

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



P. FOURNIÉ
CHU TOULOUSE.

Imagerie cornéenne

La cornée "s'image" de plus en plus précisément. L'OCT cornéen autorise déjà une visualisation anatomique de chaque couche, des opacités et des dépôts dystrophiques. Il permet des reconstructions topographiques, pachymétriques totales et distinctes, épithéliales et possiblement à venir de la couche de Bowman (**fig. 1**) [1]. L'OCT de demain, dans nos consultations, pourrait approcher l'échelle cellulaire en complément ou en remplacement (car non contact) de la microscopie spéculaire. Des acquisitions volumétriques d'OCT en face avec reconstruction ultra-haute résolution permettent une analyse fine ultrastructurale (**fig. 2 et 3**) [2, 3], avec un intérêt potentiel non exhaustif dans les kératopathies neurotrophiques (visualisation de l'innervation cornéenne), le kératocône, les dystrophies, endothéliales notamment, mais également les atteintes de surface du film lacrymal.

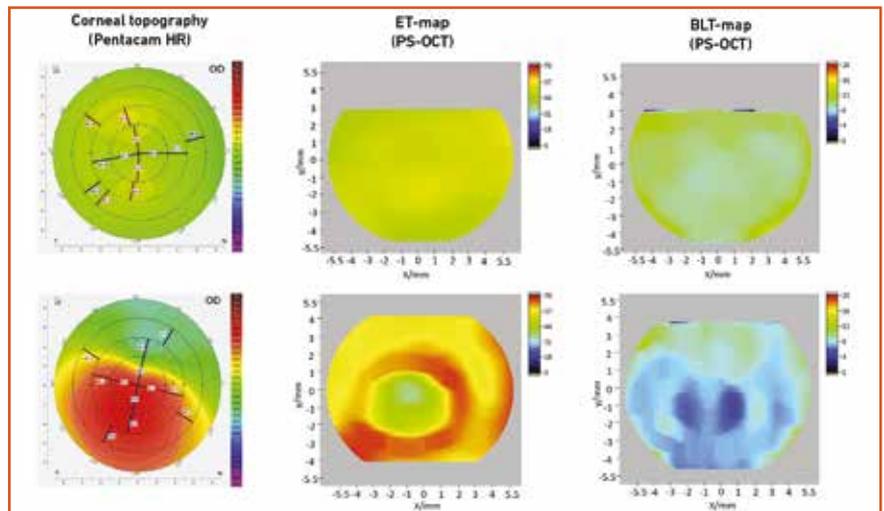


Fig. 1 : Cartographie pachymétrique à l'aide d'un prototype PS-OCT (*polarization sensitive OCT*). Amincissement épithélial avec image en "donut" sur la pachymétrie épithéliale (ET-map) en cas de kératocône (**en bas**). L'image en donut est bien vue en raison de la carte épithéliale sur 11 mm par rapport aux cartes "classiques" des OCT actuels sur 7 à 9 mm. Cette image correspond à un amincissement épithélial au sommet du kératocône, entouré par un épaissement adjacent à la base du cône. La carte pachymétrique de la couche de Bowman (BLT-map) est très irrégulière et "mitée" en cas de kératocône. Dans une cornée normale (**en haut**), les 2 cartes pachymétriques épithéliale et de la couche de Bowman sont régulières, homogènes (d'après Pircher *et al.* [1]).

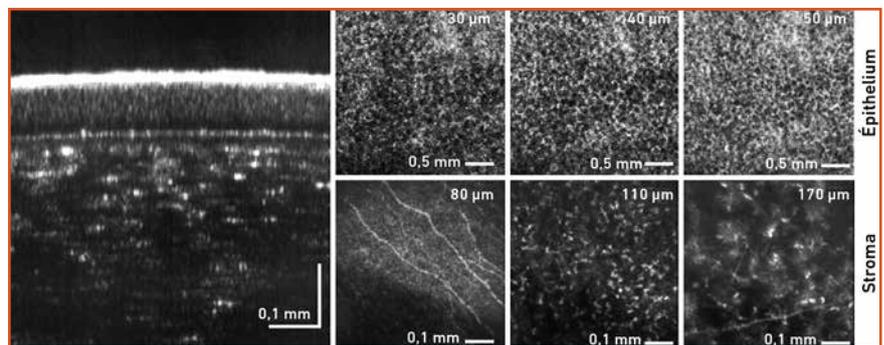


Fig. 2 : Imagerie OCT ultra-haute résolution par technique FD-FF-OCT (*Fourier-domain full-field OCT*). Images en face de l'épithélium cornéen à 30, 40 et 50 μm de profondeur, nerfs sous-épithéliaux à 80 μm , stroma antérieur à 110 μm et nerfs stromaux à 170 μm (d'après Auksoorius *et al.* [2]).

Endothélium cornéen

1. DMEK

Le recul sur les greffes endothéliales rend compte de leur bon pronostic sur

le long terme en plus de leurs avantages sur le court terme (récupération visuelle rapide, moindre risque de rejet et faible variation réfractive). Sur une série de 68 et 57 DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) à 5 et 10 ans, le taux

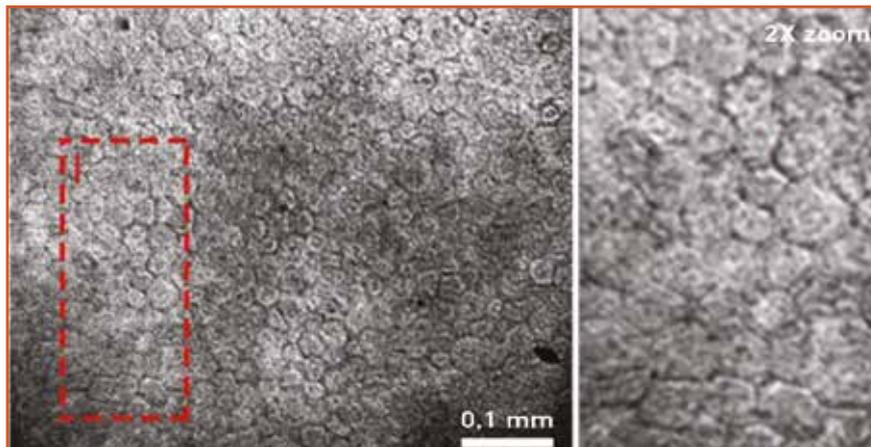


Fig. 3 : Imagerie OCT ultra-haute résolution par technique FD-FF-OCT (*Fourier-domain full-field OCT*). Mosaïque cellulaire endothéliale proche de l'image observée par microscopie spéculaire (d'après Aukorius *et al.* [2]).

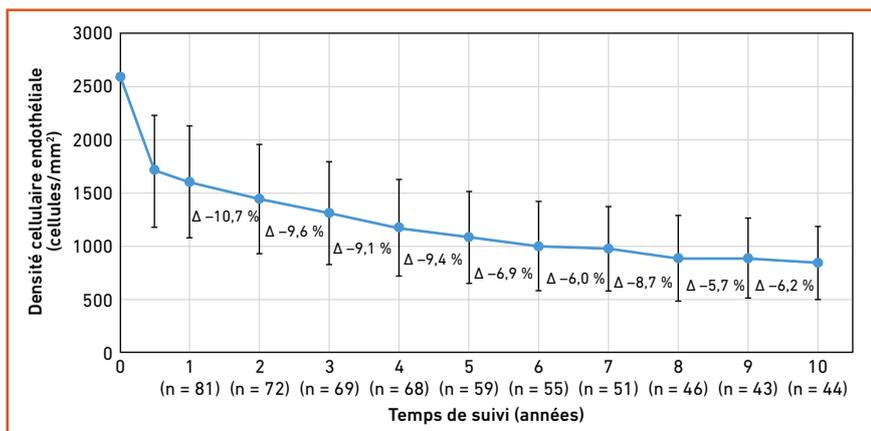


Fig. 4 : Perte de la densité cellulaire endothéliale à 10 ans après DMEK (d'après Vasiliauskaitė *et al.* [4]).

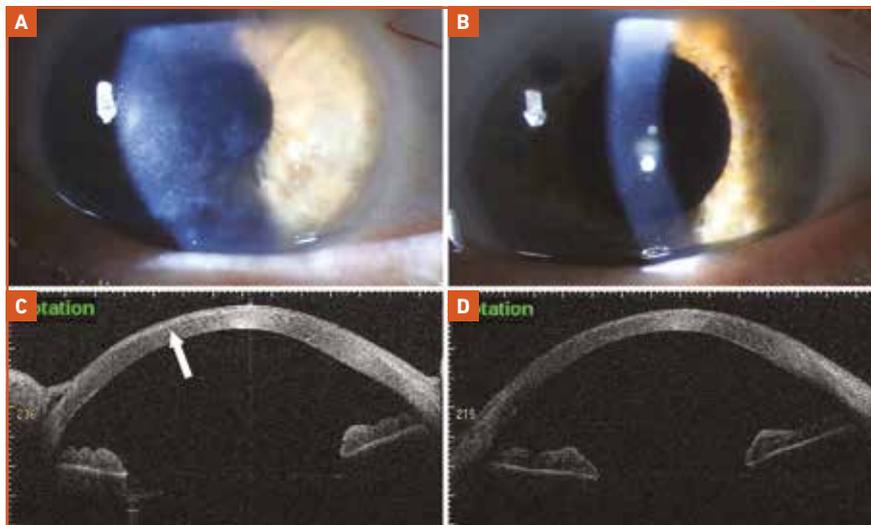


Fig. 5 A et C : Fibrose sous-épithéliale (flèche) post-DMEK. **B et D :** après une photoablation thérapeutique de 25 µm de profondeur sur une zone optique de 8 mm (d'après Maier *et al.* [6]).

de survie des greffons était respectivement de 83 et 79 % [4]. La perte cellulaire endothéliale était de 59 % à 5 ans et de 68 % à 10 ans, avec des courbes proches de celles observées après greffes transfixiantes (**fig. 4**), témoignant du très bon pronostic de ces greffes. Cette déperdition semble plus importante en cas de décollement partiel du greffon (sur moins d'1/3 de sa surface) à 6 mois [5]. Les autres facteurs de déperdition endothéliale, plus classiques, sont les rejets de greffe, les hypertopies oculaires post-opératoires, ainsi qu'un stade plus sévère de dystrophie de Fuchs au moment de la greffe en raison du moindre réservoir cellulaire périphérique [5].

L'acuité visuelle était supérieure à 8/10 dans 82 % des cas à 5 ans et dans 89 % des cas à 10 ans [4]. Une récupération incomplète, en l'absence de cause non cornéenne, doit faire évaluer le degré de fibrose cornéenne stromale par OCT, qui peut bénéficier dans certains cas d'une photokératectomie thérapeutique parfois associée à de la mitomycine C selon la profondeur d'ablation (**fig. 5**) [6].

2. DSAEK

Une étude hollandaise multicentrique randomisée comparant 29 DMEK et 25 *ultrathin* DSAEK (*[Descemet stripping automated endothelial keratoplasty]* épaisseur moyenne du greffon de 101 µm [90-112 µm]) ne retrouvait pas de différence d'acuité visuelle à 3, 6 et 12 mois malgré 66 % des patients avec une acuité supérieure ou égale à 8/10 dans le groupe DMEK contre 33 % dans le groupe DSAEK [7]. Les 2 techniques induisent un *shift* hypermétropique, de +0,22 D après DMEK et de +0,58 D après DSAEK.

L'épaisseur du greffon endothélial ne semble pas influencer sur la récupération visuelle mais sur la rapidité de récupération visuelle. Une étude portant sur 150 greffes endothéliales (DMEK et différentes épaisseurs de DSAEK) retrouvait une rapidité de récupération visuelle

I L'Année ophtalmologique

postopératoire d'au moins 5/10, supérieure en cas de meilleure acuité visuelle préopératoire et en cas de DMEK et de greffons DSAEK d'épaisseur entre 15 et 49 μm [8].

3. Alternatives à la greffe endothéliale

Les techniques plus récentes d'alternatives à la greffe de cornée endothéliale DMEK ou DSAEK nécessitent d'affiner les indications opératoires et d'augmenter le recul [9]. La DSO pour *Descemet Stripping Only* (descemetorhexis central de 4 ou 5 mm de diamètre sans greffe) s'applique à la dystrophie de Fuchs uniquement et nécessite un contingent de cellules endothéliales périphériques. La résorption de l'œdème cornéen apparaît moins bonne quand la pachymétrie centrale préopératoire est supérieure à 625 μm et quand la densité cellulaire endothéliale périphérique est inférieure à 1 800 cellules/ mm^2 [9].

Des études randomisées comparant la récupération visuelle après utilisation d'un collyre inhibiteur de Rho-Kinase versus placebo sont en cours. Le principe repose sur les progrès de la "médecine régénérative", en favorisant la migration ou la prolifération des cellules endothéliales cornéennes humaines. Plusieurs faisceaux d'arguments expérimentaux convergent vers la présence de progéniteurs cornéens endothéliaux à la périphérie de l'endothélium cornéen et dans la zone de transition adjacente (fig. 6) [10].

Kératocône

1. Épidémiologie

Une étude épidémiologique menée par l'équipe de Bordeaux confirme le risque plus important de développer un kératocône chez les apparentés de 1^{er} degré d'un patient atteint de kératocône [11]. Parmi 221 apparentés de 1^{er} degré de patients avec un kératocône, 9,05 % avait un kératocône avéré et 15,4 % un

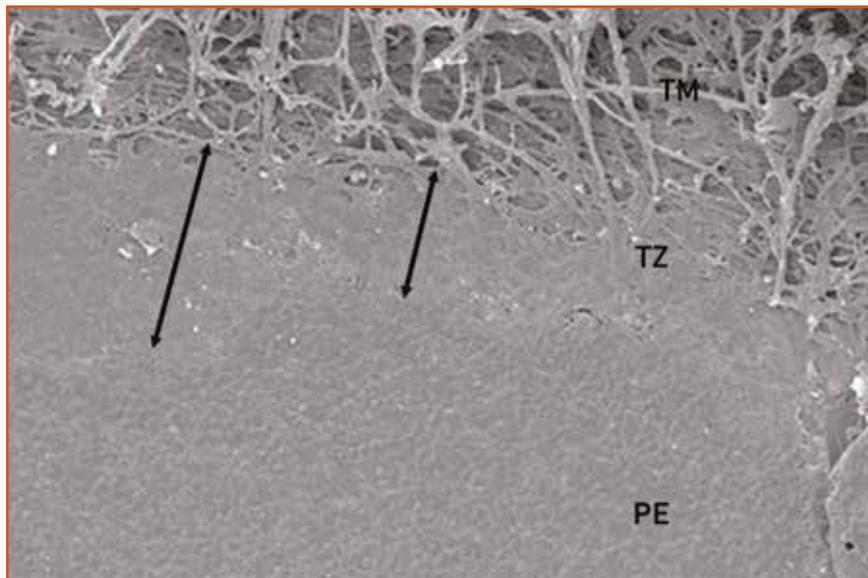


Fig. 6 : Imagerie microscopique de la zone de transition (TZ : transition zone ; flèches) entre le trabéculum (TM : trabeculum meshwork) et la périphérie de l'endothélium (PE : peripheral endothelium, d'après Sie et al. [10]).

kératocône infraclinique. La prévalence du kératocône était de 0,14 % chez les parents, 0,03 % chez les enfants et 0,10 % chez les frères et sœurs. Le jeune âge et les frottements oculaires étaient corrélés à un risque plus élevé de développer la maladie. Il apparaît important de sensibiliser les apparentés de 1^{er} degré à ce risque, notamment les plus jeunes, et de leur conseiller d'éviter les frottements oculaires excessifs.

2. Cross-linking cornéen

Le *cross-linking* epi-On avec supplémentation en O_2 affiche un potentiel intéressant sur les résultats préliminaires. Les résultats à 1 an retrouvent une ligne de démarcation, reflet de la profondeur du traitement, identique à celle observée après *cross-linking* epi-Off, à $316 \pm 63 \mu\text{m}$, avec une diminution du K_{max} de $1,56 \pm 1,71 \text{ D}$ [12].

3. Biomécanique

La biomécanique cornéenne reste un sujet d'actualité, même si l'utilisation en pratique quotidienne est limitée. Si plusieurs outils sont toujours à l'étude, la plupart des données cliniques reposent

aujourd'hui sur la réponse de la tonométrie non contact (Corvis ST). Les applications cliniques possibles concerneraient notamment des domaines comme le glaucome, le bilan préopératoire de candidats à la chirurgie réfractive, le dépistage du risque de développer une ectasie, le kératocône et notamment les effets du *cross-linking* cornéen [13]. Le couplage de données biomécaniques aux données tomographiques permet d'améliorer la sensibilité des mesures et notamment de dépistage des cornées à risque (fig. 7).

L'intégration de données supplémentaires aberrométriques, biométriques, OCT par analyse segmentée des couches épithéliales et de Bowman, ainsi qu'à plus long terme une analyse multimodale incluant, en plus de ces données biomécaniques et d'imagerie, des données issues de la biologie moléculaire ou de la génétique sont envisageables à plus long ou moyen terme avec une aide de l'intelligence artificielle pour intégrer un grand nombre de variables à analyser [13].

4. Greffes

Une étude comparant 362 greffes lamellaires antérieures profondes à 307 greffes

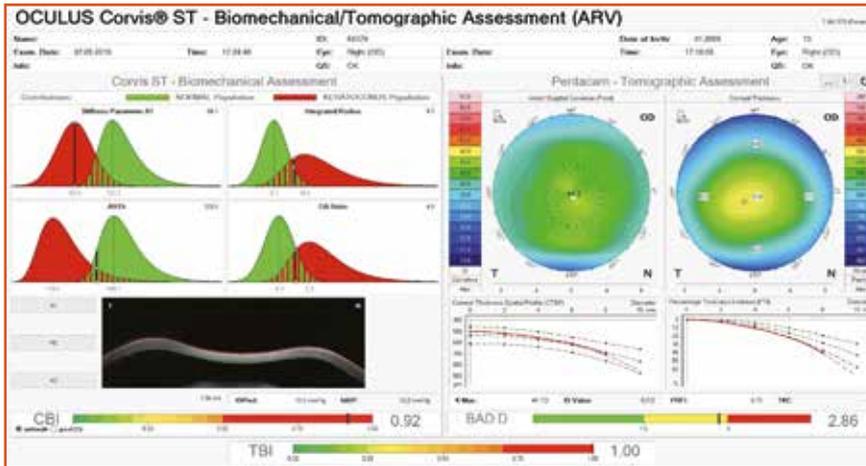


Fig. 7 : Analyse d'une cornée "suspecte" sur l'indice tomographique Scheimpflug (Pentacam) BAD-D (*Belin Ambrosio display*), corrélé à l'indice biomécanique CBI (*Corvis biomechanical index*), avec un indice couplé TBI (*tomographic biomechanical index*) anormal (d'après Esporcatte et al. [13]).

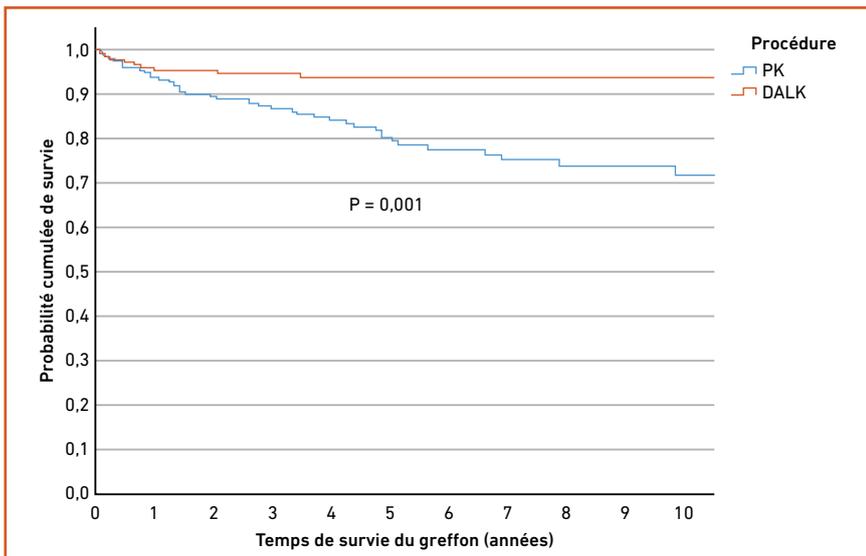


Fig. 8 : Probabilité de survie de greffes de cornée lamellaires antérieures profondes de 95,8 % à 1 an, 93,9 % à 5 ans et 93,9 % à 10 ans contre respectivement 94,4, 80,4 et 72 % après greffes transfixiantes (d'après Arundhati et al. [14]). DALK : kératoplastie antérieure lamellaire ; PK : kératoplastie pénétrante.

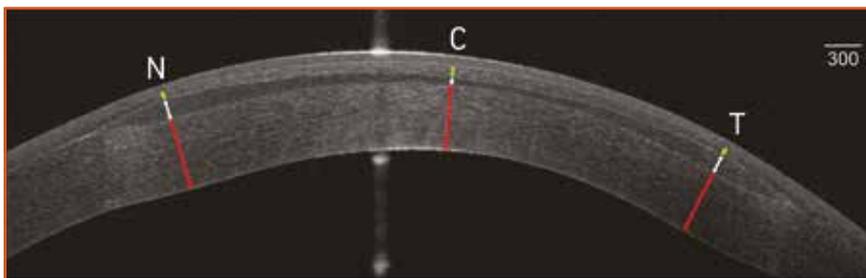


Fig. 9 : Coupe OCT d'une cornée après insertion dans une poche stromale d'un lenticule cornéen en ménisque négatif (SLAK pour *stromal lenticule addition keratoplasty*), plus fin au centre (C) qu'en périphérie nasale (N) et temporale (T, d'après Nubile et al. [16]).

transfixiantes, avec un recul de 10 ans, confirme la supériorité des greffes lamellaires dans les atteintes cornéennes qui épargnent l'endothélium, dont le kératocône [14]. Le taux de survie du greffon à 10 ans était de 93,9 contre 72 % (**fig. 8**) avec, en faveur des greffes lamellaires : 11,6 % de glaucome contre 29,3 %, 1,7 % de rejet de greffe contre 7,8 % et 1,9 % d'échec de greffe non immunologique contre 7,8 % [14].

Bien que les greffes lamellaires antérieures profondes donnent d'excellents résultats dans le kératocône, des alternatives conservatrices additives de lentilles cornéens sont à l'étude. Ces techniques ont pour objectif d'épaissir et remodeler le stroma du kératocône par l'adjonction, dans une poche stromale préparée par laser femtoseconde, de tissu cornéen prélevé sur des lentilles de Smile [15] ou de greffons cornéens [16]. Ces lentilles sont travaillées sous forme circulaire [15] ou de ménisques négatifs (**fig. 9**) [16] pour "mimer l'effet des anneaux intracornéens" avec un aplatissement central, un épaissement périphérique et un remodelage épithélial.

Intelligence artificielle et cornée

L'intelligence artificielle infiltre tous les domaines de l'ophtalmologie. La cornée ne fait pas exception en raison de l'imagerie cornéenne polymorphe (photographies, topo-/tomographies, OCT, microscopie confocale, microscopie spéculaire) et du grand nombre de données générées. Les domaines d'application sont multiples [17] : détection/dépistage de kératocône, aide à la décision thérapeutique (amélioration des nomogrammes d'implantation d'anneaux intracornéens par exemple), risque de survenue d'ectasie après chirurgie réfractive, amélioration postopératoire des nomogrammes de traitement, aide au diagnostic des kératites infectieuses bactériennes ou fongiques, aide à la décision thérapeutique dans la prise en charge

L'Année ophtalmologique

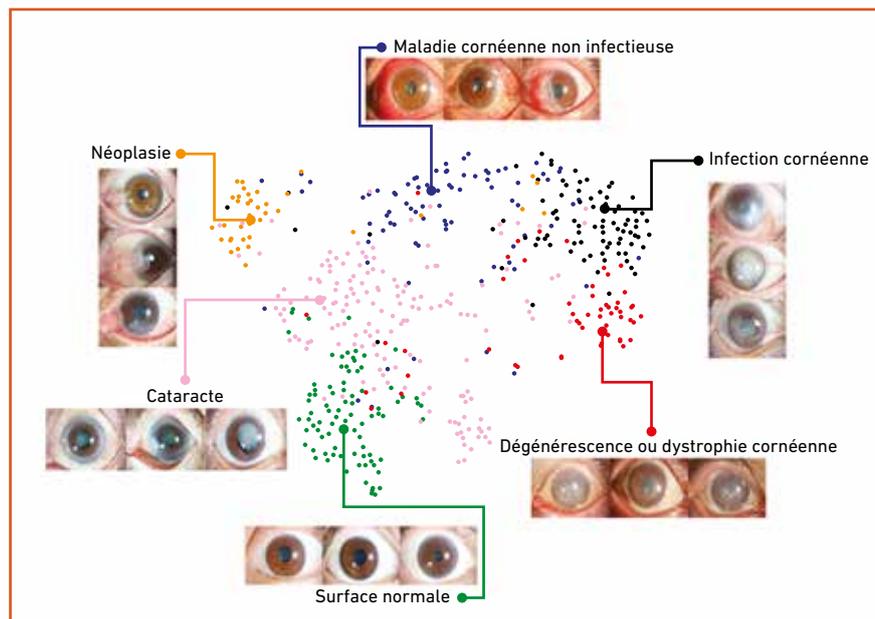


Fig. 10 : Algorithme de classification de photographies de la surface oculaire dans des groupes nosologiques, dans une optique possible de dépistage de masse (d'après Gu *et al.* [18]).

des décollements descémétiques après greffe endothéliale DMEK, dépistage et surveillance évolutive des dystrophies stromales et endothéliales.

Il en ressort le plus souvent des aides au diagnostic ou à la prise de décision thérapeutique ou des améliorations de traitement, mais également des possibilités de dépistage “plus généralistes” avec, sous-tendue, la possibilité de déléguer un dépistage d’atteintes de la surface cornéenne à partir de photographies permettant de les “classer” dans la normalité ou la pathologie et de définir des sous-groupes : ptérygions, néoplasies, infections cornéennes, dégénérescences ou dystrophies [18]. La finalité pourrait être de dépister puis d’orienter vers un spécialiste en cas d’anomalies détectées (**fig. 10**) [18]. Cette perspective pourrait s’intégrer dans une première ligne d’un dépistage automatisé intégrant la surface oculaire pour adressage ou pas au spécialiste.

BIBLIOGRAPHIE

1. PIRCHER N, BEER F, HOLZER S *et al.* Large field of view corneal epithelium and Bowman’s layer thickness maps in keratoconic and healthy eyes. *Am J Ophthalmol.* 2020;209:168-177.
2. AUKSORIUS E, BORYCKI D, STREMPLEWSKI P *et al.* In vivo imaging of the human cornea with high-speed and high-resolution Fourier-domain full-field optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2020;11:2849-2865.
3. MAZLIN V, XIAO P, SCHOLLER J *et al.* Real-time non-contact cellular imaging and angiography of human cornea and limbus with common-path full-field/SD OCT. *Nat Commun.* 2020;11:1868.
4. VASILIAUSKAITĖ I, OELLERICH S, HAM L *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty: ten-year graft survival and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2020;217:114-120.
5. OELLERICH S, HAM L, FRANK LE *et al.* Parameters associated with endothelial cell density variability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2020;211:22-30.
6. MAIER P, REINHARD T. Phototherapeutic keratectomy for anterior stromal fibrosis following DMEK. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100849.
7. DUNKER SL, DICKMAN MM, WISSE RPL *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty versus ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2020;127:1152-1159.
8. TOURABALY M, CHETRIT Y, PROVOST J *et al.* Influence of graft thickness and regularity on vision recovery after endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:1317-1323.
9. BLITZER AL, COLBY KA. Update on the surgical management of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmol Ther.* 2020;9:757-765.
10. SIE NM, YAM GH, SOH YQ *et al.* Regenerative capacity of the corneal transition zone for endothelial cell therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:523.
11. LAPEYRE G, FOURNIE P, VERNET R *et al.* Keratoconus prevalence in families: a French study. *Cornea.* 2020;39:1473-1479.
12. MATTHYS A, CASSAGNE M, GALIACY SD *et al.* Transepithelial corneal cross-linking with supplemental oxygen in keratoconus: 1-year clinical results. *J Refract Surg.* 2021;37:42-48.
13. ESPORCATE LPG, SALOMÃO MQ, LOPES BT *et al.* Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis.* 2020;7:9.
14. ARUNDHATI A, CHEW MC, LIM L *et al.* Comparative study of long-term graft survival between penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2020;224:207-216.
15. DOROODGAR F, JABBARVAND M, NIAZI S *et al.* Customized stromal lenticule implantation for keratoconus. *J Refract Surg.* 2020;36:786-794.
16. NUBILE M, SALGARI N, MEHTA JS *et al.* Epithelial and stromal remodelling following femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty (SLAK) for keratoconus. *Sci Rep.* 2021;11:2293.
17. TING DSJ, FOO VH, YANG LWY *et al.* Artificial intelligence for anterior segment diseases: Emerging applications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2021;105:158-168.
18. GU H, GUO Y, GU L *et al.* Deep learning for identifying corneal diseases from ocular surface slit-lamp photographs. *Sci Rep.* 2020;10:17851.

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