

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



P. FOURNIÉ
CHU TOULOUSE.

COVID-19 et cornée

L'infection à SARS-CoV-2 peut se compliquer dans près de 10 % des cas de manifestations à distance de l'infection aiguë, rapportées sous le nom générique de "COVID long" [1]. Il regroupe des symptômes variables respiratoires, neurologiques (troubles du goût et de l'odorat, céphalées, vertiges, engourdissement, douleurs neuropathiques) et musculo-squelettiques.

Une équipe a réalisé une microscopie confocale cornéenne chez des patients présentant un COVID long au-delà de 12 semaines après l'infection aiguë avec et sans symptômes neurologiques *versus* des patients témoins [2]. Cette étude rapporte une diminution de la densité en fibres nerveuses cornéennes en cas de COVID long, notamment avec symptômes neurologiques, ainsi qu'une augmentation des cellules dendritiques (*fig. 1*). Ce lien entre COVID long et

atteintes cornéennes reste cependant à confirmer. Les limites résident dans la faible cohorte (40 patients COVID long *versus* 30 contrôles) et dans la caractérisation des symptômes de COVID long reposant sur des questionnaires.

Kératocône

1. Épidémiologie

La prévalence du kératocône dans des études utilisant des moyens modernes

de diagnostic est estimée entre 0,2 et 4 790 pour 100 000 personnes [3]. Elle varie en fonction de l'origine ethnique et de la situation géographique, et est 10 à 100 fois supérieure dans certaines régions d'Asie et du Moyen-Orient par rapport à celle de l'Europe de l'Ouest (*fig. 2*).

Une revue récente de la littérature fait l'état des lieux des étiologies du kératocône [4]. Ces variations de prévalence ainsi que la présence de cas apparentés retrouvés dans des études familiales de

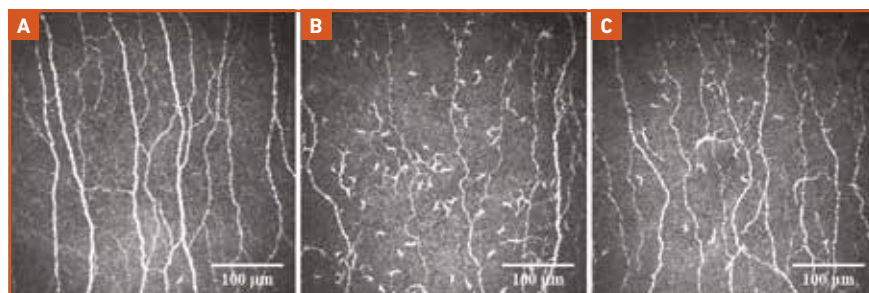


Fig. 1 : Microscopie confocale des plexus nerveux cornéens d'une cornée normale de patient sans COVID (A) *versus* patients COVID+ avec (B) et sans (C) COVID long. Noter la diminution de la densité en fibres nerveuses cornéennes (B ; d'après [2]).

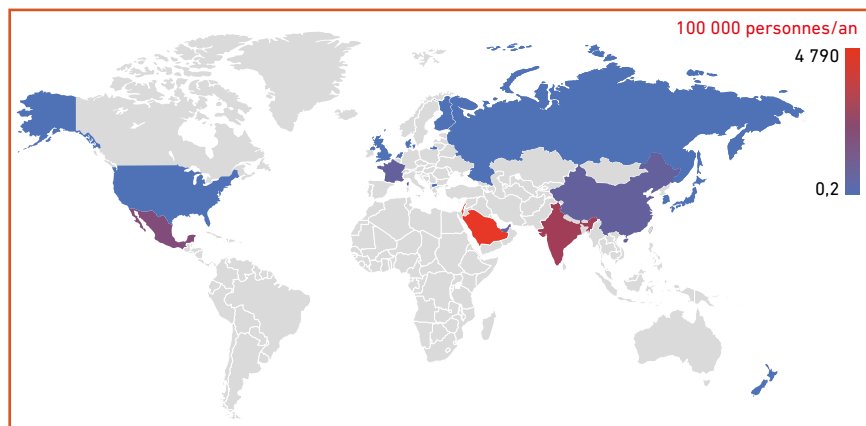


Fig. 2 : Taux de prévalence du kératocône rapportés pour 100 000 personnes dans le monde. Dans les pays où plusieurs études épidémiologiques ont été menées, les résultats de l'étude ayant la plus grande taille d'échantillon et ceux représentant le groupe ethnique prédominant sont rapportés (d'après [3]).

L'Année ophtalmologique

l'ordre de 5 à 23 % et les résultats d'analyses de liaison, d'études de séquençage de nouvelle génération et d'études d'association pangénomique suggèrent l'implication de facteurs génétiques dans la maladie [5]. Les contraintes mécaniques (par frottements oculaires et/ou appuis nocturnes) sont étroitement liées au kératocône et pourraient être un facteur déclenchant nécessaire à la survenue de la déformation cornéenne sur un terrain génétiquement prédisposé. Ces contraintes mécaniques pourraient également entraîner un kératocône sans facteur génétique associé dans un certain nombre de cas. Le terme "kératocône" pourrait donc regrouper diverses affections phénotypiquement similaires, mais en réalité d'étiologies différentes [4].

2. Cross-linking cornéen

Une équipe néo-zélandaise rapporte les résultats à 5 ans d'une étude prospective randomisée portant sur 38 patients avec un kératocône évolutif bilatéral : un œil était traité par *cross-linking* cornéen (CXL) et l'autre œil non traité, utilisé comme contrôle [6]. Cette étude confirme des résultats antérieurs avec une diminution du Kmax de $-1,45 \pm 2,25$ D de l'œil traité *versus* une augmentation de $1,71 \pm 2,46$ D ($p < 0,001$) de l'œil contrôle sur un total de 21 patients arrivés au terme des 5 ans (14 perdus de vue, 10 *cross-linking* "compassionnels" de l'œil contrôle au cours du suivi en raison d'une poursuite évolutive sévère du kératocône ; **fig. 3**).

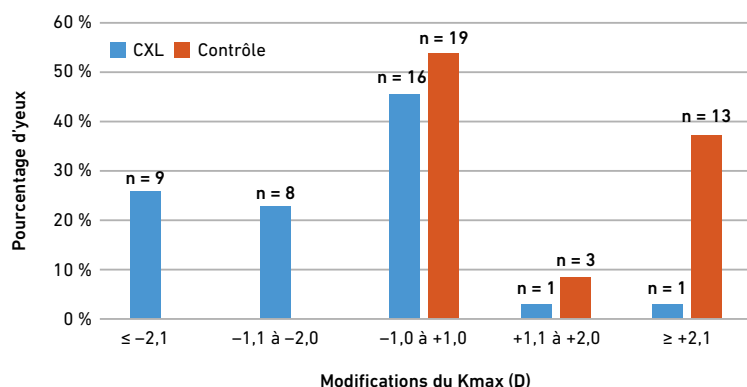


Fig. 3 : Changements entre le Kmax préopératoire et celui lors du dernier examen (ou avant le *cross-linking* pour le groupe contrôle) pour les yeux avec au moins 6 mois de suivi (d'après [6]).

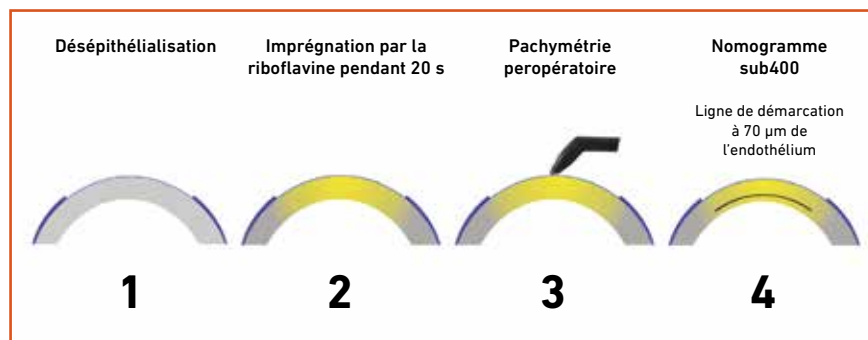


Fig. 4 : Schéma du principe du protocole sub400. La durée d'exposition aux UVA est ajustée à l'épaisseur cornéenne stromale mesurée après désépithélialisation et imprégnation par la riboflavine. Le but est d'obtenir une ligne de démarcation à 70 µm de l'endothélium pour éviter une réaction chimique trop profonde et de possibles lésions endothéliales (d'après [8]).

Une méta-analyse de *cross-linking* pédiatrique portant sur 1 508 yeux rapporte une progression supérieure chez les enfants, en moyenne de 9,9 % (6,1 à 14,6 %) [7].

Une limite du CXL est le respect d'une épaisseur stromale supérieure à 400 µm après désépithélialisation pour limiter le risque endothélial. En cas de cornées fines, les solutions reposent sur l'utilisation de riboflavine hypotonique pour épaissir la cornée rendue œdémateuse, sur l'interposition d'une lentille de contact (CACXL pour *contact lens-assisted CXL*) ou sur l'utilisation de CXL epi-on, sans désépithélialisation.

Hafezi rapporte un protocole "sub400" pour les cornées dont l'épaisseur après désépithélialisation est inférieure à 400 µm (**fig. 4**) [8]. La durée d'exposition aux UVA est ajustée à l'épaisseur cornéenne mesurée en peropératoire au point le plus fin après désépithélialisation (CXL epi-off) et imprégnation par la riboflavine. Elle est déduite empiriquement par l'observation rétrospective et des algorithmes théoriques prenant en compte les 3 acteurs : riboflavine stromale, O₂ et UVA (**tableau 1**). Il existe cependant une dispersion des mesures de prédictibilité de la profondeur de la ligne de démarcation, nécessitant l'utilisation prudente et raisonnée du CXL sur des cornées parfois très fines. Ce protocole, qui repose sur la technique standard, adapte la durée d'exposition des UVA en la diminuant par rapport aux 30 min classiques. Un nomogramme ajusté aux protocoles de CXL epi-off accélérés pourrait être proposé.

3. Greffe de couche de Bowman

Plus confidentielle, la technique publiée en 2014 consiste à greffer une couche de Bowman de 10 à 15 µm d'épaisseur au sein d'une poche stromale disséquée manuellement ou au laser femtoseconde (**fig. 5A**). Elle s'adresse à des cornées fines avec progression du kératocône et a pour objectif de stabiliser ces cornées,

L'Année ophtalmologique

Épaisseur stromale minimale requise (µm)	Durée d'exposition aux UV (min)	Profondeur de la ligne de démarcation (µm)
200	1	130
210	01:20	140
220	01:40	150
230	2	160
240	02:30	170
250	3	180
260	03:30	190
270	4	200
280	5	210
290	6	220
300	7	230
310	9	250
320	10	255
330	12	265
340	14	275
350	16	283
360	18	290
370	20	300
380	23	310
390	26	320
400	29	330

Tableau 1: Nomogramme sub400. Tableau décrivant la fluence individuelle par incréments de 10 µm (d'après [8]).

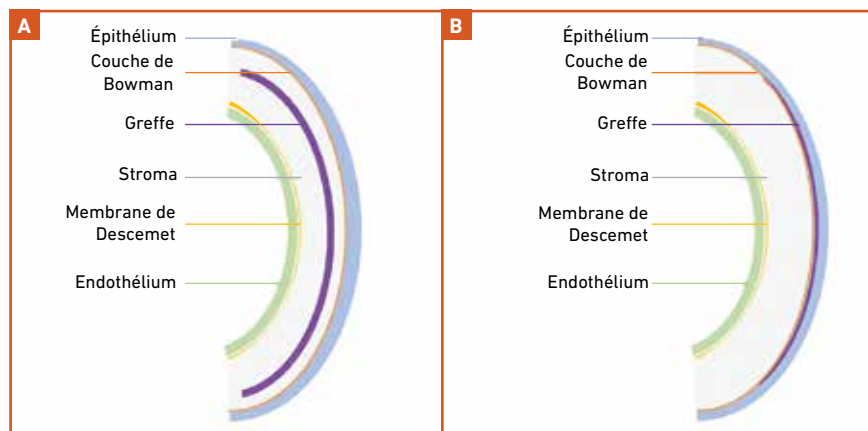


Fig. 5 : Greffe de la couche de Bowman. *Bowman layer inlay* (A) : un greffon est implanté par voie intrastromale. *Bowman layer onlay* (B) : un greffon est localisé sur la couche de Bowman ou le stroma antérieur (d'après [10]).



Fig. 6 : Lenticule provenant d'une découpe par laser femtoseconde de type SMILE hypermétrope avec une forme en ménisque négatif (fin au centre, épais en périphérie). Sont représentées la mesure de l'épaisseur du stroma postérieur (flèches rouges), l'épaisseur du lenticule intrastromal (flèches blanches) et l'épaisseur du stroma antérieur (flèches vertes) dans les zones centrales (C) et périphériques (N : nasale ; T : temporale) du lenticule (d'après [13]).

pour notamment pouvoir maintenir une adaptation de lentilles de contact.

Récemment, ont été publiés les résultats à 8 ans sur 35 yeux de 29 patients avec une progression dans 11 % des cas et la survenue d'un hydrops dans 14 % des cas. Cette technique a peu d'indications en raison des possibilités de traiter par CXL des cornées fines, et de greffer des cornées très fines et déformées à visée optique. La difficulté de dissection d'une poche stromale dans les kératocônes sévères a conduit l'équipe instigatrice de la technique à publier une technique *onlay*, dont les résultats restent à évaluer sur le plus long terme (**fig. 5B**) [9].

4. Plastie additionnelle d'un lenticule cornéen

La SLAK – pour *stromal lenticule addition keratoplasty* – consiste à insérer un lenticule cornéen, découpé au laser femtoseconde, dans une poche stromale d'un kératocône avancé [11, 12]. Il s'agit d'une technique additive facilitée par l'utilisation du laser femtoseconde pour la découpe de la poche intrastromale chez le receveur et pour la découpe du lenticule cornéen chez le donneur. Cette technique peu invasive permet d'épaissir une cornée fine et déformée avec des interfaces optiquement claires, mais des résultats réfractifs imprévisibles.

Pour essayer d'améliorer les résultats visuels, des lenticules hypermétropiques découpés par laser femtoseconde ont été proposés (**fig. 6**) [13]. Une autre solution est la réalisation secondaire d'une photoablation thérapeutique guidée par la topographie pour essayer de régulariser la forme de la cornée (**fig. 7**).

■ Greffes endothéliales

1. DMEK

Une étude récente rapporte une absence de complications supplémentaires en cas de triple procédure (*Descemet*

L'Année ophtalmologique

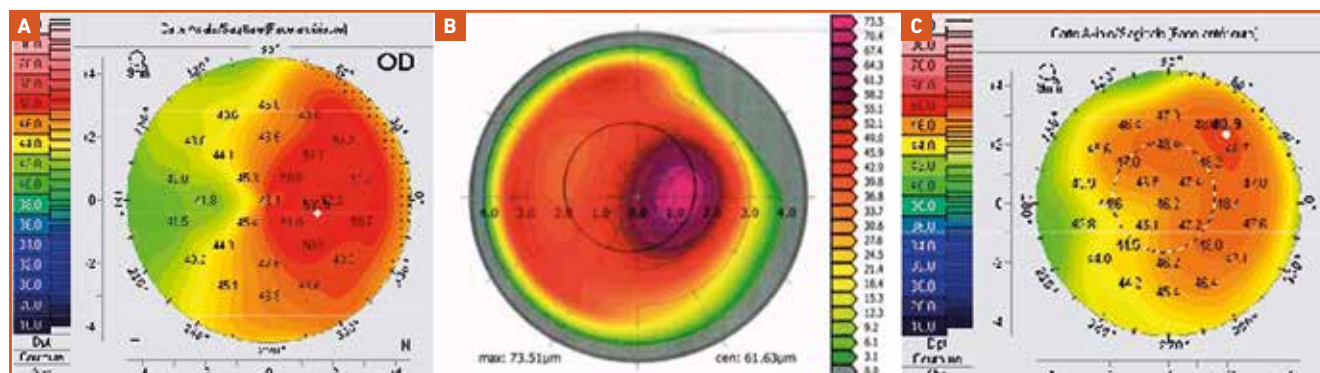


Fig. 7A : Irrégularité cornéenne post-implantation stromale. **B :** plan de traitement par photoablation excimer topoguidée couplée à un *cross-linking* cornéen et $\pm$ l'application de mitomycine C 0,02 %. **C :** régularisation cornéenne post-laser.

membrane endothelial keratoplasty [DMEK] + phacoémulsification [PKE] + implantation de chambre postérieure) par rapport à une simple procédure (DMEK seule chez un patient pseudophaque) [14]. Le taux de décollement du greffon et de rebullage notamment est identique. La seule différence est une perte cellulaire endothéliale post-opératoire supérieure en cas de triple procédure : 41 ± 16 % à 1 an postopératoire contre 33 ± 13 % en cas de DMEK seule. Le bénéfice d'un geste séquentiel (DMEK puis chirurgie de cataracte dans un 2^e temps) n'est cependant pas sûr en raison de la perte cellulaire endothéliale du greffon prévisible après PKE.

L'utilisation d'un greffon de 80 ans ou plus ne pose pas de problème si les conditions endothéliales du greffon sont remplies, avec des suites et résultats opératoires conformes [15].

Enfin, la position allongée en décubitus dorsal ne semble pas indispensable. Dans une série de 106 yeux de 84 patients opérés de dystrophie endothéliale de Fuchs et d'autres kératopathies bulleuses, le taux de décollement postopératoire du greffon n'était pas différent en l'absence de décubitus dorsal par rapport à une série, non randomisée, de patients positionnés en décubitus dorsal pendant 48 h [16]. Le taux global de décollement du greffon était de 22 % (23 yeux sur 106), allant de 26 % après Fuchs (22 yeux sur 85) à seulement 5 %

(1 œil sur 21) après kératopathies bulleuses non Fuchs.

2. Alternatives à la greffe de cornée endothéliale

L'équipe de Kinoshita a récemment publié les résultats à 5 ans de 11 patients pseudophaques implantés avec des cellules endothéliales humaines cultivées *ex vivo* [17]. Brièvement, les cellules endothéliales cultivées en provenance de donneurs étaient injectées en chambre antérieure après avoir réalisé un desce-metorhexis de 8 mm de diamètre, avec un positionnement de la tête vers le bas pour favoriser l'ensemencement des cellules. Sur les 11 yeux traités, 10 ont

conservé une transparence à 5 ans (**fig. 8**) avec une densité cellulaire endothéliale moyenne de 1257 ± 467 cellules/mm² (extrêmes : 601 à 2067 cellules/mm²) (**fig. 9**) et une amélioration de la meilleure acuité visuelle de 0,876 LogMAR ($\approx 0,16$ décimale) en préopératoire à 0,046 LogMAR ($\approx 0,9$ décimale) en postopératoire. Ces résultats sont encourageants, avec un potentiel de traitement de plusieurs dizaines de patients avec les cellules endothéliales cultivées d'un seul donneur.

Des améliorations restent à venir quant à la culture des cellules endothéliales, leur évaluation fonctionnelle, la quantité à greffer, les traitements adjuvants et le

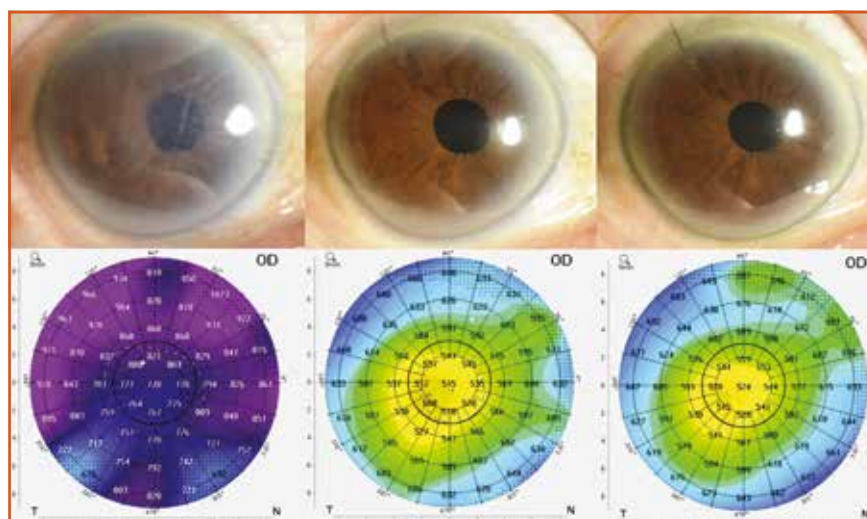


Fig. 8 : Images en lampe à fente d'un œdème cornéen par décompensation endothéliale avec pachymétrie Scheimpflug (à gauche), puis à 3 ans (au centre) et à 5 ans (à droite) postopératoires (d'après [17]).

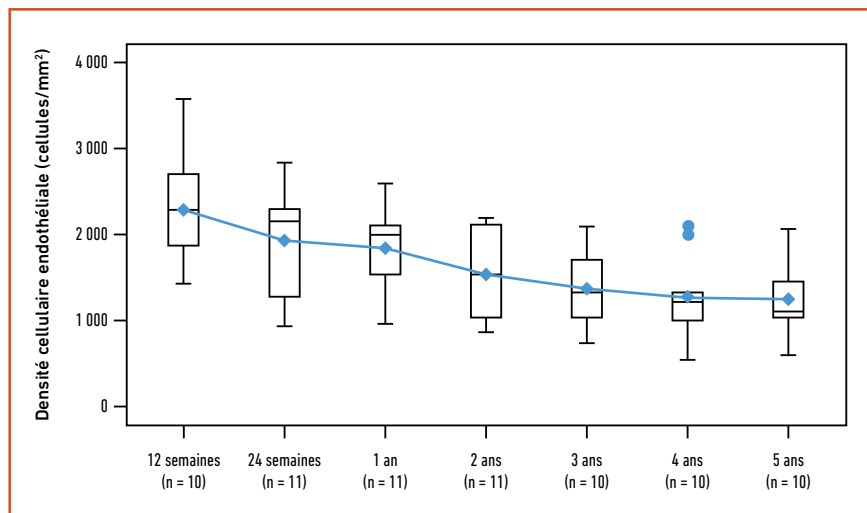


Fig. 9 : Densité cellulaire endothéliale moyenne mesurée par microscopie spéculaire. Les densités cellulaires endothéliales moyennes $\pm$ écart-type à 3, 4 et 5 ans après la chirurgie étaient respectivement de 1384 ± 451 cellules/mm² (extrêmes : 746 à 2104 cellules/mm²), 1268 ± 472 cellules/mm² (extrêmes : 552 à 2105 cellules/mm²) et 1257 ± 467 cellules/mm² (extrêmes : 601 à 2067 cellules/mm²; d'après [17]).



Fig. 10A : Image préopératoire à la lampe à fente d'un cas de kératopathie bulleuse diffuse. **B :** un jour après l'opération avec l'implant artificiel postérieur de 6 mm de diamètre (flèche blanche) attaché au stroma central. **C :** à 3 mois après l'opération, l'implant est en place (flèche blanche) avec une régression de l'œdème cornéen central (d'après [19]).



Fig. 11 : OCT de segment antérieur à 17 mois postopératoires. Le greffon artificiel fait 6 mm de diamètre (d'après [19]).

support des cellules endothéliales. Une revue fait l'état de l'art dans ce domaine de la culture des cellules endothéliales cornéennes humaines et des biomatériaux possibles comme substrat ou

support à la réparation endothéliale cornéenne, avec pour perspective une possible thérapie cellulaire à terme plutôt que les traditionnelles greffes endothéliales DSAEK ou DMEK dans certaines

indications de décompensation endothéliale œdémateuse [18].

Auffarth a publié récemment, chez 2 patients, l'implantation à la face postérieure de la cornée d'une couche endothéliale artificielle copolymère synthétique de 50 μ m d'épaisseur et agissant comme une barrière aqueuse en alternative à la DMEK [19]. Les 2 patients implantés avaient préalablement eu un échec de DMEK pour décompensation endothéliale œdémateuse. Le repositionnement postopératoire précoce du copolymère a été nécessaire et une amélioration de la transparence cornéenne a été observée jusqu'à 17 mois postopératoires (fig. 10 et 11). Si la faisabilité semble possible, des points d'interrogation persistent sur la répercussion sur la mesure de la pression intraoculaire, notamment et surtout sur les échanges métaboliques cornéens sur le moyen-long terme. Une étude multicentrique en cours devrait permettre d'apporter des résultats plus informatifs, sur l'efficacité et la tolérance notamment.

■ Ulcères cornéens

Une étude comparative non randomisée ne retrouve pas de différence pour la cicatrisation d'ulcères cornéens entre des membranes amniotiques cryopréservées et des membranes amniotiques dévitalisées et déshydratées traitées par lyophilisation (Visio AMATRIX, Tissue Bank of France, Minos, France) [20]. Les 2 groupes de 28 ulcères cornéens traités par membranes lyophilisées et de 22 ulcères cornéens traités par membranes cryopréservées étaient comparables, avec une utilisation en *overlay* dans une optique de cicatrisation obtenue à 3 mois dans 89 et 91 % respectivement ($p = 0,87$).

■ Kératoprothèses

Les cornées artificielles sont dominées depuis plusieurs années par l'utilisation

I L'Année ophtalmologique



Fig. 12: CorNeat KPro. La flèche noire indique le composant optique en PMMA de la lentille, la flèche bleue indique le composant de la jupe biocolonisable implantée sous la conjonctive (d'après [23]). Une étude multicentrique en cours devrait permettre d'apporter des résultats plus informatifs sur l'efficacité et la tolérance.

d'une optique synthétique sur un support autologue (ostéo-odonto-kératoprothèse) ou hétérologue cornéen (kératoprothèse de Boston) [21, 22]. L'avenir des kératoprothèses pourrait passer par un support biocolonisable pour faciliter son intégration et limiter le risque d'extrusion, mais aussi améliorer la disponibilité en évitant le recours à un greffon cornéen (fig. 12) [23].

BIBLIOGRAPHIE

1. SUDRE CH, MURRAY B, VARSIVSKY T *et al.* Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med*, 2021;27:626-631.
2. BITIRGEN G, KORKMAZ C, ZAMANI A *et al.* Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol*, 2021 [epub ahead of print].
3. SANTODOMINGO-RUBIDO J, CARRACEDO G, SUZAKI A *et al.* Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022;3: 101559.
4. RABINOWITZ YS, GALVIS V, TELLO A *et al.* Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res*, 2021;202:108328.
5. BYKHOVSKAYA Y, RABINOWITZ YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res*, 2021;202:108398.
6. MEYER JJ, JORDAN CA, PATEL DV *et al.* Five-year results of a prospective, randomised, contralateral eye trial of corneal crosslinking for keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021;49:542-549.
7. ACHIRON A, EL-HADAD O, LEADBETTER D *et al.* Progression of pediatric keratoconus after corneal cross-linking: a systematic review and pooled analysis. *Cornea*, 2021 [online ahead of print].
8. HAFEZI F, KLING S, GILARDONI F *et al.* Individualized corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in ultrathin corneas: the sub400 protocol. *Am J Ophthalmol*, 2021;224:133-142.
9. DAPENA I, VAN DER STAR L, GROENEVELD-VAN BEEK EA *et al.* Bowman layer onlay grafting: proof-of-concept of a new technique to flatten corneal curvature and reduce progression in keratoconus. *Cornea*, 2021;40:1561-1566.
10. ATALAY E, ÖZALP O, YILDIRIM N. Advances in the diagnosis and treatment of keratoconus. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021;13:25158414211012796.
11. FASOLO A, GALZIGNATO A, PEDROTTI E *et al.* Femtosecond laser-assisted implantation of corneal stroma lenticule for keratoconus. *Int Ophthalmol*, 2021;41:1949-1957.
12. GAO H, LIU M, LI N *et al.* Femtosecond laser-assisted minimally invasive lamellar keratoplasty for the treatment of advanced keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022 [online ahead of print].
13. 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.
14. SHAHNAZARYAN D, HAJJAR SESE A, HOLLICK EJ. Endothelial cell loss after Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy: DMEK compared to triple DMEK. *Am J Ophthalmol*, 2020;218:1-6.
15. BASAK SK, BASAK S, GAJENDRAGADKAR N. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty using cornea from elderly donors aged 80 years and older: in the aftermath of current donor shortage. *Cornea*, 2021 [online ahead of print].
16. PARKER JS, PARKER JS, TATE H *et al.* DMEK without postoperative supine posturing. *Cornea*, 2022 [online ahead of print].
17. NUMA K, IMAI K, UENO M *et al.* Five-year follow-up of first 11 patients undergoing injection of cultured corneal endothelial cells for corneal endothelial failure. *Ophthalmology*, 2021;128:504-514.
18. HUSSAIN NA, FIGUEIREDO FC, CONNOR CJ. Use of biomaterials in corneal endothelial repair. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021;13:25158414211058249.
19. AUFFARTH GU, SON HS, KOCH M *et al.* Implantation of an artificial endothelial layer for treatment of chronic corneal edema. *Cornea*, 2021;40:1633-1638.
20. MEMMI B, LEVEZIEL L, KNOERI J *et al.* Freeze-dried versus cryopreserved amniotic membranes in corneal ulcers treated by overlay transplantation: a case-control study. *Cornea*, 2022;41:280-285.
21. HOLLAND G, PANDIT A, SÁNCHEZ-ABELLA L *et al.* Artificial cornea: past, current, and future directions. *Front Med*, 2021;8:770780.
22. MOSHIRFAR M, MOODY JJ, BARKE MR *et al.* The historical development and an overview of contemporary keratoprotheses. *Surv Ophthalmol*, 2022 [online ahead of print].
23. LITVIN G, KLEIN I, LITVIN Y *et al.* CorNeat KPro: ocular implantation study in rabbits. *Cornea*, 2021;40:1165-1174.

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