

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans les pathologies cornéennes ?



P. FOURNIÉ

Service d'Ophtalmologie, CHU de TOULOUSE.

Quoi de neuf dans les dystrophies de cornée ?

1. Nomenclature des dystrophies cornéennes

Le comité international pour la classification des dystrophies cornéennes (IC3D) a récemment publié la 3^e version de la nomenclature des dystrophies [1].

>>> La 1^{re} version publiée en 2008 avait pour but d'uniformiser la terminologie internationale. Elle conservait des éléments terminologiques historiques, tout en incluant de nouveaux éléments génétiques, cliniques et histologiques. Un système de classification, toujours en vigueur dans la 3^e édition, a été proposé pour classer les dystrophies cornéennes par catégories, selon le niveau de preuves phénotypiques et génétiques, pour supporter l'existence d'une dystrophie donnée :

– catégorie 1 : dystrophie cornéenne bien définie dont le gène a été cartographié

et identifié et dont les mutations spécifiques sont connues ;

– catégorie 2 : dystrophie cornéenne bien définie qui a été associée à un ou plusieurs loci chromosomiques spécifiques, mais dont le(s) gène(s) n'a (n'ont) pas encore été identifié(s) ;

– catégorie 3 : dystrophie cornéenne bien définie dans laquelle l'affection n'a pas encore été associée à un locus chromosomique ;

– catégorie 4 : cette catégorie est réservée aux dystrophies cornéennes suspectées, nouvelles ou déjà documentées, bien que les preuves qu'il s'agisse d'une entité distincte ne soient pas encore convaincantes.

>>> La 2^e version de la nomenclature de l'IC3D a été publiée en 2015 pour mettre à jour les connaissances scientifiques dans le domaine. Les 2 grandes innovations reposaient sur l'ajout de l'imagerie histologique et l'introduction d'une catégorie de dystrophies classées selon leur origine génétique : les dystrophies liées au gène *TGFBI* (*Transforming Growth Factor, Beta-Induced*) qui concernent plusieurs couches. Le gène *TGFBI* est à l'origine de la production de la protéine TGFBI (ou kérato-épithéline) dont les nombreuses mutations se caractérisent par différentes dystrophies intéressant différentes couches, et à potentiel de récurrence après traitement.

>>> La 3^e version de la nomenclature de l'IC3D, publiée cette année 2024, inclut de nouvelles dystrophies cornéennes de catégorie 1 telle que la dystrophie épithéliale à érosion récurrente (*Epithelial Recurrent Erosion Dystrophy* – ERED) (mutations COL17A1, chromosome 10) et probablement une

dystrophie cornéenne de catégorie 1 entièrement nouvelle : la dystrophie cornéenne pré-Descémétique punctiforme et polychromatique (*Punctiform and Polychromatic Pre-Descemet Corneal Dystrophy* – PPPCD), y compris son gène muté (mutations PRDX3, chromosome 10). Cette révision fait la part belle à la génétique dont les progrès permettent d'améliorer la connaissance des dystrophies et leur classification. L'histoire de l'ERED est un exemple de l'importance du génotype. Seul le génotype peut permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic phénotypique.

La dystrophie cornéenne épithéliale de Lisch, précédemment signalée comme liée à l'X, s'est révélée être autosomique dominante (mutations MCOLN1, chromosome 19). La dystrophie cornéenne grillagée classique (*Lattice Corneal Dystrophy* – LCD) résulte de la mutation TGFBI R124C. Le groupe des variants de la LCD comprend plus de 80 dystrophies avec des mutations TGFBI non R124C, des dépôts amyloïdes et souvent des phénotypes similaires à la LCD classique.

Le génotypage est peu pratiqué pour des raisons pratiques organisationnelles et de coût. Si les tests génétiques étaient effectués plus fréquemment, nous pourrions découvrir que nos diagnostics phénotypiques sont moins précis que nous l'imaginons. Le génotypage pourrait également révéler davantage de variants génétiques avec des mutations distinctes, comme cela s'est produit avec les variants de la LCD, une catégorie qui continue de s'étendre. En outre, le génotypage pourrait s'avérer important à l'avenir en cas de développement de thérapies ciblées sur les gènes.

I L'Année ophtalmologique

Cette 3^e version de la nomenclature de l'IC3D propose également un tableau de prise en charge médico-chirurgicale par dystrophie.

Les 1^{re}, 2^e et 3^e éditions de l'IC3D sont accessibles en ligne, avec une iconographie riche, sur le lien <https://corneasociety.org/publications/ic3d>. La *Cornea Society* a sécurisé le domaine du site web www.ic3dcornealdystrophy.org de sorte qu'à l'avenir, l'IC3D aura la possibilité d'apporter des mises à jour plus fréquentes en ligne, au fur et à mesure que la base de connaissances sur les dystrophies cornéennes progresse.

2. Dystrophie endothéliale de Fuchs

Les épidémiologistes estiment que plus de 4 % des adultes âgés de plus de 40 ans, soit environ 16 millions de personnes aux États-Unis, dans l'Union Européenne et au Japon, souffrent de maladies de l'endothélium cornéen telles que la dystrophie de Fuchs. Le traitement de référence repose aujourd'hui sur la greffe de cornée endothéliale, DMEK ou DSAEK.

Le laboratoire Aurion Biotech a reçu l'approbation réglementaire de l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMD A) pour une nouvelle thérapie cellulaire, Vyznova™, dans le traitement de la kératopathie bulleuse de la cornée [2]. Il s'agit de la toute première autorisation réglementaire au monde pour une thérapie cellulaire allogénique destinée à traiter une maladie endothéliale de la cornée. L'équipe d'Aurion s'appuie sur les avancées marquantes du professeur Shigeru Kinoshita qui consiste à injecter en chambre antérieure des cellules endothéliales cornéennes humaines cultivées associées à des inhibiteurs de rho kinases [3]. Des cellules endothéliales entièrement différenciées provenant d'un seul donneur pourraient être produites pour traiter plus de 100 yeux de receveurs.

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement préventif visant à ralentir la dystrophie endothéliale de Fuchs. Les preuves de l'implication centrale des mitochondries dans la dystrophie de Fuchs s'accumulent. Lorsque les cellules endothéliales meurent et ne sont pas remplacées, les mitochondries des cellules survivantes doivent fournir plus d'énergie pour compenser, ce qui conduit à un phénomène "d'épuisement mitochondrial". Cet épuisement entraîne la mort des cellules, exacerbant ainsi un cercle vicieux irréversible responsable de la progression de la dystrophie. L'incorporation expérimentale de mitochondries exogènes dans des cellules de Fuchs par co-incubation diminue le stress oxydatif, et réduit significativement l'apoptose (57 % dans les cellules de Fuchs contre 12 % dans les cellules de Fuchs avec des mitochondries internalisées) [4].

L'ensemble de ces résultats suggère l'importance de l'apoptose et du stress oxydatif dans la physiopathologie de la maladie. Il apparaît licite de lutter contre les facteurs générateurs de stress oxydatif : UV (protection solaire) et tabagisme (arrêter de fumer) ; possiblement à l'avenir par des molécules candidates anti-oxydantes dérivées de l'ubiquinone (co-enzyme Q10).

D'autres voies prometteuses concernent aussi les inhibiteurs de rho kinases. Des recherches récentes ont montré que les inhibiteurs de rho kinases pourraient avoir un potentiel thérapeutique dans la gestion de la dystrophie de Fuchs en augmentant la prolifération et l'adhésion cellulaires et en réduisant l'apoptose [5, 6]. L'application des inhibiteurs de rho kinases est bien établie dans le glaucome. Le ripasudril, bientôt disponible en France comme anti-glaucomateux, pourrait avoir des applications cornéennes supplémentaires, hors-AMM [7]. Il pourrait notamment promouvoir la migration des cellules endothéliales dans les greffes endothéliales, mais aussi dans des techniques moins utilisées, sans greffe, comme la DSO (*Descemet Stripping*

Only). Cette technique consiste à retirer la membrane de Descemet sur ses 5 mm centraux à un stade de *cornea guttata*, et d'attendre la migration des cellules endothéliales périphériques.

Quoi de neuf dans le kératocône ?

Une étude récente compare les caractéristiques morpho-volumétriques, par modélisation tridimensionnelle (3D), de cornées atteintes de kératocône chez des patients porteurs ou pas d'une trisomie 21 [8]. Cette étude rapporte un bombement de l'apex cornéen antérieur plus important mais un bombement de l'apex cornéen postérieur moindre en cas de trisomie 21. Ce qui soutient la diversité de phénotypes cornéens dans le kératocône et de probables différences physiopathologiques.

Des publications rapportent également, à visée exploratoire physiopathologique, des résultats des structures du pôle postérieur (lamina cribrosa, RNFL, perfusion vasculaire maculaire, péripapillaire et choroïdienne) [9], et des études du microbiote de la surface oculaire [10] dans le kératocône. Ces résultats préliminaires, retrouvent des disparités avec la normalité, mais restent difficiles à interpréter à l'heure actuelle et possiblement artéfactuelles en raison de variations importantes.

Ne disposant pas de mesures directes *in vivo* de la biomécanique cornéenne, l'efficacité du cross-linking cornéen s'évalue indirectement sur la stabilité du kératocône dans le temps : maintien de l'acuité visuelle et stabilité des paramètres topo/tomographiques. Des études sur le long terme à plus de 10 ans confirment une stabilité dans plus de 90 % des cas [11, 12]. Le taux de progression chez les enfants peut aller jusqu'à 24 % [13] en raison du *turn-over* du collagène stromal cornéen estimé entre 3 et 7 ans.

Les perspectives dans la régénération tissulaire dans le kératocône [14, 15]

L'Année ophtalmologique

reposent sur plusieurs stratégies visant à promouvoir la régénération du stroma cornéen ou à augmenter l'épaisseur du stroma cornéen, y compris les thérapies cellulaires, les alternatives biosynthétiques pour induire la régénération de la cornée, l'implantation intrastromale peu invasive et les tissus issus de la bio-ingénierie pour l'implantation. La thérapie cellulaire fait état de l'utilisation de kératocytes, de progéniteurs kératocytaires, mais également de cellules souches mésenchymateuses, d'origine cornéenne stromale, adipeuse, ou embryonnaire. La thérapie tissulaire repose sur l'utilisation de stroma cornéen (lenticules ou anneaux allogéniques cornéens CAIRS), de matrices collagéniques biosynthétiques, obtenues par bio-ingénierie ou par impression 3D, voire de matrices hétérologues porcines, avec des résultats récemment rapportés à 2 ans qui font état d'une certaine stabilité et tolérance chez l'homme [16].

Ces approches, expérimentales à ce stade, font naître des espoirs pour la thérapie à venir du kératocône. Parmi les approches actuelles, l'utilisation

de lamelles cornéennes allogéniques (lenticules SMILE ou greffons) au sein de poches stromales permettent d'épaisir une cornée fine mais nécessite une réhabilitation à visée fonctionnelle par lentilles de contact ou laser photoablatif guidé par la topographie. Des anneaux cornéens allogéniques (CAIRS pour *Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments*), préparés par trépanation, ou par laser femtoseconde, déshydratés pour faciliter leur manipulation et insertion au sein d'un tunnel cornéen sont, en comparaison aux anneaux en polymères PMMA, biocompatibles, à moindre risque de halos, personnalisables en épaisseur, longueur et diamètre [17] (**fig. 1**).

Quoi de neuf dans la régénération cornéenne ?

Les cicatrices cornéennes, d'origines traumatique, infectieuse ou inflammatoire, sont des causes fréquentes de déficience ou de cécité visuelle cornéenne. Leur prise en charge repose essentiellement sur des photoablations thérapeu-

tiques laser ou sur des reconstructions par greffes de cornée.

Les avancées en biologie cellulaire ouvrent la voie à des approches thérapeutiques innovantes, notamment par des cellules souches du stroma cornéen [18] ou mésenchymateuses [19]. Elles ont une action directe en application sur la surface oculaire ou indirecte paracrine, notamment par l'intermédiaire de microvésicules, riches en protéines et microRNAs, avec *in fine* une action anti-fibrotique, anti-inflammatoire et anti-angiogénique. Il en résulte une amélioration de la transparence cornéenne, dans des modèles expérimentaux animaux.

Des applications en pratique humaine sont en cours et encourageantes. La translation des innovations du laboratoire à la clinique [20] est particulièrement efficace dans ce modèle cornéen de cicatrisation qui s'y prête tout particulièrement, en raison de l'accessibilité directe des cornées et de la transparence des milieux qui facilitent l'évaluation des résultats.

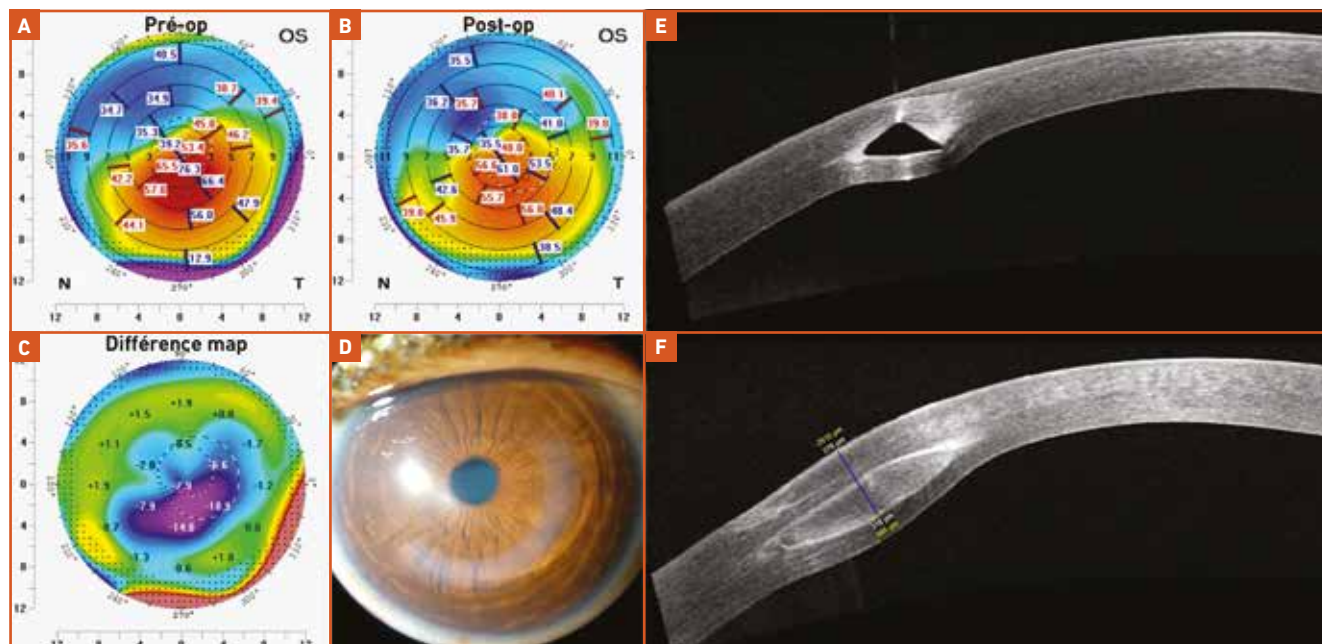


Fig. 1 : Anneaux cornéens allogéniques (CAIRS). **A :** Préopératoire. **B :** Postopératoire. **C :** Carte différentielle avec aplatissement cornéen. **D :** Photographie lampe à fente. **E :** Anneaux "classiques" synthétiques en PMMA (section OCT). **F :** CAIRS en section OCT.

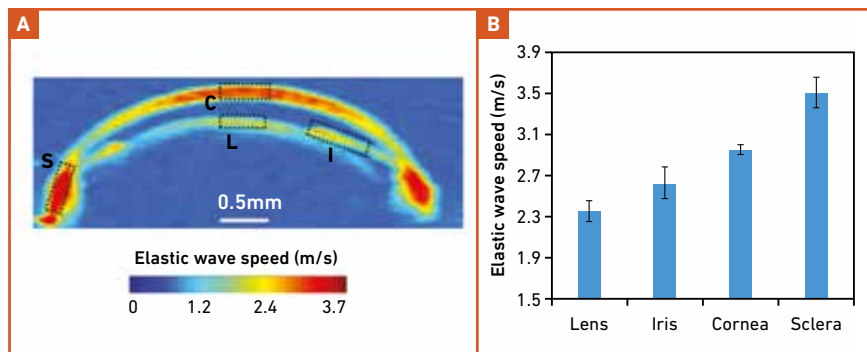


Fig. 2 : Quantification de la vitesse des ondes élastiques dans différents composants oculaires. (A) Carte de la vitesse des ondes dans une coupe transversale du segment antérieur. Les régions d'intérêt pour l'estimation quantitative des vitesses d'onde dans chaque composant oculaire sont indiquées par les régions rectangulaires en pointillés : C : cornée, I : iris, L : Lens (Cristallin), S : sclère. (B) Comparaison des vitesses d'onde des composants oculaires dans le segment antérieur [21].

■ En bref...

1. Membranes amniotiques issues du cordon ombilical

Une nouvelle membrane amniotique de paroi de cordon ombilical lyophilisée et stérile (SclerFIX™, fabricant TBF, distributeur Horus Pharma) est disponible. D'une épaisseur d'environ 1 à 2 mm, elle est plutôt destinée aux reconstructions plus profondes conjonctivo-sclérales : exérèse de lésions tumorales, ulcérations, chirurgie de glaucome (nécrose de volet scléral, fuite tardive post trabéculéctomie). Sa place par rapport aux membranes amniotiques "classiques" reste à préciser au travers de retours d'expérience.

2. Biomécanique oculaire

L'élastographie par cohérence optique réverbérante (RevOCE) [21] combine un système de force de radiation acoustique (ARF) multifocal, qui a été mis en œuvre en utilisant un réseau de lentilles acoustiques et un transducteur à ultrasons comme source d'excitation pour induire un champ d'ondes de cisaillement réverbérant dans le globe oculaire. Le champ d'ondes de cisaillement réverbérant induit est ensuite imagé par une tomographie par cohérence optique (PhS-OCT) pour obtenir une carte volumétrique de la vitesse des ondes pour quantifier les propriétés biomécaniques de plusieurs



Fig. 3 : Kératopathie microkystique secondaire à l'immunothérapie anti-cancéreuse Trastuzumab : Ac conjugué ciblant le récepteur HER2 (Human EGFR-2). Formation dans l'épithélium de microkystes composés de matériel cellulaire nécrotique.

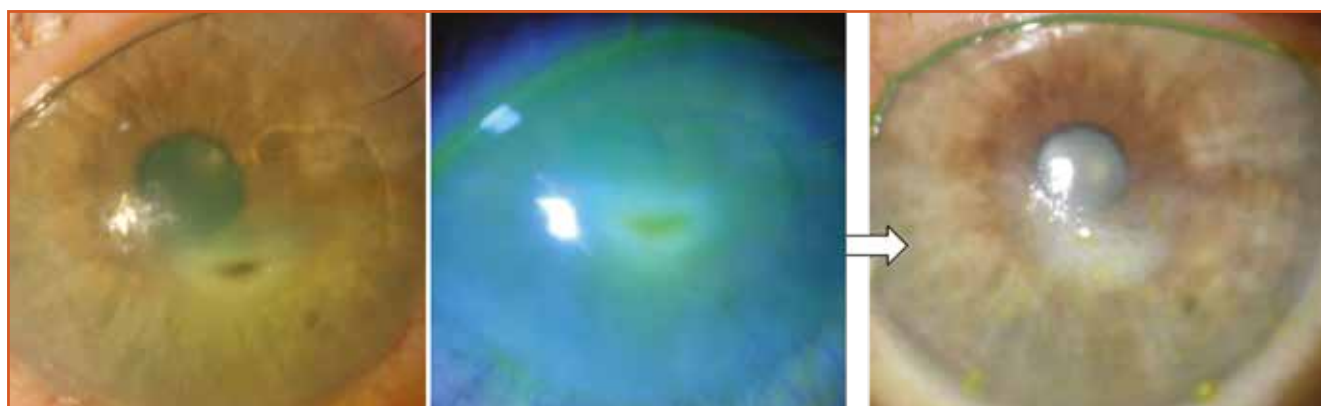


Fig. 4 : Kératolyse aseptique sous immunothérapie anti-cancéreuse Nivolumab : Ac monoclonal qui se fixe au récepteur PD1 (programmed cell death 1), avec un risque de perforation cornéenne.

I L'Année ophtalmologique

composants oculaires simultanément (**fig. 2**). Il s'agit d'une technique non contact. Les résultats préliminaires chez la souris rapportent une compréhension complète du comportement mécanique de plusieurs structures de l'œil, ce qui pourrait permettre d'améliorer le diagnostic et le traitement de plusieurs maladies oculaires (kératocône pour la cornée, accommodation cristallinienne, myopie, glaucome pour la sclère...).

3. Atteintes cornéennes des nouveaux traitements du cancer

L'essor de nouvelles thérapies anticancéreuses s'accompagnent de nouveaux effets secondaires cornéens à connaître. Il s'agit essentiellement d'immunothérapies (inhibiteurs de checkpoint immunitaire, Ac monoclonaux ciblant la tumeur), et d'inhibiteurs du récepteur de l'EGF, le facteur de croissance épidermique, important dans la survie et l'homéostasie des cellules épithéliales de la surface oculaire. La plupart des effets secondaires sont des sécheresses oculaires, des microkystes épithéliaux (**fig. 3**), des kératites immunitaires et des perforations (**fig. 4**).

BIBLIOGRAPHIE

1. WEISS JS, RAPUANO CJ, SEITZ B *et al.* IC3D Classification of Corneal Dystrophies-Edition 3. *Cornea*, 2024;43:466-527.
2. Aurion Biotech receives approval from Japan's PMDA for new drug application. News release. Aurion Biotech. March 23, 2023. Accessed April 25, 2023. <https://aurionbiotech.com/aurion-biotech-receives-approval-from-japans-pmda-for-new-drug-application/>
3. LITTLEFIELD C, BERENSHTEYN F, YASIN J. AURN001, a cell therapy with immunomodulatory properties required for long-term maintenance of the immunological homeostasis of the eye. Presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting. April 23-27, 2023; New Orleans, LA. Abstract #779 – C0380.
4. MÉTHOT S, PROULX S, BRUNETTE I *et al.* Rescuing cellular function in Fuchs endothelial corneal dystrophy by healthy exogenous mitochondrial internalization. *Sci Rep*, 2023;13:3380.
5. PEH GSL, BANDEIRA F, NEO D *et al.* Effects of Rho-Associated Kinase (Rock) Inhibitors (Alternative to Y-27632) on Primary Human Corneal Endothelial Cells. *Cells*, 2023;12:1307.
6. SINGH NK, SAHU SK. Rho-kinase inhibitors: Role in corneal endothelial disorders. *Semin Ophthalmol*, 2023;38:9-14.
7. PAGANO L, LEE JW, POSARELLI M *et al.* ROCK Inhibitors in Corneal Diseases and Glaucoma-A Comprehensive Review of These Emerging Drugs. *J Clin Med*, 2023;12:6736.
8. TOPRAK I, CAVAS F, VELÁZQUEZ JS *et al.* A three-dimensional morpho-volume-teric similarity study of Down syndrome keratopathy vs keratoconus. *Eye Vis (Lond)*, 2023;10:4.
9. PIERRO L, BIANCO L, BERTUZZI F *et al.* New Findings in Early-Stage Keratoconus: Lamina Cribrosa Curvature, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, and Vascular Perfusion. *Am J Ophthalmol*, 2023;246:122-129.
10. ROCHA-DE-LOSSADA C, MAZZOTTA C, GABRIELLI F *et al.* Ocular Surface Microbiota in Naive Keratoconus: A Multicenter Validation Study. *J Clin Med*, 2023;12:6354.
11. RAISKUP F, HERBER R, LENK J *et al.* Corneal Crosslinking With Riboflavin and UVA Light in Progressive Keratoconus: Fifteen-Year Results. *Am J Ophthalmol*, 2023;250:95-102.
12. BORDAIS J, CASSAGNE M, TOUBOUL D *et al.* Conventional epithelial-off corneal cross-linking in patients with progressive keratoconus: 10-year outcomes. *Cornea*, 2024 (in print).
13. VINCIGUERRA R, BORDIGNON N, FERRARO V *et al.* Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Pediatric Patients: Up to 14 Years of Follow-up. *Am J Ophthalmol*, 2023;255:170-177.
14. AHADI M, RAMIN S, ABBASI A *et al.* Mini review: human clinical studies of stem cell therapy in keratoconus. *BMC Ophthalmol*, 2024;24:35.
15. DOU S, LIU X, SHI W *et al.* New dawn for keratoconus treatment: potential strategies for corneal stromal regeneration. *Stem Cell Res Ther*, 2023;14:317.
16. RAFAT M, JABBARVAND M, SHARMA N *et al.* Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts. *Nat Biotechnol*, 2023;41:70-81.
17. BTEICH Y, ASSAF JF, MRAD AA *et al.* Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) for Corneal Ectasia: A Comprehensive Segmental Tomography Evaluation. *J Refract Surg*, 2023;39:767-776.
18. YAM GH, YANG T, GEARY ML *et al.* Human corneal stromal stem cells express anti-fibrotic microRNA-29a and 381-5p - A robust cell selection tool for stem cell therapy of corneal scarring. *J Adv Res*, 2023;45:141-155.
19. ONG HS, RIAU AK, YAM GH *et al.* Mesenchymal Stem Cell Exosomes as Immunomodulatory Therapy for Corneal Scarring. *Int J Mol Sci*, 2023;24:7456.
20. YANG GN, ROBERTS PK, GARDNER-RUSSELL J *et al.* From bench to clinic: Emerging therapies for corneal scarring. *Pharmacol Ther*, 2023;242:108349.
21. MEKONNENT, ZEVALLOS-DELGADO C, SINGH M *et al.* Multifocal acoustic radiation force-based reverberant optical coherence elastography for evaluation of ocular globe biomechanical properties. *J Biomed Opt*, 2023;28:095001.

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