 ±2.59 D à – 1.82 ± 0.45 D et une diminution des aberrations comatiques notamment.

La précision et la reproductibilité de la procédure sont en question ainsi que sa stabilité dans le temps notamment après retrait des sutures.

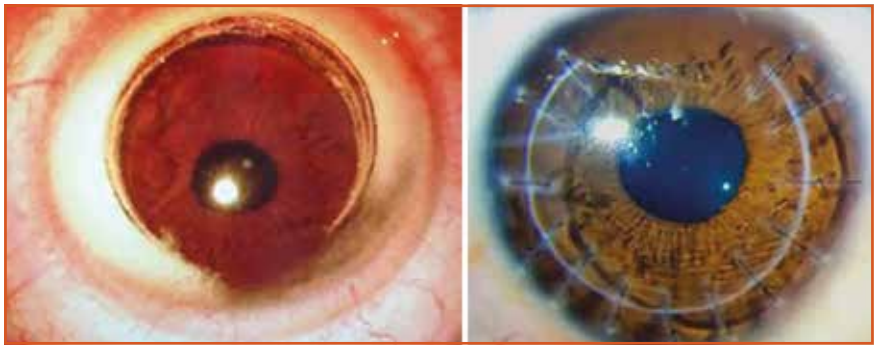

Fig. 1 : Kératectomie périphérique au laser femtoseconde sur 270° (**à gauche**). Aspect à 3 mois avec sutures en tension en place (**à droite**). [D'après Cesar Carriazo, Clinica Carriazo, Barranquilla, Colombia — ASCRS•ASOA Symposium & Congress, Los Angeles, 2017].

L'Année ophtalmologique

2. Épaississement stromal

La greffe de couche de Bowman est une technique récemment décrite dans la prise en charge du kératocône [3]. La logique sous-jacente à la greffe de couche de Bowman est de restaurer (partiellement) l'anatomie cornéenne pour stabiliser la cornée et arrêter la progression du kératocône.

Le greffon est obtenu par pelage manuel de la couche de Bowman qui est incisée circulairement, sur un diamètre de 9 à 11 mm à l'aide d'une aiguille de 30 gauge. La couche de Bowman est ensuite pelée avec une pince de McPherson par tractions circulaires puis placée au sein du stroma du receveur dans une poche disséquée manuellement (***fig. 2***).

Cette technique est proposée comme une alternative de 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. Elle pourrait permettre de prolonger le port de lentilles de contact.

Basées sur ce principe, des techniques additives ont été décrites pour apporter une lamelle stromale en provenance d'un donneur au sein d'une poche stromale disséquée au laser femtoseconde (***fig. 3***) [4-5]. La lamelle stromale peut être prélevée sur un donneur après une découpe par microkératome ou laser femtoseconde et a une épaisseur supérieure à celle utilisée dans la greffe de couche de Bowman. Cette technique additive avait été décrite par ajout d'une lamelle stromale sous un volet de LASIK [6]. Si les résultats anatomiques étaient déjà satisfaisants, les résultats fonctionnels rendaient la technique imprécise et ont limité sa diffusion. La fragilité biomécanique d'un volet de LASIK sur une cornée kératocônique était également discutable. La différence réside ici dans la dissection d'une poche stromale de type SMILE plutôt que d'un volet LASIK.

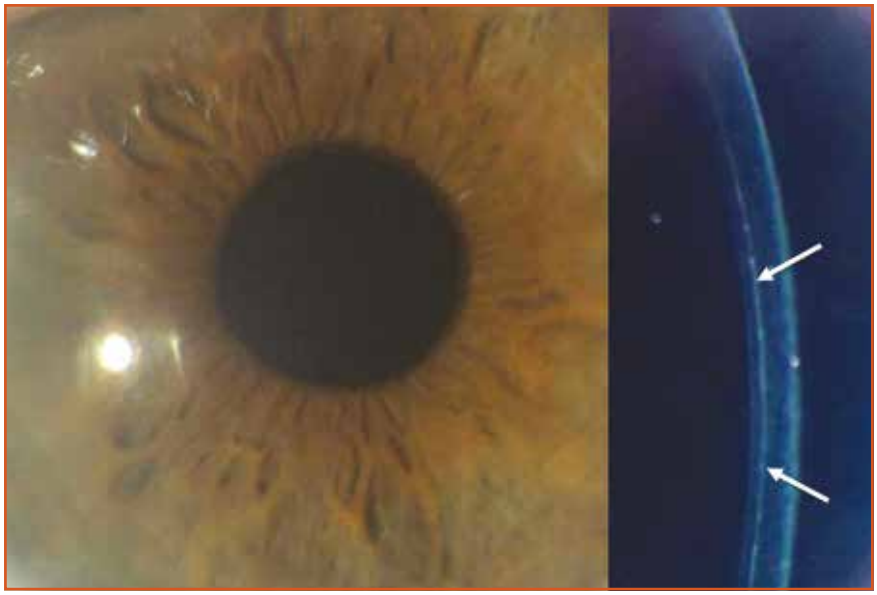

Fig. 2 : La greffe de couche de Bowman est visualisée en fente comme une ligne fine blanche hyperréflective (**flèches**) sans haze, ni réaction stromale de l'interface.

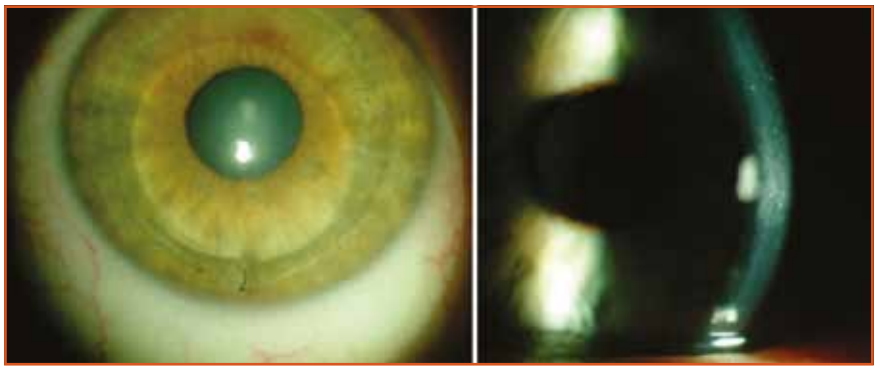

Fig. 3 : Lamelle intrastromale additive.

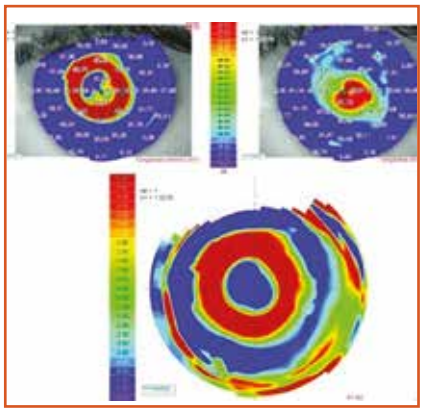

Fig. 4 : Aplatissement central par lenticule circulaire intrastromal en "*doughnut*". D'après [7].

Une implantation intrastromale d'un lenticule cornéen cryo-préservé trépané en son centre a été rapportée [7]. Le lenticule ainsi modifié prend une forme de "*doughnut*" ou "d'anneau cornéen" puis est réimplanté dans le stroma, en combinaison avec un *crosslinking*, dans l'optique d'aplatir le centre (***fig. 4***). Il s'agit d'une technique se rapprochant de l'implantation d'un anneau intracornéen. La différence réside dans l'utilisation ici d'un "anneau biologique" tissulaire cornéen et non plus synthétique.

L'Année ophtalmologique

3. Thérapie cellulaire matricielle

Cette thérapie s'intègre dans une stratégie plus globale de médecine régénérative. Il s'agit encore d'essais très préliminaires de phase 1 qui font état de l'apport de cellules souches autologues d'origine adipeuse prélevées par liposuccion. L'objectif est de "renforcer" un stroma cornéen déficient. Les cellules souches sont apportées dans une poche stromale, soit seules [8], soit avec une lamelle stromale cornéenne hétérologue décéllularisée pour épaissir le stroma cornéen [9].

Les résultats préliminaires sont encourageants avec une production de collagène et un épaississement stromal rapporté moyen de 16,5 microns en cas d'apport simple de cellules.

Les conséquences et bénéfices de cette thérapie restent à explorer et à préciser. Il s'agit en tout cas d'une preuve de concept de thérapie cellulaire qui pourrait prendre une place de plus en plus grande dans l'avenir.

Nouveaux traitements de la kératopathie neurotrophique

Les ulcères cornéens neurotrophiques résultent de la perte de l'innervation cornéenne à l'origine de troubles sensitifs et trophiques de l'épithélium et du stroma cornéen. Ces ulcères, souvent torpides, peuvent être difficiles à cicatriser et peuvent compromettre l'intégrité cornéenne et sa transparence.

Leur prise en charge relève de l'arrêt de tout collyre à potentiel toxique pour la cicatrisation cornéenne épithéliale comme les antiviraux topiques, les anesthésiques locaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que les aminosides topiques. Des lubrifiants oculaires sans conservateur sont utilisés ainsi que des verres scléraux s'ils sont accessibles et possibles à manipuler chez ces patients. Des collyres de sérum autologue ou de plasma enrichi en plaquettes peuvent également être bénéfiques.

Récemment, la thérapie matricielle s'est enrichie d'une nouvelle pharmacopée depuis 2014 comme le Cacicol (laboratoire Théa), glycosaminoglycanes de synthèse, qui appartient à la famille des RGTA (*regenerating agents* ou agents de régénération tissulaire) et qui améliore à la fois la vitesse et la qualité de la cicatrisation des tissus.

En plus de ces traitements, la dénervation cornéenne peut également être une cible thérapeutique. Les causes les plus fréquentes sont les atteintes cornéennes herpétiques, les brûlures de surface, des causes systémiques comme le diabète, ainsi que les paralysies de la V^{e} paire de nerf crânien. Les traitements chirurgicaux comprennent la greffe de membrane amniotique ou la tarsorraphie externe.

1. NGF humain recombinant

La cenegermin est le nom de la substance active du médicament. Il s'agit de la version recombinante humaine du facteur de croissance des cellules nerveuses (NGF) qui intervient dans le développement, l'entretien et la survie des cellules nerveuses. Ce médicament biologique, administré sous forme de collyre dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée à sévère ciblerait la survie et la croissance des cellules nerveuses cornéennes et jouerait également un rôle sur la prolifération des cellules épithéliales. La cenegermin qui a récemment obtenu l'AMM en Europe pourrait être une thérapeutique dans un avenir proche de l'ulcère épithélial neurotrophique persistant avec ulcère stromal et fonte cornéenne.

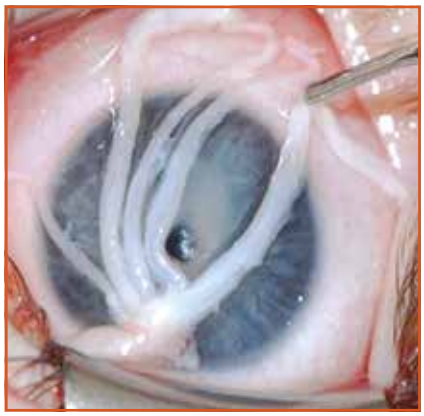

Fig. 5 : La partie distale du nerf greffé est séparée en différents fascicules qui seront implantés au limbe [d'après Elbaz U, Bains R, Zuker RM, Borschel GH *et al.* Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1289-1295.].

2. Neurotisation cornéenne innovante

La neurotisation d'une cornée insensible à la suite d'une lésion du nerf trijumeau consiste à prélever un nerf du patient et à le connecter sur une branche encore fonctionnelle du nerf trijumeau. Ce nerf est ensuite divisé en faisceaux qui sont réimplantés au pourtour de la cornée insensible, afin de permettre la récupération de la sensation sur plusieurs mois (***fig. 5***). Ainsi, la cornée retrouverait la sensibilité et la trophicité nécessaires à son homéostasie.

Les résultats préliminaires rapportent l'utilisation de différents nerfs avec des résultats encourageants qui rapportent une amélioration de la sensibilité cornéenne, de la trophicité épithéliale et de l'acuité visuelle [10-11].

Déficit de cellules souches limbiques

Un déficit en cellules souches épithéliales limbiques entraîne un envahissement progressif de la surface cornéenne par un épithélium de type conjonctival. Les indications les plus fréquentes sont les brûlures caustiques. Les causes congénitales sont représentées surtout par l'aniridie. Les maladies auto-immunes regroupent les syndromes de Lyell, Stevens-Johnson et la pemphigoïde oculaire cicatricielle.

Les techniques de réhabilitation par autogreffe reposent sur 3 techniques [12]. Toutes nécessitent la présence de cellules souches limbiques saines, en plus ou moins grandes quantités, en tenant compte de ne pas décompenser le meil-

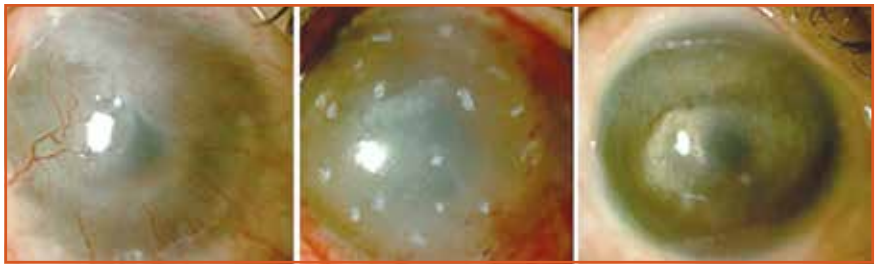

Fig. 6 : SLET : image préopératoire (**à gauche**). Aspect postopératoire précoce avec ensemencement de cellules limbiques, en provenance d'un greffon limbique autologue limbique prélevé sur l'œil sain et coupé en "petits morceaux", et aspect postopératoire tardif.

leur œil. L'autogreffe limbique, longtemps technique de référence, nécessite un prélèvement large, ne dépassant pas le tiers de la circonférence limbique sur l'œil sain pour ne pas le décompenser. Les techniques alternatives sont la CLET (*Cultivated Limbal Epithelial Transplantation*) et la SLET (*Simple Limbal Epithelial Transplantation*). La CLET nécessite un prélèvement de 2 mm de limbe et correspond à la culture de cellules souches limbiques ex vivo [13]. Ces cellules sont ensuite transplantées sur un support sur l'œil receveur. Le principe de la SLET repose sur la réalisation d'une biopsie sur l'œil sain qui est directement implantée sur la surface de l'œil receveur sur une surface oculaire recouverte d'une greffe de membrane amniotique [14] (***fig. 6***). La SLET utilise la surface oculaire comme une "boîte de Petri" avec une implantation dans l'environnement direct de ces cellules.

Les autres alternatives autologues reposent sur la greffe de cellules souches non limbiques cultivées *ex vivo* mais avec la nécessité d'orienter ces cellules vers un épithélium cornéen et sont pour l'instant moins abouties. Les allogreffes de limbe apparentées ou cadavériques nécessitent une immunosuppression générale avec un risque de rejet local et de complications générales. Des travaux récents font état d'un moindre recours à l'immunosuppression générale dans certaines conditions. Ces données récentes nécessitent confirmation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cassagne M, Pierné K, Galiacy SD *et al.* Customized Topography-Guided Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. *J Refract Surg*, 2017;33:290-297.
2. Carriazo C, Cosentino MJ. A Novel Corneal Remodeling Technique for the Management of Keratoconus. *J Refract Surg*, 2017;33:854-856.
3. 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.
4. Ganesh S, Brar S. Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus--Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea*, 2015;34:1331-1339.
5. Raj Daniel Ponniah L. Femto modified keratoconic eyes and intracorneal lenticular transplantation (stromal augmentation technique): an effective alternative to DALK. Poster in the Refractive Category at the XXXV Congress of the ESCRS, Lisbon 2017.
6. Coullet J, Fournié P, Malecaze F *et al.* Inadequate results for microkeratome-assisted additive stromal keratoplasty for management of keratoconus. *J Refract Surg,* 2008;24:166-172.
7. Ganesh S. Modified donor stromal lenticules extracted during SMILE procedures into the corneas of keratoconus patients. ASCRS-ASO Symposium & Congress, New Orleans 2016.
8. Alió Del Barrio JL, El Zarif M, de Miguel MP *et al.* Cellular Therapy With Human Autologous Adipose-Derived Adult Stem Cells for Advanced Keratoconus. *Cornea*, 2017;36:952-960.
9. Alió Del Barrio JL, El Zarif M, Azaar A *et al.* Corneal Stroma Enhancement with Decellularized Stromal Laminas with or without Stem Cell Recellularization for Advanced Keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2017. pii: S0002-9394(17)30457-9.
10. Weis E, Rubinov A, Al-Ghoul AR *et al.* Sural nerve graft for neurotrophic keratitis: early results. *Can J Ophthalmol,* 2018;53:24-29.
11. Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C *et al.* Corneal Neurotization for Neurotrophic Keratopathy: Clinical Outcomes and In Vivo Confocal Microscopic and Histopathological Findings. *Cornea*, 2018.
12. Atallah MR, Palioura S, Perez VL *et al.* Limbal stem cell transplantation: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:593-602.
13. Rama P, Ferrari G, Pellegrini G. Cultivated limbal epithelial transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:387-389.
14. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS *et al.* Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology*, 2016;123:1000-1010.

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