

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



P. FOURNIÉ
CHU TOULOUSE.

Kératocône

Cette année a été marquée par un certain nombre de controverses dans la prise en charge du kératocône par *cross-linking* cornéen. Depuis son avènement en 2003, le *cross-linking* soulève toujours autant de questions quant à son mode d'action, ses indications et sa technique.

1. Cross-linking pédiatrique

Le *cross-linking* s'adresse à un kératocône évolutif dans l'optique de le stabiliser. Le risque évolutif rapide est

plus important chez l'enfant. Il peut, dans cette indication, être proposé en première intention une fois le diagnostic posé, sans attendre. Plusieurs comptes rendus de *cross-linking* chez l'enfant font état d'une stabilisation kératométrique [1, 2].

Dans tous les cas et à tout âge, il est important de chercher des frottements oculaires, une position "vicieuse" avec un appui oculaire (sieste, sommeil...), une contrainte mécanique palpébrale (paupières indurées de la kératoconjunctivite vernale ou atopique par exemple, anomalies palpébrales (**fig. 1**), *floppy eyelid syndrome*). En l'absence de progression du kératocône après soustraction de ces facteurs de risque, le patient peut être surveillé ; dans le cas contraire, un *cross-linking* peut être proposé.

2. Cornées fines

Le protocole conventionnel recommande de ne traiter que des cornées de plus de 400 µm pour ne pas prendre de risque endothélial, idéalement après soustraction de l'épithélium cornéen en peropératoire. Les alternatives, en présence d'une cornée fine, reposent sur

l'utilisation de solutions de riboflavine hypo-osmolaire, de lentilles de contact (perméables aux UV) ou de techniques de *cross-linking epi-on* qui conservent l'épithélium. Des modèles de profils d'irradiation personnalisés, basés sur la pachymétrie de chaque patient, sont à l'étude (**fig. 2**) [3].

3. Hormones

Une progression inconstante, peu fréquente mais parfois importante, du kératocône a été rapportée pendant la grossesse. Les modifications topographiques pourraient être davantage en lien avec les hormones thyroïdiennes qu'avec les modifications œstrogéniques [4]. Les auteurs ont corrélé les modifications biomécaniques et surtout topographiques avec des variations plasmatiques des hormones thyroïdiennes plus qu'avec l'œstrogène. Les relations entre hormones thyroïdiennes et kératocône restent incertaines et à explorer.

4. Cross-linking topoguidé

Le kératocône serait secondaire à une altération biomécanique localisée. Le principe, empirique, consiste à essayer

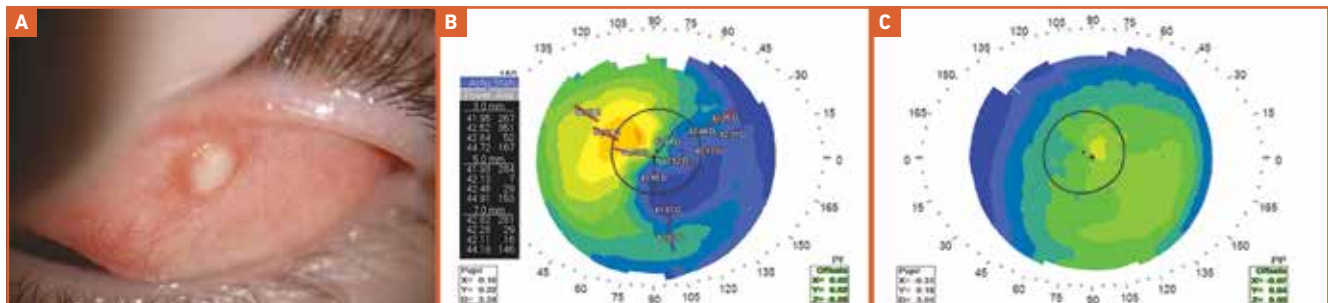


Fig. 1 : Kyste tarsal supérieur gauche (A) à l'origine d'une déformation cornéenne unilatérale gauche (B œil gauche et C œil droit), secondaire à la contrainte mécanique exercée sur la surface oculaire.

L'Année ophtalmologique

d'augmenter l'efficacité du *cross-linking* au sommet du cône à l'endroit où les propriétés biomécaniques sont *a priori* les plus faibles. Le guidage est réalisé à partir d'une carte topographique cornéenne et centré sur l'ectasie. Il n'est pas, comme il devrait idéalement l'être, réalisé à partir d'une carte biomécanique cornéenne, inaccessible à ce jour en pratique courante.

Des mesures préliminaires montrent que le *cross-linking* topoguidé semble améliorer l'acuité visuelle et réduire d'avantage la kératométrie que le *cross-linking* conventionnel [5, 6]. Ces résultats sont à confirmer sur un plus grand nombre de patients et sur un plus long terme.

5. Biomécanique cornéenne

Le Corvis ST, qui mesure la biomécanique cornéenne par enregistrement de la réaction de la cornée à une impulsion d'air, permet de mesurer des modifications après *cross-linking* cornéen qui témoignent d'un effet biomécanique de la procédure [7]. Les mesures directes de la biomécanique cornéenne permettent une approche *ex vivo* du module d'élasticité retrouvé augmenté après *cross-linking*, avec un effet qui semble décroître avec l'accélération de la procédure même si l'intensité est proportionnellement augmentée (fig. 3) [8]. Des prototypes *in vivo* ont permis de mesurer des cartes biomécaniques cornéennes (fig. 4) [9], mais sans transposition en pratique clinique jusqu'à présent.

L'intérêt serait diagnostique, pour dépister des cornées "fragiles" à risque de progression en cas de kératocône voire après traitement réfractif soustratif (PRK, Lasik, Smile). L'intérêt serait également thérapeutique, pour évaluer l'effet de traitement stabilisateur (arrêt des frottements oculaires, *cross-linking*) ainsi que l'effet de cornéoplasties sur la résistance cornéenne et la répartition des contraintes mécaniques (anneaux intracornéens, traitement photoablatif topoguidé par exemple).

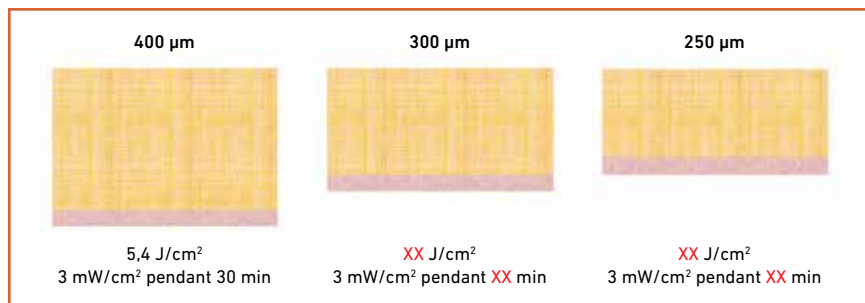


Fig. 2 : Possibilité dans le futur d'adapter la fluence à l'épaisseur cornéenne ? Cela soulève la question de la "quantité" de stroma nécessaire à traiter que l'on ne connaît pas et qui peut varier selon les cornées et les patients (d'après [3]).

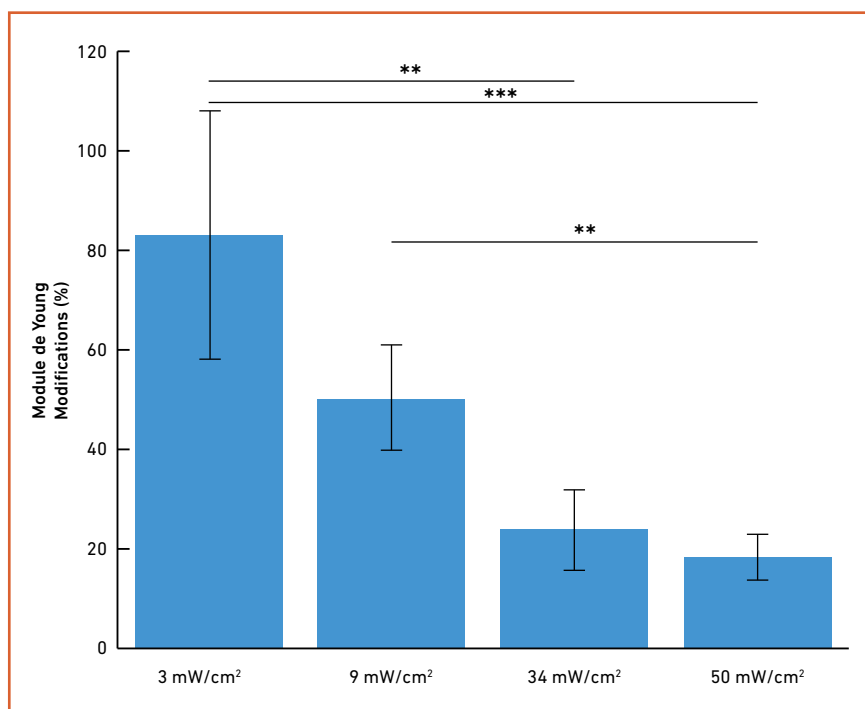


Fig. 3 : Mesures *ex vivo* du module d'élasticité de Young de cornées après *cross-linking*, avec un effet maximal après *cross-linking epi-off* standard à 3 mW/cm² pendant 30 min par rapport à des *cross-linking* accélérés à 9 mW/cm² pendant 10 min, 34 mW/cm² pendant 3 min et 50 mW/cm² pendant 1,5 min (d'après [8]). Cela ne présage cependant pas de l'efficacité de la technique puisque l'on ne connaît pas le seuil de résistance cornéenne à atteindre pour stabiliser individuellement chaque cornée.

6. Efficacité du *cross-linking*

Les études d'agrément FDA multicentriques randomisées retrouvent à 1 an une efficacité du *cross-linking* avec une diminution de la kératométrie et une amélioration de l'acuité dans le kératocône [10] et les ectasies cornéennes après chirurgie réfractive [11]. Il s'agit de 2 études majeures à haut

niveau de preuves, prospectives, randomisées et contrôlées *versus* placebo. Elles concernaient 205 kératocônes [10] et 179 ectasies après chirurgie réfractive [11], nombre considérable pour cette complication rare.

Les résultats rapportés sont significatifs et probablement sous-estimés car les contrôles pouvaient bénéficier, pour

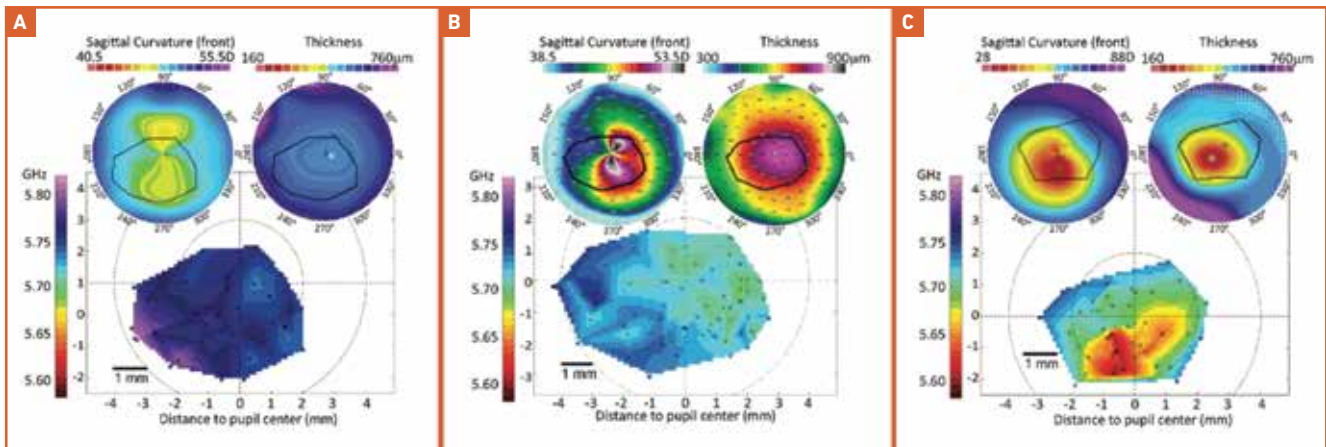


Fig. 4 : Cartes d'élasticité cornéenne mesurée par diffusion Brillouin (d'après [9]). **A :** une cornée normale avec des cartes de courbure sagittale et pachymétrique en incrustation supérieure et une carte homogène d'élasticité. **B :** un kératocône modéré. **C :** un kératocône sévère, avec une altération de l'élasticité cornéenne.

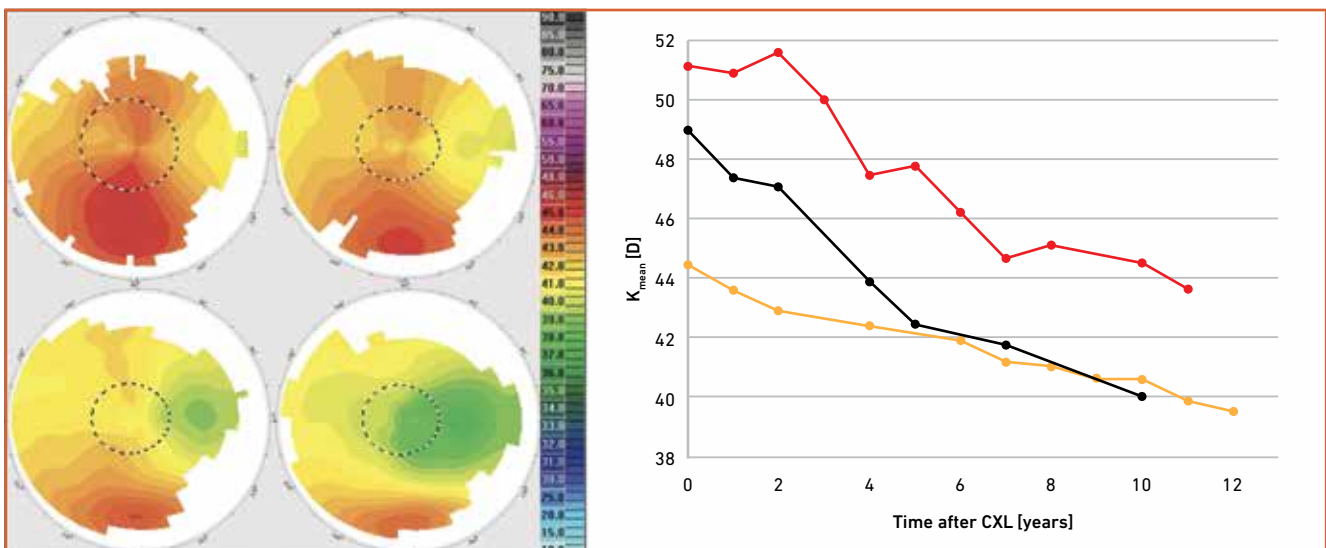


Fig. 5 : Aplatissement cornéen progressif retrouvé sur des cartes topographiques successives d'un même patient (à 1, 4, 7 et 10 ans après *cross-linking*), et représentation en diagramme de 3 cas avec réduction progressive de la kératométrie moyenne, continue sur 10 ans (d'après [12]).

des raisons éthiques, d'un *cross-linking* en cas de progression au cours du suivi. Les résultats auraient pu être encore plus significatifs si les contrôles avaient pu être analysés jusqu'au terme du suivi.

Le mécanisme d'action du *cross-linking* reste cependant incomplètement compris avec des réponses parfois excessives, heureusement rares, comme ces cas rapportés de poursuite évolutive de l'effet progressif d'aplatissement cornéen. La prévalence de survenue est de 6,7 % dans la série à 10 ans rapportée

par l'instigateur de la procédure Théo Seiler (**fig. 5**) [12]. Cette observation en cas d'aplatissement excessif avec hypermétropisation est considérée comme une complication possible à long terme du *cross-linking*.

7. *Cross-linking* et infection

En marge du kératocône, le *cross-linking* a été utilisé dans les kératites infectieuses bactériennes et fongiques sévères réfractaires au traitement "classique" anti-infectieux par collyres.

Le mécanisme d'action est anti-infectieux, par libération notamment de radicaux libres oxygénés et antiprotéasique en limitant la diffusion d'enzymes et donc la nécrose cornéenne.

D'autres traitements physiques sont à l'essai, comme le plasma froid d'argon, utilisé notamment en dermatologie dans le traitement des verrues pour ses propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires et procicatrisantes. La procédure a été rapportée dans des expériences *in vitro* sur des cultures cellulaires et des colonies

L'Année ophtalmologique

infectieuses, et *ex vivo* sur des cornées de donneurs pour évaluer l'efficacité de stérilisation d'agents infectieux bactériens et fongiques, ainsi que la toxicité sur les cellules cornéennes [13]. La technique a également été testée sur 4 cornées de patients porteurs de kératites infectieuses sévères résistantes. De plus amples évaluations sont cependant nécessaires pour apprécier la toxicité cornéenne et le bénéfice anti-infectieux d'un tel procédé.

Cicatrisation cornéenne

Les innovations dans ce domaine résident dans la prise en charge de deuxième intention d'un ulcère qui ne cicatrise pas. La première étape du traitement consiste à arrêter tous les collyres potentiellement iatrogènes et à utiliser des substituts lacrymaux sans conservateur. En l'absence de cicatrisation, différents traitements de deuxième intention peuvent être utilisés sans hiérarchisation, selon les moyens à disposition et en possible association avec des effets additifs ou synergiques. Les stratégies thérapeutiques dans les troubles de la cicatrisation cornéenne se sont enrichies d'innovations qui autorisent une prise en charge médico-chirurgicale échelonnée.

1. Verres scléaux

Les verres scléaux sont largement utilisés dans le kératocône, même à des stades très sévères, et permettent de diminuer grandement le recours à la greffe de cornée [14]. Les verres permettent aussi de maintenir une interface hydratée qui favorise la cicatrisation cornéenne en cas d'ulcères cornéens résistants (**fig. 6**). Ils ont pour avantage, comme dans le kératocône, de compenser également l'astigmatisme cornéen irrégulier en passant "en pont" au-dessus d'une cornée parfois très déformée. Ces dispositifs sont maintenant plus facilement accessibles.

Leur limite réside cependant, et notamment dans cette indication d'ulcère

cornéen, dans le délai d'adaptation et dans une moindre mesure dans la manipulation par les patients.

2. Collyre de sérum autologue

Le collyre de sérum autologue est riche en facteurs de croissance et favorise la cicatrisation épithéliale. Il est préparé par certaines pharmacies hospitalières, ce qui en limite la diffusion. Avec un mode d'action similaire au sérum autologue par apport de facteurs de croissance, le plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) est préparé de façon standardisée à l'aide d'un kit de prélèvement et de préparation à usage unique (Endoret, laboratoires Horus Pharma). Délivré sur le plus long court, il peut aussi avoir un intérêt après cicatrisation dans la prévention de la récurrence, notamment dans les ulcères neurotrophiques.

3. Collyre au facteur recombinant humain de croissance des nerfs

Le *nerve growth factor* recombinant humain (rhNGF) s'est avéré efficace dans le traitement des ulcères cornéens neurotrophiques par son action sur la prolifération et sur la migration des cellules épithéliales [15, 16]. L'étude REPARO, randomisée en double aveugle contre placebo, a prouvé l'efficacité du rhNGF dans la cicatrisation d'ulcères cornéens neurotrophiques modérés à sévères. Cette étude européenne multicentrique a inclus 156 ulcères neurotrophiques. Après 4 semaines de traitement, 20 % des patients avaient cicatrisé sous

placebo contre 58 % dans le groupe rhNGF. Après 8 semaines, ces proportions passaient respectivement à 43 et 74 %. À noter que le placebo utilisé était un excipient combinant plusieurs principes actifs lubrifiants.

Le rhNGF à 20 µg/mL a reçu une AMM européenne dans cette indication en 2017 et sera disponible dans les prochains mois en dispensation hospitalière sous le nom de Oxervate (cénégérmine 20 µg/mL, laboratoires Dompé), dans les indications de kératite neurotrophique modérée ou sévère en cas d'échec des mesures de première intention (évitement des toxiques et lubrifiants).

4. Thérapie matricielle par agents de régénération

La thérapie matricielle par agents de régénération (RGTA pour *regenerating agents*) rétablit une homéostasie tissulaire qui promeut la cicatrisation cornéenne. En instillation topique, le Cacicol (laboratoires Théa), analogue de l'héparane sulfate, favorise la restauration de l'environnement naturel, protège la matrice de la protéolyse et contribue à la régénération et à la prolifération cellulaire.

5. Prise en charge chirurgicale

Les options chirurgicales s'adressent en général aux situations plus sévères par greffes de membrane amniotique, tarsorrhaphie externe ou injection de toxine botulique dans le releveur de la

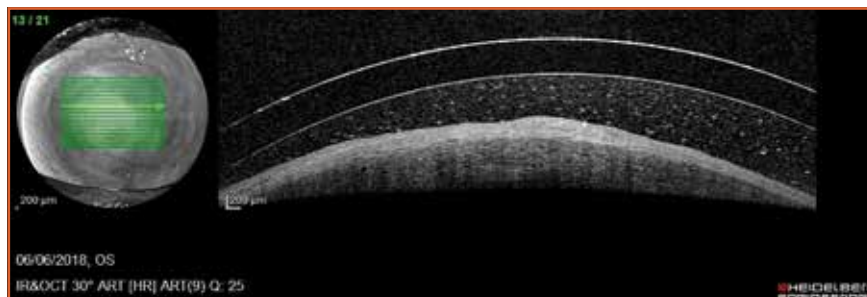


Fig. 6 : Verre scléal adapté sur une cornée remaniée, avec une interface liquide avec la cornée, évitant tout frottement mécanique sur la surface oculaire et compensant des déformations importantes.

paupière supérieure; colles et greffes de cornée thérapeutiques lamellaires ou transfixiantes dans les menaces de perforation ou les perforations.

La membrane amniotique est riche en facteurs de croissance ainsi qu'en inhibiteurs de protéases. Elle sert aussi de support à la migration des cellules épithéliales. Les greffes de membrane amniotique sont indiquées en pansement (*overlay*), ou en insertion (*inlay* ou multicouche) pour combler un défaut épithélial dans les ulcères cornéens résistants. Les membranes amniotiques sont distribuées par les banques de tissus mais sont aujourd'hui disponibles sous forme lyophilisée (membrane Visio Amtrix, laboratoires Horus Pharma). L'avantage de ces dernières est leur conservation directement au bloc, ce qui les rend rapidement et facilement disponibles.

En présence d'un déficit tissulaire cornéen important, une greffe de cornée à chaud tectonique est une option parfois nécessaire. Des alternatives à un tissu cornéen allogénique à risque de rejet et parfois non disponible en urgence pourraient avoir un intérêt dans cette indication. Une revue récente fait état des différents moyens à notre disposition pour remplacer un stroma cornéen défectueux [17]. Une publication récente cristallise les difficultés des matériaux de synthèse. Elle fait état d'une matrice poreuse composée d'un réseau tridimensionnel de collagène de type I et d'un glycosaminoglycane dont le rôle est de s'intégrer et de favoriser la migration de fibroblastes et de myofibroblastes de l'hôte [18]. Des études expérimentales chez le lapin retrouvent un épaississement cornéen en cas de perte de tissu mais au détriment de la transparence cornéenne, avec un certain degré d'inflammation et de néovascularisation tissulaire. Des améliorations sont encore nécessaires. Une disponibilité au bloc de ce dispositif conservable sous forme lyophilisée serait par contre d'un grand intérêt.

Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs

La dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs est la première indication de greffe de cornée en France et bénéficie d'avancées dans la connaissance de cette maladie, ainsi que dans sa prise en charge chirurgicale mais aussi possiblement médicale avec beaucoup d'espoirs placés dans la thérapie cellulaire.

1. Physiopathogénie

La dystrophie de Fuchs a un déterminisme génétique complexe. Afshari *et al.* ont conduit une analyse génétique d'association sur génome entier portant sur 1 404 patients avec dystrophie endothéliale de Fuchs recueillis dans 16 centres internationaux et 2 564 témoins [19]. Cette étude a permis d'identifier 3 nouveaux loci ou emplacements chromosomiques spécifiques (*KANK4*, *LAMC1* et *LINC00970/ATP1B1*) en plus de confirmer un locus préalablement connu (*TCF4*). Il s'agit d'une étape importante pour associer des gènes à cette dystrophie, avec des localisations qui rendraient compte de 78 % des dystrophies de Fuchs. Le locus *LAMC1* serait lié à un risque plus important chez les femmes alors que le locus *TCF4* augmenterait le risque chez les hommes.

La microscopie confocale a également ouvert une nouvelle voie dans la compréhension de cette maladie. Si la diminution de la sensibilité cornéenne était connue dans la dystrophie de Fuchs, elle était jusqu'alors corrélée aux stades avancés de la maladie. Aggarwal *et al.* ont retrouvé une diminution très significative de la densité des nerfs cornéens et de la sensibilité cornéenne dans les stades avancés de dystrophie de Fuchs et dans les kératopathies bulleuses du pseudophaque [20].

De façon plus intéressante, ils mettent également en évidence une diminution importante de l'innervation cornéenne dans les stades précoces sans œdème

cornéen. Ces stades précoces s'accompagnent également d'une augmentation significative de la densité en cellules dendritiformes, qui n'est pas retrouvée en cas de kératopathie bulleuse. Cela suggère une part inflammatoire dans la dystrophie de Fuchs et une absence de rôle de l'œdème cornéen dans la perte de l'innervation cornéenne. Le lien entre les deux n'est pas prouvé.

2. Greffe de cornée endothéliale

Deux publications récentes de l'académie américaine d'ophtalmologie [21] et une méta-analyse chinoise [22] attestent de la supériorité des résultats de la DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) par rapport à la DSEK (*Descemet stripping endothelial keratoplasty*) (fig. 7).

Le rapport de l'académie américaine repose sur une analyse de 47 articles sur 1 085 sur une période allant jusqu'à mai 2017 [21]. L'acuité visuelle après DMEK est rapportée entre 6,5/10 et 9,5/10 sur un suivi de 5,7 à 68 mois avec à 6 mois une acuité d'au moins 8/10 dans 37,6 à 85 % des cas. La perte endothéliale à 6 mois est de 33 % (extrêmes de 25 à 47 %). La variation de l'équivalent sphérique est de +0,43 D (extrêmes de -1,17 à +1,2 D). La complication la plus fréquente était le décollement du greffon ayant nécessité une réinjection d'air dans 28,8 % des cas (extrêmes de 0,2 à 76 %) suivi d'une décompensation endothéliale primaire dans 1,7 % des cas (extrêmes de 0 à 12,5 %) et d'un rejet dans 1,9 % des cas (extrêmes de 0 à 5,9 %).

Après DSEK, l'acuité à 9 mois était rapportée entre 3/10 et 5,9/10. La perte endothéliale à 6 mois est de 37 %. La variation de l'équivalent sphérique est de +1,1 D. La fréquence du décollement du greffon était de 14 % (extrêmes de 0 à 82 %), de la décompensation endothéliale primaire de 5 % (extrêmes de 0 à 29 %) et de rejet de 10 % (extrêmes de 0 à 45 %).

L'Année ophtalmologique

La méta-analyse de Li *et al.* repose sur 19 articles avec un total de 1 124 DMEK et 1 254 DSEK [22]. Ils rapportent des résultats similaires avec une meilleure acuité visuelle après DMEK, une perte endothéliale comparable dans les 2 études et un risque de décollement du greffon supérieur après DMEK. La courbe d'apprentissage dans les 2 groupes semble influencer davantage sur la perte endothéliale que sur les autres paramètres fonctionnels et réfractifs notamment. La limite de ce genre d'analyse repose sur la difficulté de comparer des publications aux méthodologies différentes. Les dernières avancées de la technique DSEK et notamment d'*ultra-thin* DSEK qui visent à affiner l'épaisseur stromale supportant l'endothéléo-Descemet ne sont pas non plus prises en compte.

3. Alternatives à la greffe de cornée

Elles découlent de l'observation d'une récupération visuelle inattendue après décollement descémétique après chirurgie de la cataracte, en général observée à l'injection de viscoélastique ou à l'hydrosuture, ou après décollement d'une greffe endothéliale (fig. 8). Cette récupération résulte essentiellement de la migration des cellules endothéliales cornéennes. Un certain degré de prolifération cellulaire est également envisagé.

Ces techniques sont rapportées dans une revue récente [23]. Elles s'appliquent à la dystrophie endothéliale de Fuchs qui conserve un contingent périphérique de cellules endothéliales intactes. Ces techniques ne sont pas applicables aux kératopathies bulleuses ou à d'autres causes qui épuisent tout le contingent en cellules endothéliales.

>>> La DMET (*Descemet membrane endothelial transfer*) correspond au transfert de cellules endothéliales à partir d'un greffon endothéléo-descémétique introduit en chambre antérieure, plus ou moins attaché en un point à la cornée réceptrice mais non accolé comme une DMEK.

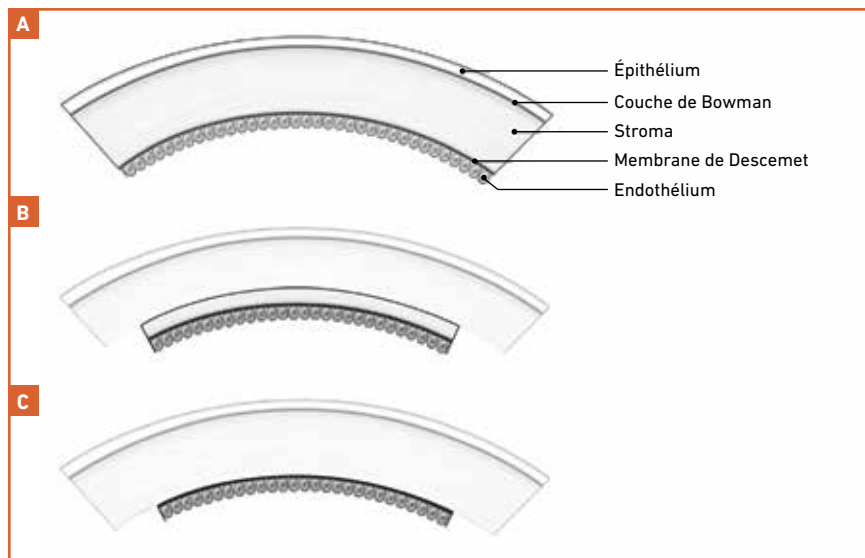


Fig. 7 : Distinction DSEK/DMEK. **A** : couches cornéennes. **B** : DSEK avec apport de l'endothélium cornéen du donneur sur un support stromal. **C** : DMEK avec apport de l'endothélium seul sur sa membrane basale (de Descemet).

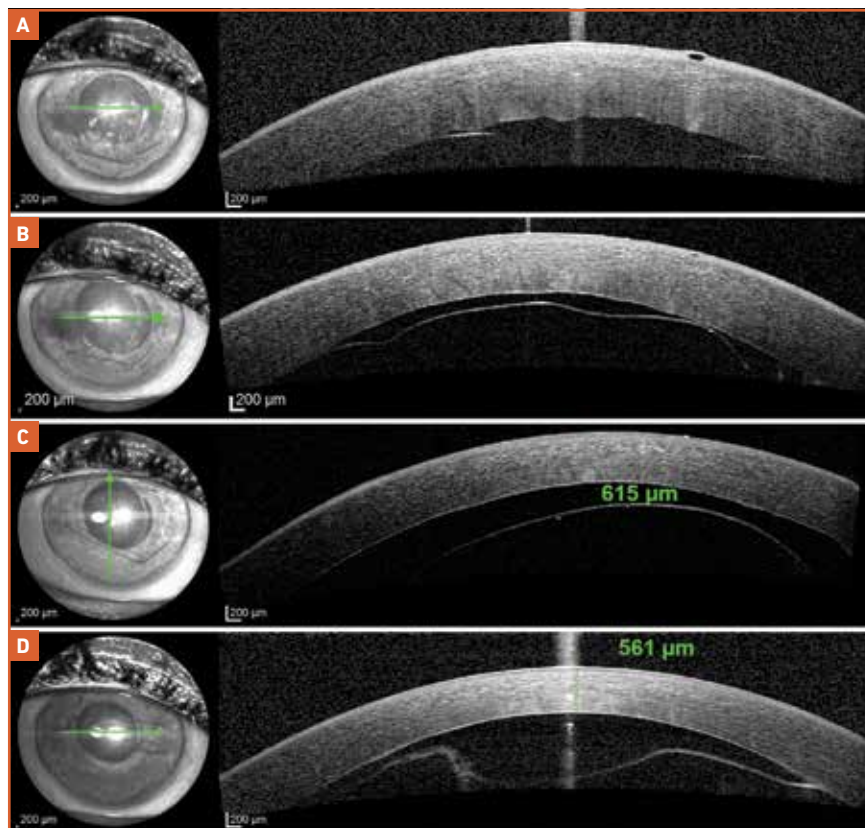


Fig. 8 : Récupération spontanée de la transparence cornéenne avec, à l'OCT, une résorption progressive de l'œdème cornéen malgré le décollement d'un greffon DMEK. **A** : postopératoire immédiat avec œdème cornéen. **B** : persistance du décollement malgré la réinjection de bulle d'air. **C** : à 1 mois, résorption de l'œdème cornéen (615 µm) malgré le greffon décollé. **D** : œdème cornéen résorbé à 3 mois avec une pachymétrie centrale de 561 µm. Le greffon décollé sera retiré chirurgicalement.

>>> L'hemi ou quarter-DMEK consiste à greffer une moitié ou un quart de greffon, ce qui permet d'utiliser un greffon pour plusieurs patients.

>>> Le descemetorhexis sans greffe repose sur l'ablation de l'endothélium central où les gouttes sont les plus nombreuses et les plus confluentes. L'acronyme DWEK est parfois employé pour *Descemetorhexis without endothelial keratoplasty*. 47 cas ont été rapportés dans la littérature avec des descemetorhexis de 4 à 9 mm et une récupération dans 65 % des cas. Le risque en l'absence de cicatrisation est la constitution d'un haze profond.

>>> La thérapie cellulaire par inhibiteurs des rho-kinases (ROCK) vise à restaurer l'intégrité de l'endothélium. Les inhibiteurs de ROCK peuvent être instillés par collyre pour favoriser la prolifération des cellules endothéliales cornéennes. Kinoshita *et al.* rapportent l'injection en chambre antérieure de cellules endothéliales différenciées cultivées en provenance d'un donneur et traitées par des inhibiteurs de ROCK, afin de favoriser la colonisation cornéenne dans 11 yeux de patients en état de décompensation cornéenne œdémateuse avec une épaisseur cornéenne moyenne de 743 µm (de 637 à 964) [24].

À 6 mois, l'ensemble des yeux traités avaient retrouvé une transparence cornéenne, avec une densité cellulaire endothéliale moyenne de 1924 cellules/mm² (1 537 à 2 312 cellules/mm²), une pachymétrie moyenne de 549 µm (515 à 583 µm) et une amélioration de plus de 2 lignes d'acuité pour 9 yeux sur 11. À 2 ans, 10 yeux conservaient une transparence cornéenne avec une pachymétrie inférieure à 600 µm, une densité endothéliale de 1 534 cellules/mm² (1 213 à 1 855) et une acuité visuelle conservée. Ces thérapies cellulaires sont extrêmement prometteuses et marquent un espoir dans la prise en charge future des dystrophies endothéliales.

BIBLIOGRAPHIE

- PANOS GD, KOZEIS N, BALIDIS M *et al.* Collagen cross-linking for pediatric keratoconus. *Open Ophthalmol J*, 2017;11:211-216.
- MAZZOTTA C, TRAVERSI C, BAIOCCHI S *et al.* Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results. *Cornea*, 2018;37:560-566.
- KLING S, HAFEZI F. An algorithm to predict the biomechanical stiffening effect in corneal cross-linking. *J Refract Surg*, 2017;33:128-136.
- TABIBIAN D, DE TEJADA BM, GATZIOUFAS Z *et al.* Pregnancy-induced changes in corneal biomechanics and topography are thyroid hormone related. *Am J Ophthalmol*, 2017;184:129-136.
- 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, GALIACY SD *et al.* Customized topography-guided corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*, 2017;33:290-297.
- FUCHSLUGER TA, BRETTL S, GEERLING G *et al.* Biomechanical assessment of healthy and keratoconic corneas (with/without cross-linking) using dynamic ultrahigh-speed Scheimpflug technology and the relevance of the parameter (A1L-A2L). *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
- WEBB JN, SU JP, SCARCELLI G. Mechanical outcome of accelerated corneal cross-linking evaluated by Brillouin microscopy. *J Cataract Refract Surg*, 2017;43:1458-1463.
- SCARCELLI G, BESNER S, PINEDA R. *In vivo* biomechanical mapping of normal and keratoconus corneas. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:480-482.
- HERSH PS, STULTING DS, MULLER D *et al.* on behalf of the United States cross-linking study group. United States multicenter clinical trial of corneal collagen cross-linking for keratoconus treatment. *Ophthalmology*, 2017;124:1259-1270.
- HERSH PS, STULTING DS, MULLER D *et al.* for the US cross-linking study group. U.S. multicenter clinical trial of corneal collagen cross-linking for treatment of corneal ectasia after refractive surgery. *Ophthalmology*, 2017;124:1475-1484.
- NOOR IH, SEILER TG, NOOR K *et al.* Continued long-term flattening after corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*, 2018;34:567-570.
- REITBERGER HH, CZUGALA M, CHOW C *et al.* Argon cold plasma-a novel tool to treat therapy-resistant corneal infections. *Am J Ophthalmol*, 2018;190:150-163.
- KOPPEN C, KREPS EO, ANTHONISSEN L *et al.* Scleral lenses reduce the need for corneal transplants in severe keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2018;185:43-47.
- BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* REPARO Study Group. Phase I trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1468-1471.
- BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* REPARO Study Group. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1332-1343.
- MATTHYSSEN S, VAN DEN BOGERD B, DHUBGHAILL SN *et al.* Corneal regeneration: A review of stromal replacements. *Acta Biomater*, 2018;69:31-41.
- WU SY, PAN CY, SHEN EP *et al.* The healing effect of the collagen-glycosaminoglycan copolymer on corneal thinning. *BMC Ophthalmol*, 2018;18:275.
- AFSHARI NA, IGO RP JR, MORRIS NJ *et al.* Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Nat Commun*, 2017;8:14898.
- AGGARWAL S, CAVALCANTI BM, REGALI L *et al.* *In vivo* confocal microscopy shows alterations in nerve density and dendritiform cell density in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 2018;196:136-144.
- DENG SX, LEE WB, HAMMERSMITH KM *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2018;125:295-310.
- LI S, LIU L, WANG W *et al.* Efficacy and safety of Descemet's membrane endothelial keratoplasty versus Descemet's stripping endothelial keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017;12:e0182275.
- VAN DEN BOGERD B, DHUBGHAILL SN, KOPPEN C *et al.* A review of the evidence for *in vivo* corneal endothelial regeneration. *Surv Ophthalmol*, 2018;63:149-165.
- KINOSHITA S, KOIZUMI N, UENO M *et al.* Injection of cultured cells with a rock inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med*, 2018;378:995-1003.

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