

I Revues générales

Perspectives en cornées artificielles

RÉSUMÉ : L'implantation d'une kératoprothèse demeure une technique complexe proposée aux patients en cécité cornéenne bilatérale et ne pouvant bénéficier d'une kératoplastie. Des avancées importantes dans ce domaine ont été réalisées grâce à la meilleure connaissance des biomatériaux, l'amélioration des techniques chirurgicales et des traitements postopératoires. Cependant, il persiste de nombreuses interrogations concernant les mécanismes biologiques d'intégration ou de résorption tissulaire associées à l'implantation cornéenne d'un biomatériau.

Un nombre limité de dispositifs est disponible pour les applications cliniques. Des substituts cornéens développés par génie tissulaire seront certainement sur le marché dans un futur proche afin de pallier les difficultés d'approvisionnement des greffons cornéens.



L. HOFFART, G. HO WANG YIN
Clinique Monticelli-Vélodrome, MARSEILLE.

Les progrès récents accomplis grâce aux avancées technologiques dans les domaines de la thérapie cellulaire, du génie tissulaire et des biomatériaux permettent maintenant de concevoir la possibilité d'une véritable cornée artificielle, notamment par la régénération tissulaire des différentes couches de la cornée, en complément des classiques kératoprothèses qui conservent encore aujourd'hui quelques indications.

1/70 d'entre elles aura la chance d'être greffée en raison du manque endémique de cornées greffables. La situation s'est encore aggravée depuis la pandémie de COVID-19, avec un déficit de 30 % de greffons disponibles en France pour l'année 2021 en comparaison des années précédentes.

■ Limites de la greffe de cornée

Malgré un taux de succès globalement satisfaisant et des progrès notoires dans les différentes techniques de greffe lamellaire, la greffe de cornée demeure limitée à plusieurs niveaux. Aucune greffe allogénique n'est à l'abri du rejet. De plus, les greffes impliquant le remplacement du stroma cornéen, telles que la kératoplastie lamellaire antérieure profonde et la greffe transfixiante, sont particulièrement lourdes en termes de réhabilitation fonctionnelle. La section de l'innervation sensitive sur 360° entraîne une anesthésie du greffon qui ralentit la cicatrisation. La disparité de taille, d'épaisseur et de courbure entre les cornées du donneur et du receveur entraîne une incongruence de forme et une mauvaise apposition responsable d'un astigmatisme. Les sutures elles-mêmes induisent inévitablement un

■ Pénurie de greffons cornéens

On estime à près de 4,9 millions le nombre d'individus qui souffrent de cécité cornéenne bilatérale dans le monde et à 23 millions ceux qui souffrent de cécité cornéenne unilatérale [1]. La transplantation cornéenne constitue à l'heure actuelle le seul traitement disponible pour ces patients. La cornée est l'un des tissus les plus greffés et pourtant, à l'échelle mondiale, l'offre ne suffit pas à répondre à la demande et il existe une pénurie sévère en cornées greffables.

Une revue récente de Gain *et al.* rapporte une estimation de 12,7 millions du nombre de personnes inscrites sur une liste d'attente pour greffe de cornée [2]. Seulement une proportion de

astigmatisme irrégulier potentiellement sévère et incapacitant.

Les sutures sont aussi sources d'infection, de néovascularisation, de rejet et d'échec. L'intégration du greffon est lente et l'exérèse des sutures et la réhabilitation visuelle sont tardives. Chez les patients atteints de pathologies sévères telles que les brûlures chimiques, les maladies auto-immunes ou avec des antécédents de rejets antérieurs, les complications et les risque d'échec peuvent atteindre jusqu'à 49 % [3]. De multiples chirurgies sont souvent nécessaires, laissant ces patients face à un pronostic qui s'amenuise inexorablement à chaque nouvelle greffe.

Enfin, les critères de contrôle de qualité des donneurs de banque sont de plus en plus exigeants et coûteux, visant notamment l'âge du donneur, son état de santé, la cause du décès, le temps de préservation et le dépistage de maladies transmissibles incluant la syphilis, le VIH, la maladie de Creutzfeldt-Jakob et maintenant la COVID-19. À cela s'ajoutent les critères d'examen du tissu prélevé, avec un seuil de densité endothéliale généralement fixé à 2000 cellules/mm² qui limite encore la disponibilité des greffons.

Parmi les nombreuses alternatives au tissu humain proposées, seules les kératoprothèses ainsi que les greffons biosynthétiques développés par Griffith *et al.* ont atteint le stade clinique.

Cornées artificielles biosynthétiques

La technologie des biomatériaux laisse entrevoir des avancées inégalées dans le domaine du remplacement cornéen. Les avantages théoriques des substituts cornéens biosynthétiques par rapport aux cornées humaines sont multiples :

>>> La production en laboratoire assure le contrôle de qualité. En effet, les conditions stériles éliminent la

nécessité du dépistage de maladies potentiellement transmissibles par le donneur. L'évaluation de la qualité du tissu, incluant les cicatrices et les faibles décomptes endothéliaux, n'est plus nécessaire. Les conditions et la durée de préservation promettent d'être moins exigeantes que pour les tissus, facilitant ainsi le transport et l'accessibilité. Ces implants peuvent être entièrement préparés en laboratoire et livrés prêts à être utilisés, sans manipulation additionnelle par le chirurgien (telle une dissection manuelle, par laser ou par microkératome).

>>> La production d'implants inertes et non immunogènes protège des risques de rejet immunologique, éliminant à la fois la nécessité d'une immunosuppression postopératoire chronique et le besoin d'une évaluation des antigènes d'histocompatibilité dans les cas sélectifs.

>>> Contrairement aux cornées de banque qui ne permettent en aucune façon de prédire la forme, la courbure et le pouvoir réfractif des donneurs, la production en laboratoire de substituts biosynthétiques permettrait de planifier chacun des paramètres morphométriques de l'implant. La forme de la cornée étant étroitement liée à son pouvoir réfractif [4], on s'attend à un impact positif significatif sur la qualité de la vision [5].

>>> Les avancées de la science des biomatériaux offrent une multitude d'occasions de manipuler la composition et/ou la surface des implants générés en faisant appel à différents procédés, incluant les traitements de surface, l'intégration de cellules souches ou l'inclusion de nanoparticules ayant pour but de mieux protéger la cornée du receveur contre les collagénases, l'infection et la vascularisation.

>>> Enfin, la production de masse d'implants biosynthétiques de haute qualité devient possible, offrant pour la première fois une solution potentielle au

problème de pénurie de cornées greffables dans le monde.

Le substitut cornéen biosynthétique idéal serait transparent, prêt à implanter et disponible en plusieurs tailles, formes et courbures. Il serait bien toléré par la cornée et le système immunitaire du receveur et permettrait une réhabilitation permanente de la cornée malade à son plein potentiel. Dans certains cas, cet implant pourrait être adapté aux besoins spécifiques du receveur, en fonction des contraintes anatomiques, biomécaniques, immunitaires ou infectieuses et de l'état de santé du patient. Et dans tous les cas, il pourrait être produit à large échelle, à un coût raisonnable et accessible, sans nécessiter l'utilisation de cellules et/ou de tissus humains.

L'équipe de Griffith a rapporté le suivi à 4 ans de 10 patients chez lesquels un implant de collagène humain recombinant a été greffé dans le cadre d'une étude clinique prospective [6, 7]. 9 de ces 10 patients étaient porteurs d'un kératocône et l'une des cornées présentait une cicatrice stromale centrale. Une kératoplastie lamellaire antérieure a été pratiquée chez chacun d'eux et les implants ont été fixés à l'aide de sutures en pont. Deux groupes contrôles ont été utilisés à des fins de comparaison, soit un groupe de 10 patients porteurs de pathologies similaires chez lesquels une greffe perforante traditionnelle a été réalisée à l'aide d'une cornée humaine de banque et un groupe de 20 sujets sains aux cornées normales.

Ces implants se sont intégrés à la cornée du receveur, sans érosion de surface, déhiscence ou extrusion (*fig. 1*). Leur réépithélialisation a fait place à un épithélium stratifié de morphologie normale (*fig. 2A*, 1^{re} ligne). Des examens sériés par microscopie confocale ont permis de documenter la recolonisation progressive des implants par les kératocytes du receveur (*fig. 2A*, 2^e ligne). Une réinnervation régulière et parallèle a aussi été observée jusqu'au centre des cornées implantées, accompagnée de la reconstitution

I Revues générales

spontanée d'un nouveau plexus sub-basal et d'un retour de la sensibilité cornéenne (**fig. 2B**). La ressemblance avec les cornées normales en termes de réinnervation était plus grande pour les implants biosynthétiques qu'elle ne l'était pour les greffons humains.

Fait intéressant, les implants biosynthétiques n'ont généré aucune réaction immunitaire, et ce malgré le sevrage rapide des stéroïdes. À l'inverse, un épisode de rejet a été noté 1 an après l'intervention dans le groupe des donneurs de banque malgré l'usage chronique de stéroïdes topiques.

La résistance mécanique de ces implants s'est avérée inférieure à celle des cornées natives, générant un astigmatisme important [9]. Les irrégularités de surface expliquaient en grande partie l'acuité visuelle, qui 4 ans après l'intervention se chiffrait en moyenne à 4/10 avec lentille cornéenne dans le groupe des implants biosynthétiques et à 5/10 avec lunettes chez les sujets ayant reçu une greffe native traditionnelle.

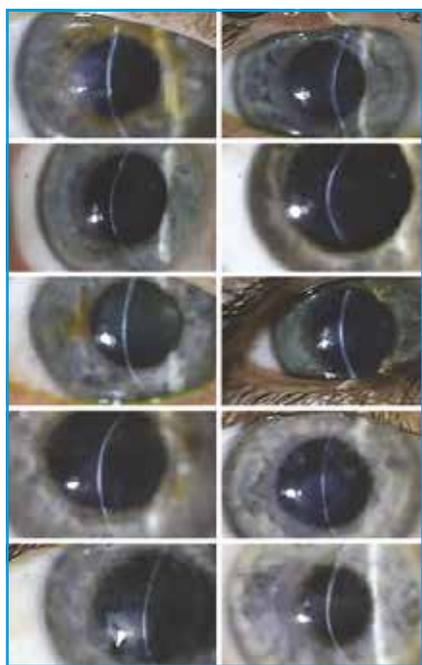


Fig. 1 : Aspect postopératoire à 4 ans d'un implant de collagène humain recombinant greffé chez un patient (d'après [8]).

Cornées artificielles synthétiques

De très nombreuses alternatives aux tissus humains ont été proposées en vue du remplacement d'une cornée malade. De façon très générale, les matériaux synthétiques rigides, transparents et acellulaires, tels le polyméthylméthacrylate (PMMA),

ont été utilisés pour la production des premières générations de kératoprothèses. Ces matériaux trop imperméables pour assurer la biointégration de la prothèse sont associés à un risque élevé de nécrose tissulaire, de fuite, d'endophthalmie et d'extrusion. Diverses modifications de surface, l'intégration de facteurs de croissance et différentes combinaisons

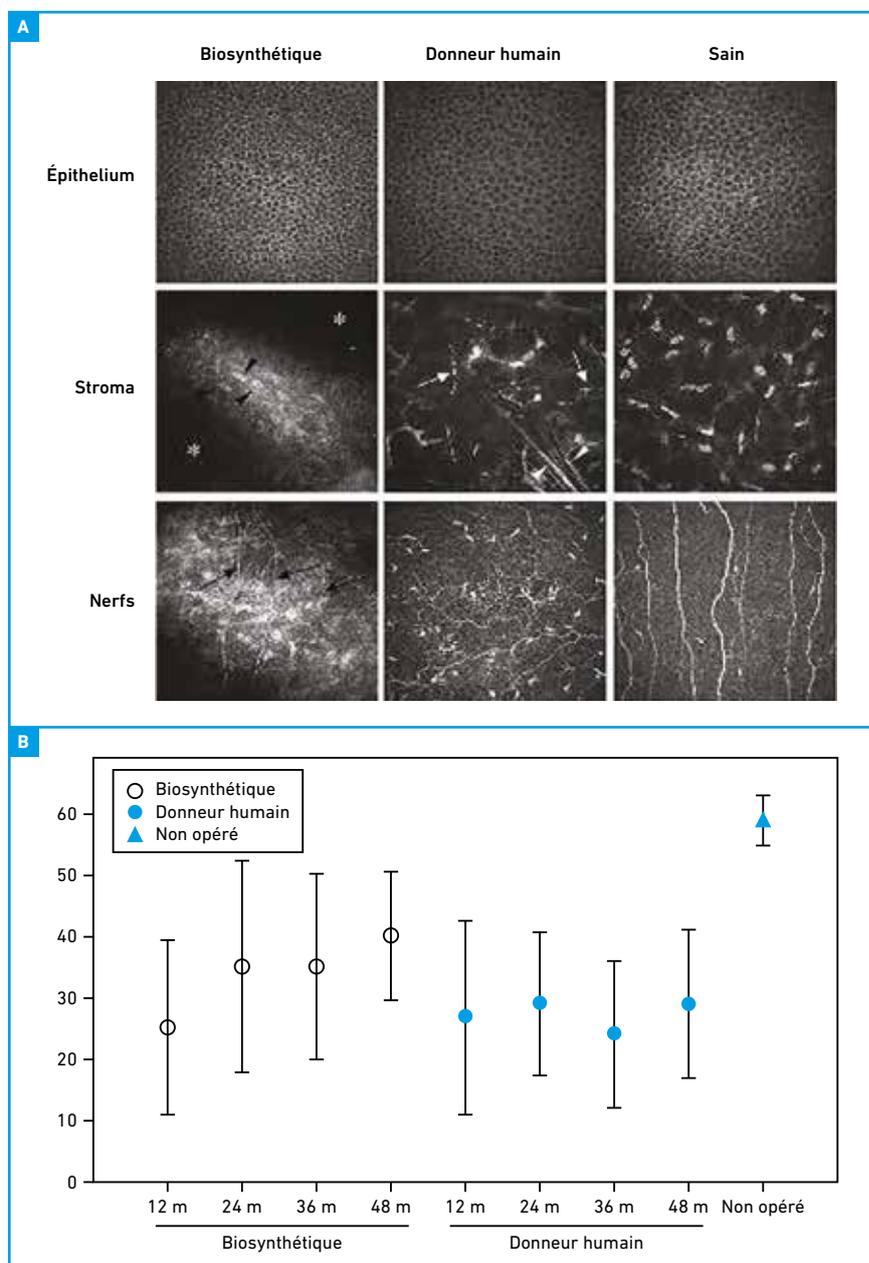


Fig. 2 : Microscopie confocale de la recolonisation progressive d'un implant de collagène humain recombinant greffé par les kératocytes du receveur (d'après [8]).

de biomatériaux ont été proposées dans le but d'améliorer la biocompatibilité, d'accroître la perméabilité et de promouvoir la réépithélialisation de la surface antérieure de la kératoprothèse, tout en empêchant l'adhésion cellulaire sur sa surface postérieure et la formation de membranes rétroprothétiques.

rièr

Les kératoprothèses se distinguent par leurs matériaux, leurs architectures et leurs techniques d'implantation. Actuellement, l'implantation d'une kératoprothèse demeure une technique complexe proposée aux patients en cécité cornéenne bilatérale et ne pouvant bénéficier d'une kératoplastie. Des avancées importantes dans ce domaine ont été réalisées grâce à la meilleure connaissance des biomatériaux, l'amélioration des techniques chirurgicales et des traitements postopératoires. Cependant, de nombreuses interrogations persistent concernant les mécanismes biologiques d'intégration ou de résorption tissulaire associée à l'implantation cornéenne d'un biomatériau.

Un nombre limité de dispositifs est disponible pour les applications cliniques : l'ostéo-odonto-kératoprothèse (OOKP) en présence d'un syndrome sec sévère ou la *Boston Keratoprosthesis* (Boston KPro) si la surface oculaire reste préservée.

>>> OOKP (fig. 3)

Cette kératoprothèse est indiquée essentiellement dans les cas de cécités cornéennes associées à un syndrome oculaire sec sévère [10]. Cette technique a été décrite par Strampelli *et al.* en 1963 [10]. Elle utilise la propre canine et l'os alvéolaire du patient afin de supporter un cylindre optique en PMMA. La procédure chirurgicale est réalisée en 2 ou 3 phases successives séparées chacune de 3 à 6 mois. Les résultats obtenus avec l'OOKP présentent le suivi clinique le plus long dans le domaine des kératoprothèses.

>>> Boston KPro (fig. 4)

Le développement de la Boston KPro (par Dohlman et Doane) a débuté il y a plus de 60 ans mais elle n'a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration qu'en 1992. Il s'agit d'une kératoprothèse intégralement synthétique et constituée de PMMA. Elle est indiquée en cas d'échec

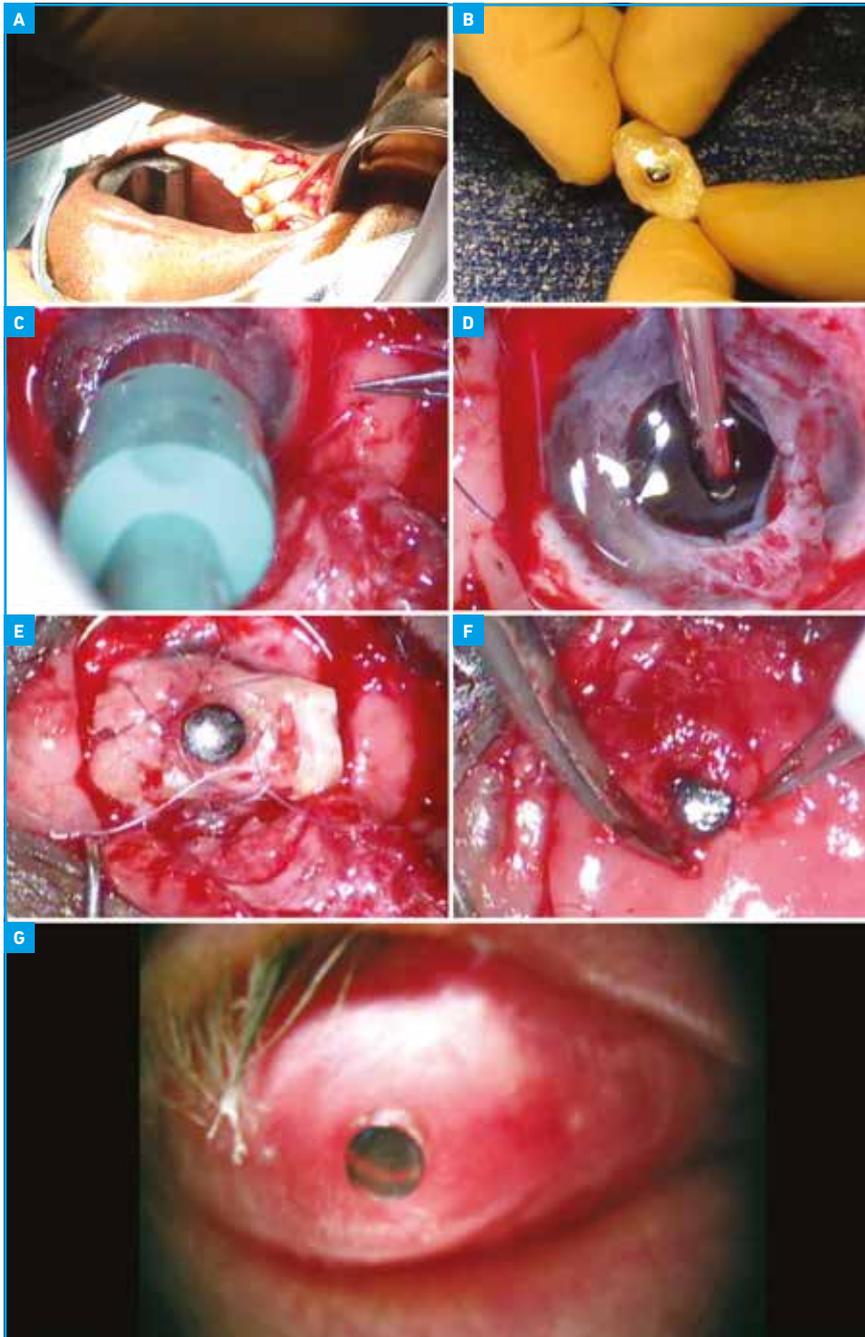


Fig. 3 : Ostéo-odonto-kératoprothèse (OOKP). **A :** prélèvement alvéolo-dentaire. **B :** bloc rectangulaire de dentine et d'os alvéolaire préparé à partir de la dent prélevée, le cylindre optique en PMMA est inséré au sein du bloc alvéolo-dentaire avant implantation. **C :** trépanation de 6 mm de diamètre de l'œil receveur. **D :** vitrectomie antérieure. **E :** suture de la kératoprothèse. **F :** ouverture du greffon de muqueuse buccale afin d'exposer le cylindre optique. **G :** aspect postopératoire.

Revue générale

de kératoplastie ou d'atteinte de la surface oculaire d'origine auto-immune, lorsque le film lacrymal est peu altéré et en l'absence d'inflammation oculaire pour le type I. Les complications sont rares dans ces indications et la rétention est excellente. Des complications (membrane rétroprothétique, hyalite stérile, hypertension) surviennent essentiellement en cas d'antécédents d'inflammation oculaire. La Boston KPro est le dispositif actuellement le plus utilisé aux États-Unis, plusieurs milliers ont été implantés [11].

Alternatives à la transplantation de l'endothélium

Les techniques de kératoplastie endothéliale ont connu une telle évolution au cours des dernières années que les résultats anatomiques et fonctionnels se rapprochent de plus en plus des performances d'une cornée saine. Les greffons allogéniques demeurent cependant à risque de décollement (essentiellement en postopératoire immédiat de DMEK), de rejet immunologique et/ou de défaillance primaire. Et dans tous les cas, ils nécessitent le recours à un donneur.

Le génie tissulaire permet maintenant de reconstruire *in vitro* un endothélium qui demeure fonctionnel lorsque suivi pendant une semaine après avoir été transplanté chez l'animal [12, 13]. Plusieurs étapes restent cependant à franchir avant que cette technologie puisse être transférée vers la clinique, incluant notamment le suivi à long terme chez l'animal et l'optimisation du substrat ou support sur lequel sera reconstruit et transplanté cet endothélium. Le premier essai clinique rapporté dans le domaine est celui de l'équipe de Kinoshita, au Japon, ayant procédé à l'injection intracamerulaire de cellules endothéliales préalablement cultivées *in vitro* chez 11 patients [14]. Le principal défi consiste dans ce cas à éviter la transformation en fibroblastes de ces cellules transplantées sans support.

POINTS FORTS

- Les kératoprothèses sont indiquées en cas de cécité cornéenne bilatérale.
- En cas d'atteinte sévère de la surface oculaire, l'OOKP reste la technique de référence à proposer au patient.
- La kératoprothèse de Boston est une alternative à une greffe de cornée à haut risque si la surface oculaire est préservée.
- Les progrès récents dans les domaines des technologies des biomatériaux et du génie tissulaire apportent l'espoir d'une véritable cornée artificielle.

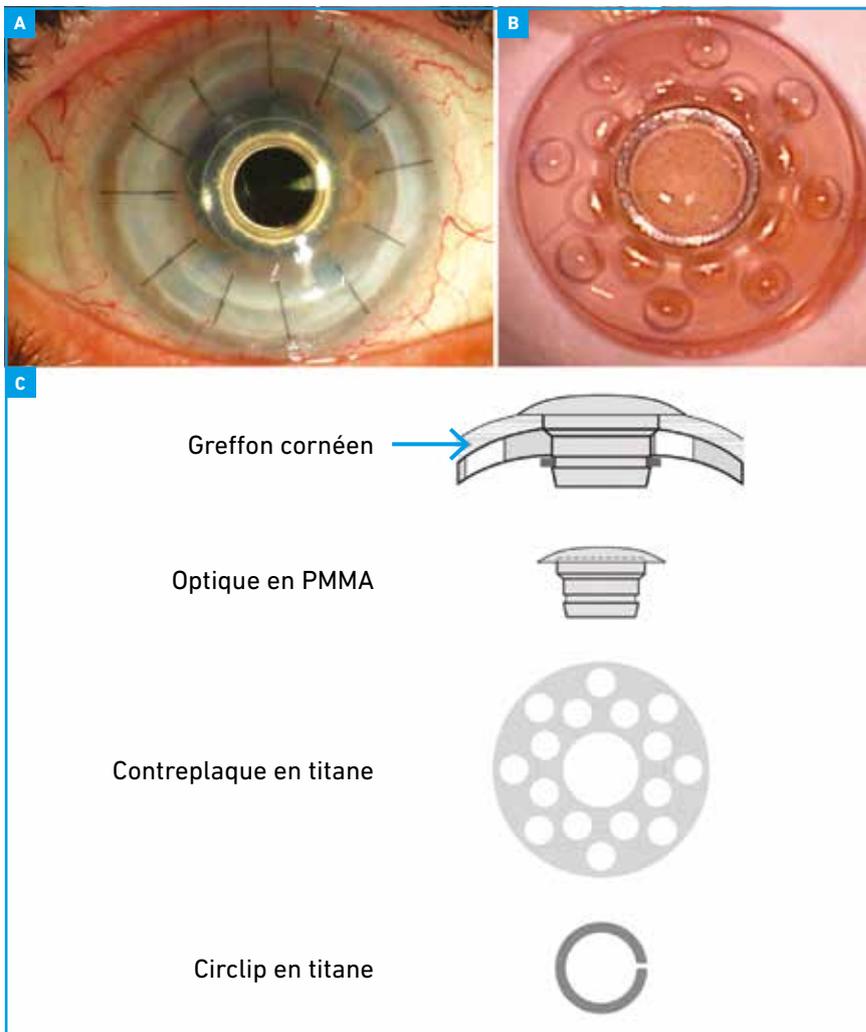


Fig. 4: Kératoprothèse de Boston (Boston KPro) de type 1. A: kératoprothèse implantée chez un patient. B: vue arrière d'une Boston KPro fixée sur un greffon cornéen. C: éléments d'une Boston KPro.

Certains traitements alternatifs visant une régénération partielle et temporaire de l'endothélium cornéen sont à l'étude dans le but de retarder la kératoplastie endothéliale, sans pour autant permettre de la prévenir. Il s'agit notamment de l'excision de l'endothélium central et de sa membrane de Descemet (descemetorhexis) chez les patients souffrant d'une dystrophie de Fuchs légère à modérée. Le but est de permettre aux cellules endothéliales cornéennes de la périphérie, généralement moins affectées que celles du centre, de migrer vers le centre pour combler le déficit et permettre une récupération de la fonction endothéliale au moins temporaire. La réponse des patients à cette chirurgie est cependant variable, étant vraisemblablement meilleure aux stades précoces de la maladie [15, 16]. Un traitement alternatif prometteur à l'aide d'inhibiteurs de la kinase associés aux protéines Rho (*Rho-associated kinase inhibitors*) en gouttes topiques ou en injection intracamérale a été proposé comme adjuvant à la guérison de la plaie endothéliale suite à un descemetorhexis ou pour le traitement de l'endothélium malade d'une dystrophie de Fuchs [17, 18].

L'efficacité et les conditions d'administration de ces nouveaux traitements restent cependant à démontrer avant que ceux-ci ne soient disponibles en routine.

■ Conclusion

Il existe un intérêt grandissant pour des alternatives cliniques à la greffe de cornée traditionnelle, afin de dépasser les limites imposées par l'utilisation de cornées de banques. Les progrès récents dans les domaines des technologies des biomatériaux et du génie tissulaire apportent l'espoir de pouvoir un jour mieux contrôler les problèmes d'astig-

matisme induit, de rejet, de perte endothéliale et de lutte contre l'infection et la vascularisation qui assombrissent le pronostic de la greffe de cornée. Ils permettent aussi d'espérer pouvoir un jour alléger le fardeau de la pénurie en cornées greffables dans le monde.

BIBLIOGRAPHIE

1. OLIVA MS, SCHOTTMAN T, GULATI M. Turning the tide of corneal blindness. *Indian J Ophthalmol*, 2012;60:423-427.
2. GAIN P, JULLIENNE R, HE Z *et al.* Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:167-173.
3. GUILBERT E, BULLET J, SANDALI O *et al.* Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:560-569.e2.
4. WEISENTHAL RW, BOUCHARD CS, COLBY KA *et al.* Examination techniques for the external eye and cornea. In: *External Diseases and Cornea*. American Academy of Ophthalmology, San Francisco CA, 2013-2014:22-30.
5. DURR GM, AUVINET E, ONG J *et al.* Corneal shape, volume, and interocular symmetry: parameters to optimize the design of biosynthetic corneal substitutes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:4275-4282.
6. BRUNETTE I, ROBERTS CJ, VIDAL F *et al.* Alternatives to eye bank native tissue for corneal stromal replacement. *Prog Retin Eye Res*, 2017;59:97-130.
7. FAGERHOLM P, LAGALI NS, MERRETT K *et al.* A biosynthetic alternative to human donor tissue for inducing corneal regeneration: 24-month follow-up of a phase 1 clinical study. *Sci Transl Med*, 2010;2:46-61.
8. BRUNETTE I, GRIFFITH M, WU AY. Rapport annuel. Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France, 2017.
9. ONG JA, AUVINET E, FORGET KJ *et al.* 3D corneal shape after implantation of a biosynthetic corneal stromal substitute. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:2355-2365.
10. STRAMPELLI B, VALVO A, TUSA E. [Osteo-odonto-keratoprosthesis in a case treated for ankyloblepharon and total simblepharon]. *Ann Ottalmol Clin Ocul*, 1965;91:462-479.
11. MAGALHÃES FP, SOUSA LB, OLIVEIRA LA. Boston type I keratoprosthesis: Review. *Arq Bras Oftalmol*, 2012;75:218-222.
12. HAYDARI MN, PERRON MC, LAPRISE S *et al.* A short-term in vivo experimental model for Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:6343-6354.
13. PROULX S, BRUNETTE I. Methods being developed for preparation, delivery and transplantation of a tissue-engineered corneal endothelium. *Exp Eye Res*, 2012;95:68-75.
14. OKUMURA N, KINOSHITA S, KOIZUMI N. Cell-based approach for treatment of corneal endothelial dysfunction. *Cornea*, 2014;33:S37-S41.
15. MOLONEY G, CHAN UT, HAMILTON A *et al.* Descemetorhexis for Fuchs' dystrophy. *Can J Ophthalmol*, 2015;50:68-72.
16. BORKAR DS, VELDMAN P, COLBY KA. Treatment of fuchs endothelial dystrophy by descemet stripping without endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2016;35:1267-1273.
17. KOIZUMI N, OKUMURA N, UENO M *et al.* Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea*, 2013;32:1167-1170.
18. KOIZUMI N, OKUMURA N, UENO M *et al.* New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea*, 2014;33:S25-S31.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.