



UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE COMPARATIVE DE L'ANATOMIE DES PLAIES DE GREFFE DE CORNÉE  
PAR TOMOGRAPHIE DE COHÉRENCE OPTIQUE (OCT)

LUIS ALVAREZ FERRÉ  
DÉPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE  
FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES ET  
POSTDOCTORALES EN VUE DE L'OBTENTION  
DU GRADE DE PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D.)  
(SCIENCES BIOMÉDICALES)

MAI 2009

© Luis Alvarez Ferré, 2009.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES ET POSTDOCTORALES

Cette thèse intitulée:

ÉTUDE COMPARATIVE DE L'ANATOMIE DES PLAIES DE GREFFE DE CORNÉE  
PAR TOMOGRAPHIE DE COHÉRENCE OPTIQUE (OCT)

présentée par: ALVAREZ FERRÉ, Luis

en vue de l'obtention du diplôme de: Philosophiae Doctor  
a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de:

M. HARASAYMOWYCZ Paul ; MD.FRSC ; président-rapporteur

Mme. BRUNETTE Isabelle; M.D. FRSC, membre et directeur de recherche

Mme. BOISJOLY Hélène; M.D., MPH; membre et co-directeur de recherche

Mme. CHERIET Farida; Ing., PhD, membre

Mme. LAUGHREA, Patricia; M.D., examinateur externe

« La science restera toujours la satisfaction du plus haut désir de notre nature, la curiosité ; elle fournira à l'homme le seul moyen qu'il ait pour améliorer son sort »

**Ernest Renan**



## REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma reconnaissance à ceux et celles qui m'ont aidé à l'entreprendre et à le mener à terme.

Je souhaite remercier en premier lieu ma directrice de thèse, le Docteur Isabelle Brunette, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je tiens à vous exprimer, Dr. Brunette, toute ma reconnaissance pour ces quatre années de thèse que j'ai passées à vos côtés. Au cours de ces années, votre grande disponibilité, votre rigueur scientifique et votre enthousiasme m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions. La confiance que vous m'avez accordée ainsi que nos nombreuses discussions ont suscité mon intérêt pour la recherche clinique en ophtalmologie.

Mes remerciements vont également à ma co-directrice de recherche, le Docteur Hélène Boisjoly. Sa compétence, sa disponibilité et sa gentillesse ont fait de mes études de doctorat une expérience unique. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères ainsi que la marque de mon profond respect.

Je tiens à remercier Jean-François Laliberté et Denis Sherknies, spécialistes en analyses d'image. Leur capacité et leur patience m'ont largement aidé à surmonter bien des problèmes, ce qui m'a permis de mener à bien cette étude. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Un grand merci tout spécial à tous mes camarades du laboratoire, tout particulièrement à Ossama Nada, Alvine Fanci, Thouria Bensaoula, Carolyne Dion, Marie-Éve Choronzey, Santiago Constantino et Solmaz Moghadaszadeh. Votre soutien, les multiples services rendus et les précieux conseils que vous m'avez prodigués ont été une aide bien appréciée.

Je voudrais aussi remercier les membres du Centre de Recherche en Ophtalmologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Le dynamisme, la sympathie et l'inestimable collaboration de chacun m'ont soutenu dans ce projet.

Ensuite, je remercie tous les membres de mon jury de thèse de me faire l'honneur d'assister à ma soutenance.

Je tiens à remercier le Fonds de recherche en ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM), le Réseau Vision du FRSQ, ainsi que ma directrice de recherche pour leur soutien financier. Cette aide financière précieuse a été essentielle pour la réalisation de cette thèse et m'a également permis de participer à des congrès d'envergure internationale.

Je remercie infiniment à ma belle Pascale. Merci de m'avoir tenu la main jusqu'aux dernières lignes de ce mémoire. En plus de me supporter dans des conditions «normales», ce qui n'est déjà pas une mince affaire je le conçois, elle a dû subir ma mauvaise humeur et ma nervosité en fin de thèse et se mettre en retrait. Et pourtant, quelle présence indispensable. Merci d'être là tous les jours.

Un gros merci à ma sœur. Merci Nani d'avoir été présente pour éloigner les doutes, soigner les blessures et partager les joies.

À mes parents, je dédie la joie d'avoir achevé ce travail. Même s'ils n'appartiennent plus à ce monde, je sens leur présence, leur soutien et leur amour, à chaque minute de ma vie.

## RÉSUMÉ

Cette thèse porte sur l'étude de l'anatomie de la cornée après 3 techniques de greffe soient, la greffe totale traditionnelle (GTT) et des techniques de greffe lamellaire postérieure (GLP) telles que la greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK) et la greffe endothélium/membrane de Descemet (EDMG) pour le traitement des maladies de l'endothélium, telles que la dystrophie de Fuchs et de la kératopathie de l'aphaque et du pseudophaque. Dans ce contexte, cette thèse contribue également à démontrer l'utilité de la tomographie de cohérence optique (OCT) pour l'étude de l'anatomie des plaies chirurgicales la cornée post transplantation.

Au cours de ce travail nous avons étudié l'anatomie de la DLEK, avant et 1, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie. Nous avons utilisé le Stratus OCT (Version 3, Carl Zeiss, Meditec Inc.) pour documenter l'anatomie de la plaie. L'acquisition et la manipulation des images du Stratus OCT, instrument qui à été conçu originalement pour l'étude de la rétine et du nerf optique, ont été adaptées pour l'analyse du segment antérieur de l'œil. Des images cornéennes centrales verticales et horizontales, ainsi que 4 mesures radiaires perpendiculaires à la plaie à 12, 3, 6 et 9 heures ont été obtenues. Les paramètres suivants ont été étudiés: (1) Les espaces (gap) entre les rebords du disque donneur et ceux du receveur, (2) les dénivelés de surface postérieure (step) entre le les rebords du disque donneur et ceux du receveur, (3) la compression tissulaire, (4) le décollement du greffon, 6) les élévations de la surface antérieure de la cornée et 7) la pachymétrie centrale de la cornée. Les mesures d'épaisseur totale de la cornée ont été comparées et corrélées avec celles obtenues avec un pachymètre à ultra-sons. Des mesures d'acuité visuelle, de réfraction manifeste et de topographie ont aussi été acquises afin d'évaluer les résultats fonctionnels. Enfin, nous avons comparé les données de DLEK à celles obtenues de l'EDMG et de la GTT, afin de caractériser les plaies et de cerner les avantages et inconvénients relatifs à chaque technique chirurgicale. Nos

résultats anatomiques ont montré des différences importantes entre les trois techniques chirurgicales. Certains des paramètres étudiés, comme le sep et le gap, ont été plus prononcés dans la GTT que dans la DLEK et complètement absents dans l'EDMG. D'autres, comme la compression tissulaire et le décollement du greffon n'ont été observés que dans la DLEK. Ceci laisse entrevoir que la distorsion de la plaie varie proportionnellement à la profondeur de la découpe stromale du receveur, à partir de la face postérieure de la cornée. Moins la découpe s'avance vers la face antérieure (comme dans l'EDMG), moins elle affecte l'intégrité anatomique de la cornée, le pire cas étant la découpe totale comme dans la GTT. Cependant, tous les paramètres d'apposition postérieure sous-optimale et d'élévation de la surface antérieure (ce dernier observé uniquement dans la GTT) finissent par diminuer avec le temps, évoluant à des degrés variables vers un profil topographique plus semblable à celui d'une cornée normale. Ce processus paraît plus long et plus incomplet dans les cas de GTT à cause du type de plaie, de la présence de sutures et de la durée de la cicatrisation. Les valeurs moyennes d'épaisseur centrale se sont normalisées après la chirurgie. De plus, ces valeurs moyennes obtenues par OCT étaient fortement corrélées à celles obtenues par la pachymétrie à ultra-sons et nous n'avons remarqué aucune différence significative entre les valeurs moyennes des deux techniques de mesure. L'OCT s'est avéré un outil utile pour l'étude de l'anatomie microscopique des plaies chirurgicales. Les résultats d'acuité visuelle, de réfraction et de topographie des techniques de GLP ont montré qu'il existe une récupération visuelle rapide et sans changements significatifs de l'astigmatisme, contrairement à la GTT avec et sans suture. La GLP a permis une meilleure conservation de la morphologie de la cornée, et par conséquent des meilleurs résultats fonctionnels que la greffe de pleine épaisseur. Ceci nous permet d'avancer que la GLP pourrait être la technique chirurgicale à adopter comme traitement pour les maladies de l'endothélium cornéen.

**Mots clés :** Cornée, dystrophie de Fuchs, greffe endothéliale, greffe totale traditionnelle, tomographie de cohérence optique.

## ABSTRACT

This thesis aims to study the anatomy of the corneal wound following 3 techniques of corneal graft: traditional penetrating keratoplasty (PK) and two techniques of posterior lamellar keratoplasty (PLK) which are deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK) and Endothelial-Descemet's Membrane Graft (EDMG) for the treatment of the endothelial corneal diseases, such as Fuch's dystrophy and aphakic and pseudopakic bullous keratopathy. In this context, this thesis also contributes to show the utility of the time domain optical coherence tomography (TD-OCT) for studying the anatomy of surgical wounds after corneal transplantation.

In this work we studied the anatomy of DLEK, before and 1,6,12 and 24 months after surgery. We used the Stratus OCT. (Version 3, Carl Zeiss, Meditec Inc.) to document the anatomy of the wound. The acquisition and the handling of the images of the Stratus OCT, an instrument originally designed for the study of the retina and the optic nerve, were adapted to analyse the anterior segment of the eye. Vertical and horizontal central images of the cornea, in addition to 4 radial measurements perpendicular to the wound at 12, 3, 6 and 9 hours were obtained. The following parameters were studied: (1) the gap between the edges of the donor disc and those of the recipient, (2) posterior surface mismatch (step) between the edges of the disc donor and those of the recipient, (3) tissue compression, (4) graft detachment, (5) elevations of the anterior corneal surface and (6) the central pachymetry of the cornea. Measurements of the total thickness were compared and correlated with those obtained with an ultrasound pachymeter. Measurements of visual acuity, manifest refraction and topography were also acquired in order to evaluate the functional results. Lastly, we compared the data of DLEK with those obtained from the EDMG and the PK, in order to characterize the wounds and to highlight the advantages and disadvantages relative to each surgical technique. Our anatomical results showed important differences between the three surgical techniques. Some of the studied parameters, like the step and the gap, were more

pronounced in PK than in DLEK and completely absent in the EDMG group. Others, like tissue compression and graft detachment were observed only in the DLEK group. This let us predict that the distortion of the wound varies proportionally with the depth of recipient posterior stromal dissection. The less dissection towards the anterior surface (as in EDMG), the less it affects the anatomical integrity of the cornea, the worst case being full thickness trephination as in PK. However, all the parameters of sub-optimal posterior surface apposition and anterior surface elevation (this last only observed in PK) ended up decreasing with time, evolving with variable degrees to a topographic profile more similar to that of a normal cornea. This process appears longer and more incomplete in the cases of PK because of the type of wound, the presence of sutures and the longer healing period. The mean values of central thickness were normal after surgery. Moreover, these mean values obtained by OCT. were strongly correlated with those obtained by ultrasound pachymetry and we did not notice any significant difference between the mean values of the two measurement techniques. OCT proved to be a useful tool for the study of the microscopic anatomy of the corneal surgical wounds. The results of vision, refraction and topography of the techniques of posterior lamellar grafts showed that there was a fast visual recovery and without significant changes in astigmatism, contrary to PK with and without sutures. Posterior lamellar grafts allowed a better conservation of the morphology of the cornea, and consequently better functional results than PK. This enabled us to conclude that posterior lamellar corneal grafts could be the surgical technique of choice for the treatment of corneal endothelial diseases.

**Key words:** Cornea, Fuch's dystrophy, endothelial grafts, penetrating keratoplasty, optical coherence tomography.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>V</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IX</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABÉVIATIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>CHAPITRE 1 INTRODUCTION ET BUT DE L'ETUDE .....</b>	<b>21</b>
<b>CHAPITRE 2 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>24</b>
2.1 LA CORNEE .....	25
2.1.1 <i>Anatomie macroscopique.....</i>	25
2.1.2 <i>Anatomie microscopique.....</i>	28
2.1.2.1 Le film lacrymal.....	30
2.1.2.2 L'épithélium .....	31
2.1.2.3 La membrane de Bowman .....	34
2.1.2.4 Le stroma .....	35
2.1.2.5 La membrane de Descemet.....	40
2.1.2.6 L'endothélium.....	40
2.2 OPTIQUE PHYSIOLOGIQUE .....	42
2.2.1 <i>Transparence de la cornée.....</i>	42
2.2.2 <i>La puissance réfractive de la cornée .....</i>	48
2.2.3 <i>L'astigmatisme.....</i>	50
2.2.3.1 L'astigmatisme cornéen .....	51
2.2.3.2 Importance de l'étude de l'astigmatisme cornéen postopératoire.....	50
2.2.3.3 Classification de l'astigmatisme .....	51
2.2.3.3.1 Astigmatisme régulier.....	51
2.2.3.3.2 Astigmatisme irrégulier .....	54
2.2.4 <i>Les zones optiques.....</i>	55





2.4.2	<i>La greffe lamellaire postérieure</i> .....	120
2.4.2.1	Définition.....	120
2.4.2.2	Historique.....	120
2.4.2.3	Avantages.....	125
2.4.2.4	Indications.....	126
2.4.2.5	Techniques de greffe lamellaire postérieure utilisées dans ce projet.....	126
2.4.2.5.1	Greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK).....	126
2.4.2.5.1.1	Technique chirurgicale.....	126
2.4.2.5.1.2	<i>Avantages et inconvénients</i> .....	131
2.4.2.5.1.2.1	Les complications liées à la dissection manuelle du donneur et du receveur.....	130
2.4.2.5.1.2.2	La conversion de DLEK à GTT.....	132
2.4.2.5.1.2.3	Le décollement et la dislocation du greffon.....	133
2.4.2.5.1.2.4	L'échec primaire du greffon.....	136
2.4.2.5.1.2.5	Le rejet du greffon.....	136
2.4.2.5.1.2.6	L'hypertension intraoculaire.....	138
2.4.2.5.1.2.7	Les complications infectieuses.....	139
2.4.2.5.2	Greffe endothéliale/membrane de Descemet (EDMG).....	140
2.4.2.5.2.1	Technique chirurgicale.....	140
2.4.2.5.2.2	Avantages & inconvénients:.....	141
2.5	LA CICATRISATION DE LA CORNEE.....	142
2.5.1	<i>Étapes de guérison des plaies transfixiantes</i> .....	142
2.5.1.1	Phase immédiate.....	142
2.5.1.1.1	Facteurs mécaniques.....	142
2.5.1.2	L'apparition du bouchon de fibrine.....	143
2.5.1.3	L'œdème du stroma.....	143
2.5.1.4	Phase leucocytaire.....	143
2.5.1.5	Phase épithéliale.....	144
2.5.1.5.1	Migration cellulaire.....	144
2.5.1.5.1.1	Phase latente.....	144
2.5.1.5.1.2	Phase linéaire migratoire.....	146
2.5.1.5.2	Prolifération cellulaire.....	148
2.5.1.5.3	Adhésion cellulaire.....	148
2.5.1.6	Phase d'activation des kératocytes.....	150
2.5.1.7	Phase endothéliale.....	151
2.5.1.8	Phase tardive.....	152
2.5.2	<i>Modulation de la guérison des plaies</i> .....	153
2.5.2.1	Facteurs qui ont une influence sur la guérison épithéliale.....	153
2.5.2.2	Interaction entre l'épithélium et les kératocytes.....	155
2.5.2.3	Remodelage du stroma.....	156
2.5.2.4	Régulation neuronale.....	157

2.5.2.5	Participation des larmes dans le processus de cicatrisation des plaies.....	158
2.5.2.6	Participation de l'humeur aqueuse dans le processus de cicatrisation des plaies.....	159
2.5.2.7	Facteurs qui ont une influence sur la migration des cellules endothéliales.....	159
2.6	IMAGERIE DE LA CORNEE PAR TOMOGRAPHIE DE COHERENCE OPTIQUE.....	161
2.6.1	<i>Principes de fonctionnement</i> .....	161
2.6.2	<i>Prise des mesures</i> .....	164
2.6.3	<i>Construction des images</i> .....	165
2.6.4	<i>Résolution des images</i> .....	169
2.6.5	<i>Traitement d'images par ordinateur</i> .....	169
2.6.6	<i>Interprétation des images d'OCT du segment antérieur de l'œil</i> .....	171
2.6.7	<i>Utilité de l'OCT comme technique d'imagerie pour l'étude de la cornée</i> .....	172
2.6.8	<i>Stratus OCT</i> .....	174
	 <b>CHAPITRE 3 PLANIFICATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>177</b>
3.1	BUT DE L'ETUDE.....	177
3.2	HYPOTHESES DERIVEES.....	177
3.3	DEVIS.....	180
3.4	VALIDITE SCIENTIFIQUE.....	180
	 <b>CHAPITRE 4 MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>182</b>
4.1	POPULATION A L'ETUDE.....	182
4.2	TECHNIQUES CHIRURGICALES UTILISEES.....	185
4.3	TECHNIQUES D'EVALUATION ET PARAMETRES ETUDIES.....	185
4.3.1	<i>Tomographie de cohérence optique</i> .....	186
4.3.2	<i>Pachymétrie à ultrasons</i> .....	194
4.3.3	<i>La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA)</i> .....	196
4.3.4	<i>Réfraction manifeste</i> .....	199
4.3.5	<i>Topographie de la cornée</i> .....	201
4.4	CALENDRIER DE MESURES.....	204

4.5 ANALYSES STATISTIQUES .....	204
<b>CHAPITRE 5 RESULTATS.....</b>	<b>205</b>
5.1 ANATOMIE DE LA PLAIE DE CORNEE APRES 2 TECHNIQUES DE GREFFE ENDOTHELIALE AVEC L'OCT 12 MOIS APRES LA CHIRURGIE.....	205
<i>ARTICLE 1</i>	
<i>Optical coherence tomography anatomy of the corneal endothelial transplantation wound.....</i>	<i>206</i>
5.2 ADDENDUM: RESULTATS COMPLEMENTAIRES CONCERNANT LA PLAIE DE DLEK 24 MOIS APRES LA CHIRURGIE.....	228
5.3 .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>CHAPITRE 6 DISCUSSION.....</b>	<b>247</b>
6.1 FACTEURS AYANT PU INFLUENCER LA VALIDITE SCIENTIFIQUE DE CETTE ETUDE .....	247
6.2 UTILITE DE L'OCT COMME TECHNIQUE D'IMAGERIE POUR L'ETUDE DE LA CORNEE .....	249
6.3 ÉTUDE DE L'ÉPAISSEUR CORNEENNE AVEC OCT .....	250
6.4 CORRELATIONS DE LA PACHYMETRIE OCT vs. US .....	253
6.5 ÉTUDE DE L'ANATOMIE DES PLAIES DE GREFFE DE PLEINE ÉPAISSEUR ET LAMELLAIRES POSTÉRIEURES .....	254
6.6 GAP, STEP POSTÉRIEUR ET COMPRESSION TISSULAIRE.....	255
6.7 ÉLEVATIONS DE LA SURFACE ANTERIEURE DE LA CORNEE .....	260
6.8 LE DECOLLEMENT DU GREFFON .....	261
6.9 MEILLEURE ACUITE VISUELLE CORRIGÉE ET ASTIGMATISME .....	262
<b>CHAPITRE 7 CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>268</b>

<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>274</b>
<b>ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE CALIBRATION DE L'OCT POUR L'ETUDE DE LA CORNEE.....</b>	<b>317</b>
<b>ANNEXE 2 : PROTOCOLE D'UTILISATION DE L'OCT POUR L'ETUDE DE LA CORNEE.....</b>	<b>323</b>
<b>ANNEXE 3 : UTILISATION DU STRATUS OCT (VERSION 3) POUR L'ETUDE DE L'ANATOMIE DE LA CORNEE AVANT ET APRES DLEK : SUIVIE EVOLUTIF CHEZ UN PATIENT AVEC DIAGNOSTIQUE DE DYSTROPHIE DE FUCHS .....</b>	<b>336</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1: Ultrastructure de la membrane de Descemet dans la Dystrophie de Fuchs.....	72
Tableau 4.2: Répartition des patients des patients dans chacun des groupes étudiés.....	184
Table 5.2 . OCT vs US pachymetry in DLEK eyes.....	216
Tableau 5.3: Caractéristiques générales des sujets et les mesures obtenues pour les paramètres étudiés chez les patients constituant le groupe GTT.....	238

## LISTE DES FIGURES

- Figure 2.1: Schéma montrant les rapports de la cornée (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).....26
- Figure 2.2: Anatomie microscopique de la cornée: La cornée humaine est divisée en cinq couches distinctes: l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).....28
- Figure 2.3: Structure du film lacrymal pré-cornéen (Modifié de F.J. Holly et M.A. Lemp, 1977 (40)).....30
- Figure 2.4: Architecture du stroma cornéen: Le stroma est composé d'environ 300 lamelles d'environ 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (1), constituées majoritairement de faisceaux de fibrilles de collagène type I ayant un diamètre très uniforme d'environ 35 nm (3). Les cellules du stroma, les kératocytes (2), se situent entre les lamelles, parallèlement aux amas de fibrilles de collagène (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).....37
- Figure 2.5: Aspect de kératocytes en microscopie électronique à balayage après digestion du collagène (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>)..... 38
- Figure 2.6: Cellules de l'endothélium cornéen: La face postérieure de la cornée, qui est en contact avec l'humeur aqueuse, est constituée de l'endothélium. Il s'agit d'une monocouche de cellules aplaties et hexagonales permettant de préserver une hydratation constante de la cornée (Tiré de <http://www.djo.harvard.edu>).....41
- Figure 2.7: Facteurs impliqués dans le contrôle de l'hydratation du stroma cornéen: La pression intraoculaire et la pression d'imbibition du stroma favorisent l'accumulation d'eau dans le stroma. Le transport des ions à travers de membrane cornéenne réduit la pression osmotique du stroma, tels que les propriétés de membrane semi-perméable de l'épithélium et de l'endothélium équilibrent les forces favorisant l'œdème (Modifié de Klyce SD, Beuerman RW, 1998 (94)).....45
- Figure 2.8: Pression du gonflement du stroma, hydratation et épaisseur de la cornée: Si la fonction de barrière de l'épithélium ou de l'endothélium est affectée, la charge mécanique diminuera de façon permanente, ce qui causera un

mouvement continu d'eau vers l'intérieur du stroma avec l'augmentation de l'épaisseur stromale et la diminution de la pression de gonflement (PS) (Modifié de Klyce SD, Beuerman RW, 1998 (94)).....47

- Figure 2.9: Schéma des zones optiques de la surface antérieure de la cornée: La cornée est divisée en quatre régions concentriques. Ces régions sont: a) La Zone Centrale, d'environ 4 mm de diamètre; b) la zone para-centrale, de 4 à 8 mm de diamètre; c) la zone périphérique, de 7 à 11 mm et; d) la zone limbique de 12 mm.....55
- Figure 2.10: Images de microscopie spéculaire et schémas représentant les 5 stades de la cornea guttata dans la dystrophie de Fuchs (X100). A et B, Stade 1: Des gouttes isolées, de taille inférieure à celle des cellules endothéliales sont observées dans ce stade. Les cellules voisines détiennent une morphologie normale. C et D, Stade 2: Les gouttes sont isolées et ont une taille proche de celle d'une cellule endothéliale. Les cellules voisines montrent une morphologie anormale. Celles-ci sont allongées et leur contour est estompé au contact avec les gouttes. E et F, Stade 3: Les gouttes commencent à confluer et ont une taille de 5 à 10 cellules endothéliales. Les cellules voisines sont anormales et celles plus distantes restent normales. G et H, Stade 4: Les gouttes sont confluentes et donnent une image multilobée. La morphologie des cellules endothéliales est anormale aussi à distance. I et J, Stade 5: Les cellules endothéliales ne sont pas visibles. Des zones noires, présentant contours claires plus brillantes que la surface cellulaire normale, sont observées (Tiré de Laing, 1981(132)).....65
- Figure 2.11: Classification histologique de Hogan: formes morphologiques de la membrane de Descemet dans la Dystrophie de Fuchs. **Forme 1:** L'image A montre un épaissement modéré de la membrane de Descemet (D) avec la présence de gouttes proéminentes (W) régulièrement espacées et atténuation de l'endothélium (E) au dessous de l'apex d'une goutte (X640). L'image B montre une goutte (W) enterré dans une fibrose (CT) sous endothéliale (X810). **Forme 2:** L'image C montre un épaissement de la membrane de Descemet (D) avec présence d'une goutte enfuie dans le tissu connective ( $W_1$ ) et d'une autre ( $W_2$ ) adjacente à l'endothélium (X810). **Forme 4:** L'image D montre la délamination de la membrane de Descemet en absence de gouttes (X480) (Tiré de Hogan, 1974 (110))...69
- Figure 2.12: Absence de membrane de Descemet postérieure (PNBZ) dans la Dystrophie de Fuchs (Tiré d Bourne, 1982 (3)).....70

- Figure 2.13: Microphotographie montrant une cellule de morphologie fibroblastique. Celle-ci montre un aspect fusiforme avec des prolongements dendritiques (Tiré de Polack, 1974 (146)).....73
- Figure 2.14: Manifestations cliniques de la kératopathie du pseudophaque: Présence d'œdème de la cornée dans un cas de kératopathie du pseudophaque....84
- Figure 2.15: Signes biomicroscopiques de la kératopathie du pseudophaque: A montre la présence d'un œdème épithélial associé à l'apparition d'îlots de « teinte négative » en appliquant la fluorescéine. Au fur et à mesure que l'œdème progresse apparaissent les bulles (B).....85
- Figure 2.16: Caractéristiques au niveau histologique de la kératopathie bulleuse: A montre la présence d'un stroma compacte dû à la perte des espaces interfibrillaires qui sont maintenant remplis de liquide (Hématoxyline 200 X). B illustre la présence d'une membrane basale intra-épithéliale (PAS 400 X). C montre la présence d'un pannus fibreux (Coloration tricromique de Masson 400 X) (Tiré de E. Francés Munoz et coll., 2005 (149)). ..... 87
- Figure 2.17: Greffe transfixiante traditionnelle chez un patient avec diagnostic de kératopathie bulleuse: Cette technique consiste à substituer la partie de la cornée pathologique d'un receveur par la cornée saine d'un donneur dans toute son épaisseur. Le greffon donneur est fixé au lit du receveur à l'aide de sutures.....91
- Figure 2.18: Trépanation de la cornée: A illustre la trépanation centrale de la cornée après l'injection de viscoélastique dans la chambre antérieure. Le reste des images montrent deux des modèles de trépan utilisés dans la GTT: B) Trépan de Hessburg-Barron et; C) trépan de Hanna (Modifié de Mabon M., Boisjoly H. Penetrating keratoplasty. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CM, ed. The cornea: Scientific foundation and clinical practice, 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2005: 1030).....98
- Figure 2.19: La protusion de la cornée sous l'effet de la pression exercée par le trépan (A). Cette protusion a par conséquent l'obtention d'un diamètre du lit receveur supérieur à celui diamètre du trépan utilisé (B) (Tiré de Borderie V, 2004 (316))..... 102
- Figure 2.20: Effets de l'ovalisation du lit receveur sur l'astigmatisme : Après suture, il se produit un aplatissement du greffon selon l'axe le plus long de l'orifice (Tiré de Borderie V, 2004 (316)).....105



- Figure 2.21: Augmentation de la courbure de l'arc cornéen par compression de l'incision par la suture (Tiré de Borderie V, 2004 (316)). ..... 110
- Figure 2.22: Diminution de courbure de l'arc cornéen par bâillement de l'incision (Tiré de Borderie V, 2004 (316))..... 111
- Figure 2.23: A montre la diminution de courbure de l'arc cornéen par surplomb de la berge cornéenne et B montre l'augmentation de courbure de l'arc cornéen par surplomb de la lèvre sclérale (Tiré de Borderie V, 2004 (316)). ... 112
- Figure 2.24: Ligne de Khodadoust dans un cas de rejet endothélial (Tiré de <http://www.atlasophthalmology.com>)..... 115
- Figure 2.25: Endophtalmie postopératoire 48 après GTT. On observe la présence d'hypopion totale (Tiré de [www.slackbooks.com/excerpts/67883/figure16\\_4.jpg](http://www.slackbooks.com/excerpts/67883/figure16_4.jpg))..... 118
- Figure 2.26: Schéma de la technique de la kératoplastie lamellaire postérieure: A: Utilisant l'effet optique d'une bulle d'air dans la chambre antérieure, la dissection de la cornée commence à environ 80% de leur épaisseur. B: La dissection est ensuite étendue à travers de la cornée. C: Un trépan intra stromale est inséré au niveau de l'espace déjà ouvert dans le stroma afin de couper un disque de tissu malade. D: Des ciseaux cornéens sont ensuite utilisés pour finir la découpe. E: Un disque de tissu sain est prélevé à partir de la cornée du donneur. F: Celui-ci est introduit dans la chambre antérieure par l'incision scléro- cornéenne avec l'utilisation d'une spatule. G: La spatule est retirée après avoir placé le tissu donneur. H: L'incision sclérale est suturée et la chambre antérieure est remplie d'air afin de pousser le donneur vers le receveur (Tiré de Melles, 2000 (15))..... 123
- Figure 2.27: Technique chirurgicale de la DLEK: A et B montrent le trépan intra-stromal de Terry (Bausch & Lomb, Rochester, NY) utilisé pour couper un disque du tissu malade. C illustre la spatule d'Ousley (Bausch & Lomb, Rochester, NY) utilisée pour introduire le disque donneur sain dans la chambre antérieure et le placer au niveau du lit du receveur (Tiré de Terry, 2001 (302))..... 128
- Figure 2.28: Greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK): A montre que dans cette technique aucune suture n'est utilisée pour fixer le disque donneur. B montre que seulement la plaie sclérale est fermée avec 9 points de suture de nylon 10/0..... 129

- Figure 2.29: Micro-décollement du greffon dans la GLP: A montre la présence de micro-décollement du greffon dans un cas de DLEK observé par biomicroscopie. B montre une image du même décollement obtenue avec l'utilisation de l'OCT.....134
- Figure 2.30: Schéma illustrant les processus de migration et adhésion des cellules épithéliales (Modifiée de Gipson, 1995 (327)).....147
- Figure 2.31: Schéma illustrant les processus d'adhésion des cellules épithéliales (Modifiée de Huttenlocher, 1995 (329))..... 150
- Figure 2.32: Principe de l'OCT, basée sur l'interférométrie à faible cohérence optique dans le domaine de Fourier : La transformée de Fourier du spectre d'interférence produit un profil axial de la structures de l'échantillon. (Modifié de [www.lesia.obspm.fr](http://www.lesia.obspm.fr)).....164
- Figure 2.33: Schéma des mesures axiales du segment antérieur de l'œil: Le graphique montre l'intensité de la lumière réfléchié par les différentes structures qui s'y trouvent en fonction du retard de l'écho. Ces échos proviennent des surfaces antérieures et postérieures de la cornée aussi bien que de la capsule antérieure du cristallin (Modifié de Puliafito., 2004 (386)). ... 166
- Figure 2.34: Schéma montrant le balaye transversal du faisceau lumineux: Les images OCT sont obtenues en balayant transversalement le faisceau lumineux et en effectuant de multiples mesures à différentes positions et suivant l'axe longitudinal de la lumière rétrodiffusée (Modifié de Puliafito, 2004 (386)).....167
- Figure 2.35: Schéma d'un système typique de tomographie de cohérence optique utilisé en ophtalmologie: L'OCT réalise des mesures axiales analogues à celles obtenues par échographie A. Ce type d'information, ainsi que les mesures de distance ou d'épaisseur tissulaire, sont déterminés en mesurant le signal à partir d'un détecteur sensible à la lumière, en le traitant électroniquement et, en le montrant par ordinateur (Modifié de Puliafito, 2004 (386)).....168
- Figure 2.36: Images OCT du segment antérieur de l'œil: Les images peuvent être affichées dans une échelle de gris ou représentées par des fausses couleurs. Les structures clairement identifiables incluent la cornée, le sclère, l'iris, et la capsule antérieure du cristallin. (Modifié de Puliafito, 2004 (386)).....172

Figure 2.37:	Stratus OCT (Tiré de <a href="http://www.zeiss.fr">http://www.zeiss.fr</a> ).....	175
Figure 2.38:	Image de trou maculaire obtenue avec Stratus OCT.....	176
Figure 4.1:	Schéma des mesures avec le Stratus OCT (Version 3).....	187
Figure 4.2:	Étude de l'anatomie des plaies de greffe avec l'OCT: A et B illustrent les mesures prises au niveau du gap: a) La hauteur du donneur; b) la largeur antérieure du gap; c) la hauteur du receveur; d) la largeur postérieure du gap et; e) la hauteur du step. Ces mesures ont été utilisées pour calculer les paramètres du gap: Le contour du gap = $(a + b + c)$ ; la profondeur du gap = $(a + c) / 2$ ; la largeur du gap = $(b + d) / 2$ et; la hauteur du step...190	190
Figure 4.3:	Schéma de calibrage de l'image OCT: À partir de l'analyse des déformations introduites par le système OCT3 à partir d'objets de calibrage de formes connues il a été possible de déterminer l'étirement horizontal et vertical nécessaire au ré-calibrage de l'image. Ces mêmes étirements ont été appliqués aux nouvelles images acquises afin de générer des images corrigées.....	192
Figure 4.4:	Le ré-calibrage a été validée en comparant les images obtenues par le Stratus OCT ré-calibrées avec celles du topographe Orbscan II (Bausch et Lomb, Rochester, NY, Etats-Unis).....	193
Figure 5.1 .	OCT wound anatomy after deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK), endothelial Descemet's membrane graft (EDMG) and penetrating keratoplasty (PK). A, B and C illustrate wound measurements: a) Donor height at gap level; b) Donor-recipient anterior gap width; c) Recipient height at gap level; d) Donor-recipient posterior gap width; (e) step height. These measurements were used to calculate the gap and step parameters: gap depth = $(a + c) / 2$ ; gap contour = $(a + b + c)$ ; gap width = $(b + d) / 2$ ; and step = e. D and E. Tissue compression was documented in one DLEK case. The area of compression regressed from $951 \mu\text{m}^2$ at 1 month (D) to $160 \mu\text{m}^2$ at 12 months (E), while the contour of the compressed tissues decreased with time from $200 \mu\text{m}$ to $50 \mu\text{m}$ . F and G. A localized graft detachment was present in one case immediately after DLEK (F) and progressively resolved during the first postoperative month (here shown at 12 months) (G). H. and I. EDMG donor disc rolling-in (H) and thickening (I). J. and K. OCT anatomy of a typical PK wound 12 months after surgery, all sutures remaining in (J) and 18 months after surgery without suture (K). Both anterior and posterior surfaces are distorted, with gaps and steps.....	214

- Figure 5.2 . OCT donor, recipient and total central thicknesses before and at 1, 6 and 12 months after DLEK (n = 8 eyes). Mean values are represented with SEM error bars.....218
- Figure 5.3 . OCT posterior gap and step at 1, 6 and 12 months after DLEK (n = 8 eyes). Mean values are represented with SEM error bars. .... 219
- Figure 5.4: Best corrected visual acuity (BCVA) for DLEK and EDMG cases. All DLEK measurements were taken before and at 3, 6, and 12 months after surgery (n = 8). For EDMG, measurements were taken before surgery, within 6 months, and between 6 to 12 months after surgery (n = 9).... 221
- Figure 5.5: Refractive and keratometric astigmatism in DLEK and EDMG eyes. Two topography parameters provided by the Orbscan software were studied: SimKAstig represented the simulated keratometric astigmatism calculated for the 3 mm central zone, and Irreg[KD] the irregularity index for the 5 mm central zone. All DLEK measurements were taken before and at 3, 6, and 12 months after surgery (n = 8). For EDMG, the refractive astigmatism was assessed before surgery, within 6 months, and between 6 to 12 months after surgery (n = 9).....222
- Figure 5.6: Pachymétrie totale centrale OCT vs OCT avant et 1, 6 ,12 et 24 mois après DLEK (n = 8). Des valeurs moyennes avec des barres d'erreur SEM sont rapportées.....229
- Figure 5.7: Pachymétrie OCT donneur -receveur centrale 1, 6 ,12 et 24 mois après DLEK.....229
- Figure 5.8: L'image OCT montre la présence de gap et de step 24 mois après la chirurgie.....230
- Figure 5.9: Gap postérieur et step 1, 6, 12 et 24 mois après DLEK. Des valeurs moyennes avec barres d'erreur SEM des cas avec gap (n=4) et step (n=8) ont été rapportées.....231
- Figure 5.10: L'image OCT montre la présence step postérieur 24 mois après la chirurgie.....232
- Figure 5.11: Compression tissulaire: A montre la présence de compression tissulaire dans un cas DLEK à 1 mois du postopératoire. Cette compression avait complétement disparu (B) 24 mois après la chirurgie.....233

- Figure 5.12: Meilleure acuité visuelle corrigée avant et 3, 6, 12 et 24 mois après DLEK. Des valeurs moyennes avec barres d'erreur SEM (n = 8) ont été rapportées. 234
- Figure 5.13: Astigmatisme réfractif et kératométrie chez les patients DLEK. Deux paramètres de topographie fournis par le logiciel Orbscan ont été étudiés: la kératométrie simulée (SimKAstig) et l'index d'irrégularité (Irreg [KD]). Ces mesures ont été prises avant et 3, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie.....235
- Figure 5.14: Gap postérieur dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) avec sutures: A montrent la présence de gap et step à 3 mois, et B illustre la présence du gap 12 mois après la chirurgie.....240
- Figure 5.15: Gap postérieur dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) sans suture, dans un cas, 25 mois après la chirurgie.....241
- Figure 5.16: Step postérieur et élévation de la surface antérieure de la cornée dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) avec sutures: A. montre la présence de step dans 1 cas à 1 mois et B. illustre la présence de step associé à l'élévation antérieure 3 mois après la chirurgie. Dans les deux cas on observe la présence de points de suture.....242
- Figure 5.17: Step postérieur et élévation de la surface antérieure de la cornée dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) sans suture: A et B montrent la présence de step seul à 25 et 31 mois, pendant que C illustre la présence de step postérieur associé à l'élévation de la surface antérieure 20 mois après la chirurgie.....244
- Figure 5.18: Hauteur de step postérieur et d'irrégularité antérieure dans les groupes GTT avec et sans suture. Les valeurs par patient, tenant compte du temps postopératoire, sont représentées dans cette figure.....245
- Figure 7.1: Images OCT de l'anatomie de la cornée 2 ans après DLEK et 12 ans après GTT.....272
- Figure A.1.1 :Calibration des images OCT.Étape préliminaire 1 : La mise au point de l'appareil a été effectuée sur la cornée en tournant la roulette de la lentille jusqu'au zoom maximal.....317

- Figure A.2.2 :Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 1) :  
Positionnement de la lame de microscope.....318
- Figure A.3.3 :Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 1):  
Alignement de l'appareil afin d'obtenir les surface antérieure et  
postérieure de la lame de microscope.....318
- Figure A.4.4 :Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 1) :  
Alignement du point le plus haut de l'objet au centre de l'image..... 319
- Figure A.5.5 :Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 2) : Trois  
mesures à des distances différentes d'un boîtier du CD doivent être  
effectuées. Sur l'image, le boîtier de CD doit être illustré : A : en haut ;  
B : au centre et C : en bas.....319
- Figure A.6.6 :Calibration des images OCT. Étape préliminaire 2 (Mesure 2): Le point le  
plus haut de l'objet dû être situé proche du centre de l'image. Pour y  
arriver il suffit d'aligner la boîte du CD sur les axes perpendiculaire (A) et  
vertical (C), et sur l'image (B).....320
- Figure A.7.7 :Calibration des images OCT. Étape préliminaire 2 (Mesure 3) : Les  
mesures doivent être effectuées à 3 cm de la base du crayon.....321
- Figure A.8.8 :Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 3) : A et B  
illustrent le support du crayon afin de pouvoir réaliser des balayages  
verticaux et horizontaux.....321
- Figure A.9.9 :Prise d'images OCT.Étape préliminaire 2 : Cette figure illustre un  
exemple de balayage obtenu pour le surligneur jaune.... ..... 322

## LISTE DES ABÉVIATIONS

### *Générales*

$\alpha$  : Alpha

*ADN* : Acide désoxyribonucléique

*ABZ* : Anterior Banded Zone

*AV* : Acuité visuelle

$\beta$  : Beta

*BCVA*: Best corrected visual acuity / Meilleure acuité visuelle corrigée

*bFGF*: Basic fibroblast growth factor / Facteur de croissance basique de fibroblastes

*BIGH3*: TGF $\beta$ -Induced gene

*CA*: Chambre antérieure

*CCT*: Central corneal thickness

*CEMF*: Corneal endothelium modulation factor / Facteur de modulation endothélial  
cornéen

*CP* : Chambre postérieure

*DLEK*: Deep lamellar endothelial keratoplasty / Greffe lamellaire endothéliale profonde

*DSEK*: Descemet stripping endothelial keratoplasty

*DSAEK*: Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

*ECCE* : Extracapsular cataract extraction / extraction extra-capsulaire de cataracte

*EDMG* : Endothelial Descemet's membrane graft /Grefe endothélium-membrane de Descemet

*EGF* : Epidermal growth factor / Facteur de croissance épidermique

*FGF* : Fibroblast growth factor / Facteur de croissance des fibroblastes

*GAG* : Glucosaminoglucanes

*GLP* : Greffe lamellaire postérieure

*GTT* : Greffe totale transfixiante

*Hg* : Mercure

*HGF* : Hepatocyte growth factor / Facteur de croissance des hépatocytes

*HLA* : Human leukocyte antigen / Antigènes des leucocytes humains

*ICCE*: Intracapsular cataract extraction / Extraction intra-capsulaire de cataracte

*IGF*: Insulin-Like Growth Factor / Facteur transformateur de croissance semblable à l'insuline

*IL* : Interleukine

*Irreg [KD]* : Irregularity index / Index d'irrégularité de surface

*KGF* : Keratinocyte growth factor / Facteur de croissance des kératocytes

*LASIK* : Laser In-situ Keratomileusis / Kératomileusis *in situ* assistée par *laser*

*LIF* : Leukemia inhibitory factor / Facteur inhibiteur de la leucémie

*LIO* : Lentille intra-oculaire



*M-CSF* : Macrophage colony stimulating factor / Facteur stimulateur des colonies de macrophages

*NaCl* : Chlorure de sodium

*OCT* : Optical coherence tomography / Tomographie de cohérence optique

*PBZ* : Posterior banded zone

*PDGF* : Platelet-derived growth factor / Facteur de croissance dérivé des plaquettes

*PG* : Pression de gonflement du stroma

*PI* : Pression d'imbibition

*PLK* : Posterior lamellar keratoplasty / Kératoplastie lamellaire postérieure

*Q* : Facteur d'asphéricité cornéenne

*R<sub>antérieur</sub>* : Rayon de courbure antérieure de la cornée

*R<sub>postérieur</sub>* : Rayon de courbure postérieure de la cornée

*SEM* : Standard Error of the mean / Erreur-type de la moyenne

SimK : Simulated keratometry / Kératometrie simulée

*TASS* : Toxic anterior segment syndrom / Syndrome toxique du segment antérieur

*TECDS*: Toxic endothelial cell destruction syndrom / Syndrome toxique de destruction de cellules endothéliales

*TGF* : Transforming growth factor / Facteur transformateur de croissance

*TIO* : Tension intraoculaire

*US* : Ultrasons

## *Unités*

%: Pourcent

cm : Centimètre

D : Dioptries

dB : Decibel

L : Litre

LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution / Logarithme décimal de  
l'angle minimal de résolution

Lux : Unité de mesure de l'éclairement lumineux qui caractérise le flux lumineux reçu par  
unité de surface.

mm : Milimètre

mm<sup>2</sup> : Milimètre carré

mg : milligramme

mol : Mol

µm: Micromètre

# CHAPITRE 1

## Introduction et but de l'étude

La dystrophie de Fuchs et la kératopathie de l'aphaque et du pseudophaque sont des pathologies qui conduisent à une cécité parfois accompagnée de grandes douleurs. Ces endothéliopathies sont responsables de 42% des 42 000 transplantations cornéennes exécutées annuellement au Canada et aux États-Unis.<sup>1</sup>

La greffe totale traditionnelle (GTT) constituait jusqu'à récemment le traitement standard pour la réhabilitation de ces patients.<sup>2, 3</sup> Cette chirurgie, cependant, n'est pas exempte de complications, pour ne citer que la fragilité de la plaie, l'astigmatisme irrégulier et l'attrition des cellules endothéliales.

La trépanation d'épaisseur totale est à l'origine d'une plaie verticale instable.<sup>4, 5</sup>

Bien après que le processus de cicatrisation soit terminé, la plaie circulaire de la GTT demeure fragile et à risque de déhiscer suite à d'un traumatisme mineur, ce qui aurait comme conséquence la perte de l'acuité visuelle ou même de l'intégrité de l'œil.<sup>4, 6,</sup>

7

Aussi, des déplacements précoces ou tardifs de la plaie verticale peuvent causer une distorsion significative de l'anatomie des surfaces antérieure et postérieure de la cornée. Cette distorsion, qui peut persister même après l'exérèse des sutures, peut provoquer d'importantes erreurs de réfraction. L'instabilité réfractive qui en résulte exige des changements fréquents de la prescription des lunettes ou des verres de contact.<sup>4, 8, 9</sup>

L'astigmatisme élevé est un problème commun après la GTT. Il est induit de façon directe ou indirecte par les sutures qui causent une distorsion de la surface au niveau de la plaie. La construction de la plaie, la guérison de celle-ci et la topographie préopératoire sont aussi de facteurs non-négligeables impliqués dans l'astigmatisme post greffe transfixiante.<sup>10-12</sup> Cet astigmatisme élevé, irrégulier, ou les deux, persiste même des années après que toutes les sutures aient été enlevées et le processus de cicatrisation s'est arrêté.<sup>13, 14</sup>

C'est pour remédier à ces difficultés que différentes techniques de greffe lamellaire postérieure (GLP) ont été créées au cours des dernières années. La philosophie de la greffe lamellaire est de ne remplacer que le tissu malade en laissant le tissu sain intact afin d'obtenir de meilleurs résultats anatomiques et fonctionnels.<sup>3, 4, 15-17</sup>

Les avantages de ces techniques sont nombreux, incluant notamment une préservation de la surface cornéenne antérieure chez le receveur, sans incision ni suture, une topographie plus régulière, ainsi qu'une guérison et une réhabilitation visuelle accélérées. Les problèmes liés aux sutures sont éliminés et la résistance de la plaie est beaucoup plus élevée par comparaison avec la GTT.<sup>17-21</sup>

**L'objectif de mon programme de doctorat était dans un premier temps, d'évaluer prospectivement l'anatomie de la plaie de greffe lamellaire endothéliale profonde (*Deep lamellar endothelial keratoplasty*, DLEK), technique chirurgicale de greffe lamellaire postérieure (GLP) développée par Mark Terry,<sup>19</sup> avant et 1, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie. Deuxièmement, l'objectif était de comparer les données de greffes de DLEK à celles de la greffe endothélium/membrane de Descemet (EDMG),<sup>22</sup> un autre type de GLP, et à celles de la greffe transfixiante traditionnelle (GTT), afin de caractériser les plaies et d'en cerner les avantages et désavantages.**

Nous avons décidé d'utiliser la tomographie de cohérence optique (OCT) pour documenter l'anatomie de la plaie. Ce mode d'imagerie permet aussi d'illustrer des changements de propriétés optiques de la cornée tels que retrouvés en cas de compression tissulaire. L'OCT procure de l'information qu'il n'est pas possible d'obtenir avec la lampe à fente.<sup>23,24</sup> ou le pachymètre.

La fiabilité de l'OCT dans le diagnostic des différentes pathologies du segment postérieur de l'œil et de la rétine a déjà été largement démontrée. Cette technique commence à être utilisée pour l'étude de la cornée et des structures du segment antérieur de l'œil.<sup>25,26</sup> Mon programme de recherche contribuera donc également à l'avancement des connaissances sur OCT pour les pathologies du segment antérieur de l'œil.

## **CHAPITRE 2**

### **État actuel des connaissances**

Dans ce chapitre nous allons donner les principes de base fondamentaux à la compréhension de cette étude. Tout d'abord nous allons faire un survol de l'anatomie de la cornée et des principes optiques qui lui sont reliés. Ensuite, nous allons décrire les deux maladies de l'endothélium auxquelles nous nous sommes intéressés, c'est-à-dire la dystrophie de Fuchs et la kératopathie de l'aphaque et du pseudophaque. Ceci va nous emmener à discuter des possibles traitements chirurgicaux de ces maladies, plus précisément des différentes techniques de greffe de cornée, et de la guérison des plaies chirurgicales de la cornée. Enfin, nous décrirons la technique d'imagerie employée pour l'étude de l'anatomie de plaies après la greffe de cornée, soit la tomographie de cohérence optique.

## **2.1 La cornée**

### **2.1.1 Anatomie macroscopique**

La cornée est une enveloppe rigide, sensible, avasculaire et transparente couvrant le front de l'œil (Fig. 2.1). Sa face antérieure est recouverte par le film lacrymal (voir section 2.1.2.1), alors que la postérieure baigne dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil.<sup>27</sup>

La cornée transparente est en continuité avec la sclère opaque et la conjonctive semi-transparente. La zone de transition entre la cornée et la sclère correspond au limbe, structure richement vascularisée.<sup>27</sup>

Son épaisseur est d'approximativement de 500  $\mu\text{m}$  près de l'apex cornéen (le centre géométrique de la cornée) et augmente progressivement vers la périphérie (au niveau de la jonction entre la cornée et le limbe) pour atteindre 700  $\mu\text{m}$ . La cornée temporale a tendance à être plus mince (690  $\mu\text{m}$ ) que la cornée nasale (710  $\mu\text{m}$ ), mais la différence est très petite.<sup>27, 28</sup>

Le diamètre cornéen à la naissance est d'environ 10 millimètres. Il continue à augmenter et atteint sa taille normale une année plus tard. Vu du devant, le contour de la cornée formée par le limbe est grossièrement elliptique. L'axe horizontal de l'ellipse mesure 11 à 12 millimètres, pendant que l'axe vertical mesure 9 à 11 mm (e.t.  $\pm 0.5$  mm).<sup>27, 29, 30</sup> Le diamètre vertical est plus petit en raison d'un chevauchement superficiel de la sclère sur la cornée. Le contour de la surface postérieure de la cornée est plus circulaire. Le diamètre pupillaire varie de 3 à 6 millimètres, limitant ainsi la zone optique de la cornée.<sup>27</sup>

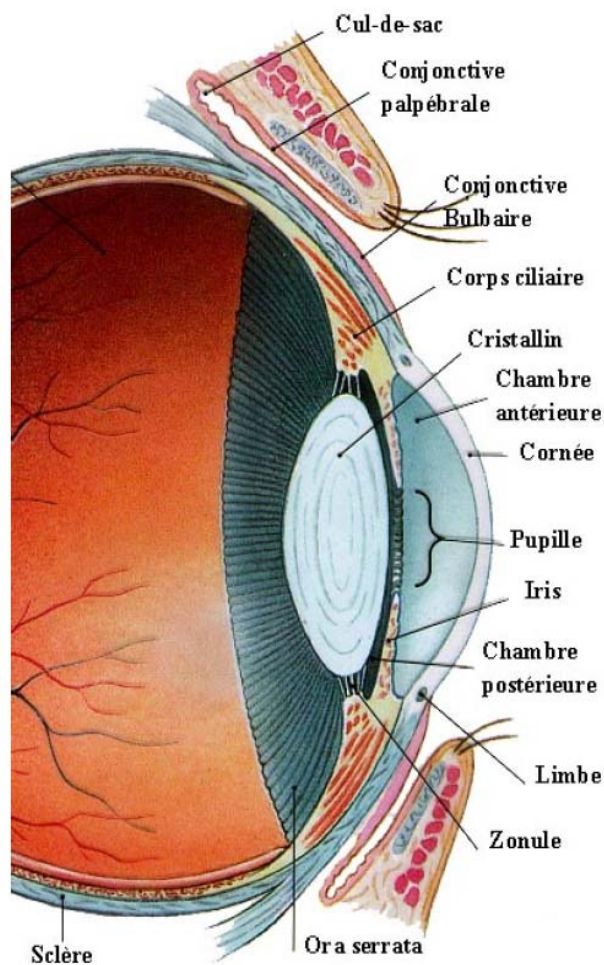


Figure 2.1: Schéma montrant les rapports de la cornée (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).

La cornée est une surface asphérique complexe, c'est-à-dire qu'en dehors de la zone centrale de 4 mm, elle n'épouse pas la forme d'une sphère.<sup>31</sup> Le profil d'une section cornéenne s'apparente à celui du sommet pointu d'une ellipse, ou sommet "prolate".<sup>32</sup> Le rayon de courbure de la cornée diminue du sommet (apex) vers sa périphérie.<sup>33</sup> À l'apex, qui correspond en général à la partie la plus cambrée de la surface cornéenne, le rayon de courbure moyen est de 7,8 mm ( $\pm 0,4$ ). Le rayon de courbure croît ensuite vers la périphérie définissant la cornée "prolate" (80% de la population).<sup>34</sup> L'existence d'une augmentation de la courbure du centre vers la périphérie traduit une cornée de type



"oblate". Environ 20% des cornées présentent un profil légèrement oblate.<sup>35</sup> L'asphéricité de la cornée peut être définie par une variation de la courbure le long d'un même méridien. Le facteur d'asphéricité cornéenne (Q) quantifie l'asphéricité de la face antérieure de la cornée. Quand sa valeur est égale à 0, il désigne une surface sphérique. Dans une cornée prolate on trouve que le Q a une valeur de  $-1 < Q < 0$ . Cette valeur change en présence d'une cornée dite oblate ( $Q > 0$ ), voire paraboïdale ( $Q = -1$ ) ou hyperboïdale ( $Q < -1$ ).<sup>36</sup> En 1982, Kiely et coll. ont publié une étude portant sur l'analyse de l'asphéricité cornéenne in vivo, et ont observé que le profil moyen était celui d'une ellipse prolate et ont trouvé que le Q avait une valeur de  $-0,26 \pm 0,18$ . Son signe négatif correspond au sens de la variation de la courbure du centre vers la périphérie et sa valeur représente la vitesse du changement de cette courbure.<sup>37</sup> Ce paramètre est utilisé par certains vidéotopographes pour l'estimation de l'asphéricité cornéenne centrale. L'asphéricité cornéenne évolue avec l'âge, devenant plus sphérique (Q tend à 0 pour une cornée initialement prolate), ce qui expliquerait le taux supérieur d'aberrations sphériques chez les sujets d'âges moyen et mûr.<sup>38</sup>

### **2.1.2 Anatomie microscopique**

Au niveau microscopique, la cornée humaine est divisée en cinq couches distinctes: l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium (Fig.2.2.). De plus, la cornée est recouverte d'une autre mince couche, appelée le film lacrymal. Bien que celui-ci ne rentre pas dans la composition de la cornée, le film lacrymal est intimement associé à la cornée d'un point de vue anatomique et fonctionnel (Fig.2.3.).<sup>28</sup>

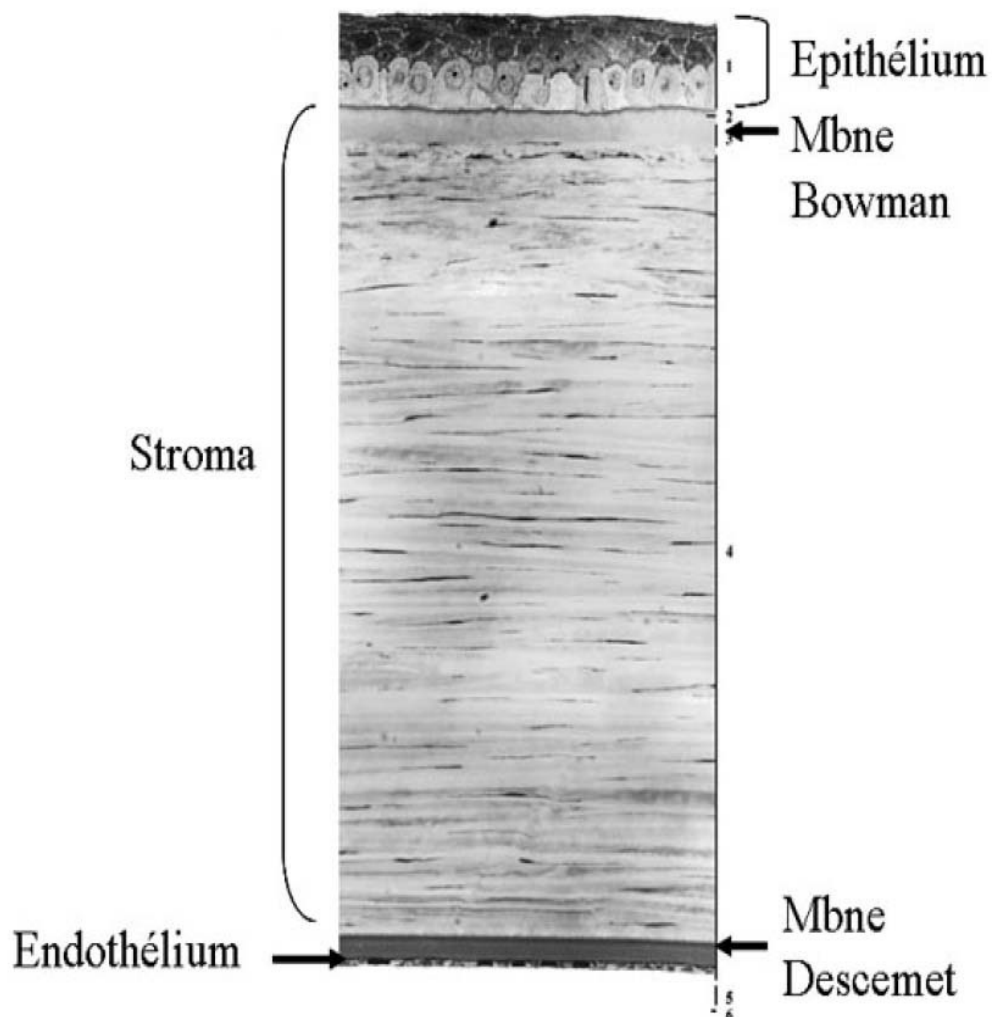


Figure 2.2: Anatomie microscopique de la cornée: La cornée humaine est divisée en cinq couches distinctes: l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).

### 2.1.2.1 Le film lacrymal

Cette mince couche d'une épaisseur de 7  $\mu\text{m}$  et qui recouvre la face externe de l'épithélium, permet d'abord de prévenir les dommages à la première couche cornéenne en maintenant la surface oculaire humide et en éliminant les particules étrangères.<sup>39</sup> Le film lacrymal transfère aussi l'oxygène de l'air ambiant à la cornée. Il comble les petites irrégularités de l'épithélium, rendant la surface plus lisse et optiquement parlant plus régulière.<sup>40</sup> Le film lacrymal élimine aussi les cellules superficielles qui desquament, fournit un moyen supplémentaire aux cellules inflammatoires d'atteindre le centre de la cornée et contient des protéines (comme les lysozymes et la lactotransferrine) qui protègent la surface oculaire des agents infectieux.<sup>40, 41</sup>

Le liquide lacrymal est produit par les cellules excrétrices des glandes lacrymales. Cependant certains constituants de ce liquide (comme les lysozymes) ne sont pas présents dans le sang et sont synthétisés directement par ces glandes.<sup>41, 42</sup>

La composition des larmes varie légèrement en fonction des trois *couches* de celles-ci:

- **La couche superficielle** est sécrétée par les glandes de Meibomius situées sur la surface interne du rebord palpébral. Cette couche est principalement aqueuse (constituée d'eau) mais contient des corps gras permettant de limiter un assèchement trop rapide dû à l'évaporation.<sup>43</sup>
- **La couche intermédiaire** est fortement aqueuse, contient les différents nutriments et permet le transport d'oxygène et dioxyde de carbone. Elle est sécrétée par les glandes lacrymales dites accessoires.<sup>40, 42</sup>
- **La couche profonde** du film lacrymal est légèrement visqueuse, car elle contient des protéines semblables au mucus qui se répartit uniformément à la surface de l'œil; son rôle

est de contrôler la répartition régulière des couches intermédiaire et superficielle. Elle est sécrétée par les glandes muqueuses et cellules à gobelets de la conjonctive.<sup>28, 42</sup>

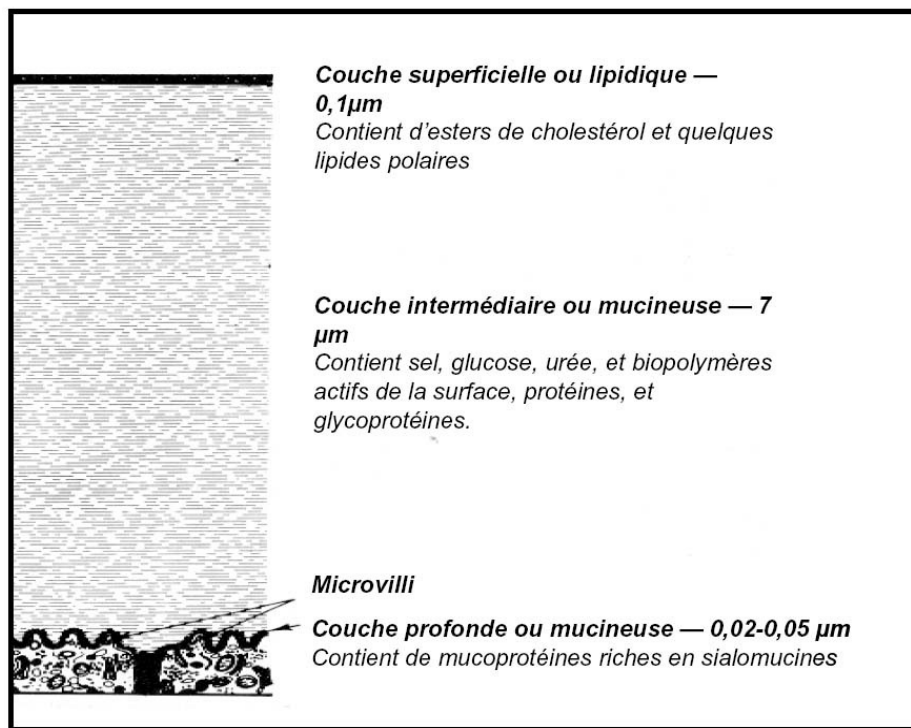


Figure 2.3: Structure du film lacrymal pré-cornéen (Modifié de F.J. Holly et M.A. Lemp, 1977 (40)).

### 2.1.2.2 L'épithélium

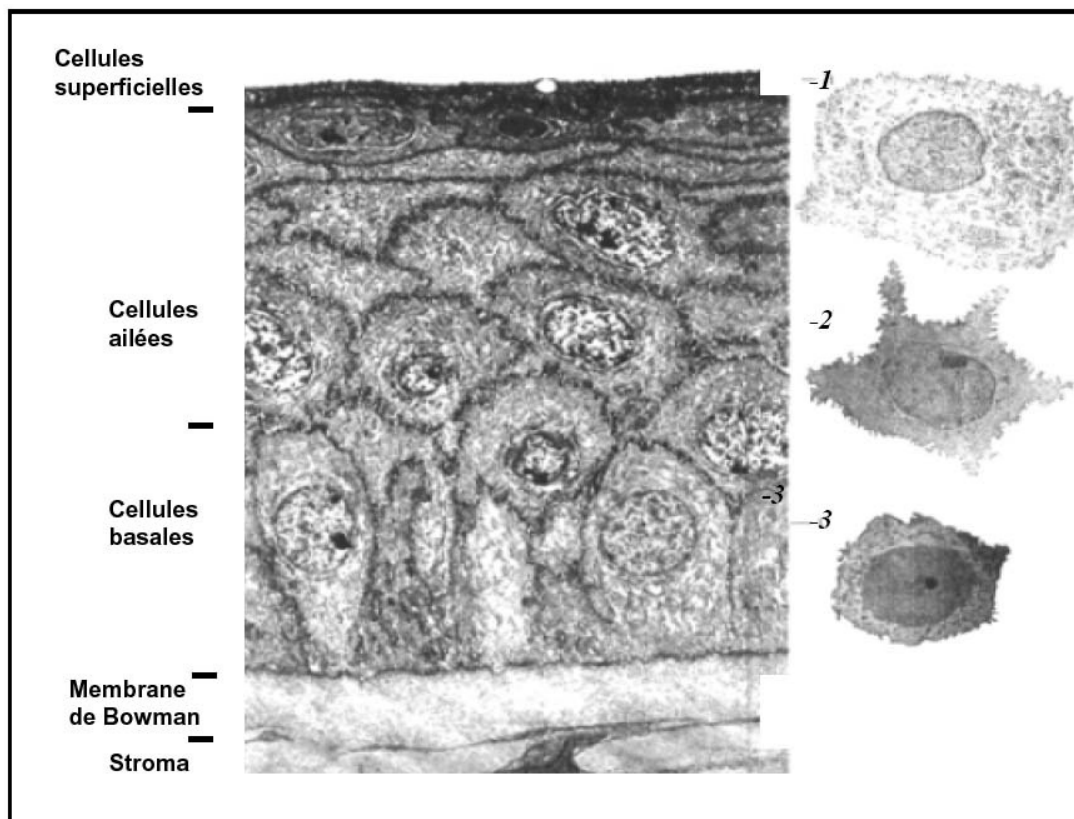
La face antérieure de la cornée, qui est en contact avec l'air et le film lacrymal, est constituée d'un épithélium pavimenteux, stratifié et non-kératinisé d'une épaisseur d'environ 50  $\mu\text{m}$ , ce qui représente approximativement le 10% de l'épaisseur totale de la cornée.<sup>28, 44</sup> Au centre de la cornée, il est composé de cinq à six couches de cellules.<sup>28, 30</sup> En périphérie, le nombre de couches de cellules augmente pour atteindre environ dix couches cellulaires.<sup>30</sup> Ces couches sont composées de trois types cellulaires: 1) Les

cellules superficielles qui sont les plus différenciées, 2) les cellules ailées et; 3) les cellules basales qui sont les moins différenciées (Fig.2.4).

**1) Les cellules superficielles** (distribuées en deux couches) sont des cellules très aplaties, d'environ 4 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur avec des longueurs variant de 40  $\mu\text{m}$  à 50  $\mu\text{m}$ .<sup>28</sup> Les cellules deviennent d'autant plus plates qu'elles sont plus superficielles et perdent leurs différentes organelles à l'exception du noyau qui est conservé jusqu'à sa mort.<sup>45</sup>

Même si ces cellules disparaissent par desquamation,<sup>46</sup> elles détiennent des caractéristiques qui leurs sont propres et qui leurs confèrent des rôles importants, comme par exemple la présence de projections microscopiques digitées sur leurs surfaces apicales (appelées *microvilli* ou *microplicae*) qui permettent l'adhésion du film lacrymal.<sup>47</sup> Elles sont aussi pourvues de jonctions serrées (tight junction) qui participent à la formation d'une barrière semi-perméable et de desmosomes permettant une bonne stabilité mécanique latérale.<sup>48,28</sup> Durant le processus de desquamation, ces jonctions sont perdues et les desmosomes sont brisés et dissous afin de permettre le renouvellement cellulaire.<sup>30</sup>

**2) Les cellules ailées**, distribuées sur deux ou trois couches de cellules, sont des cellules de formes irrégulières qui possèdent une face antérieure convexe, une face postérieure concave et des courtes projections (ailes) sur leurs côtés entrant en contact avec les cellules adjacentes.<sup>27,30</sup> Ces cellules sont ainsi étroitement connectées entre elles et aux cellules basales par des desmosomes et des *gaps junctions*.<sup>28</sup> Leur cytoplasme est riche en tonofilaments qui permettent aux cellules de conserver leur forme et aident à la structure de l'épithélium par leur association aux desmosomes.<sup>28,49</sup>



3) *La monocouche de cellules basales* contient des cellules cuboïdales, plus hautes (18  $\mu\text{m}$ ) que larges (10  $\mu\text{m}$ ) et qui possèdent un noyau arrondi situé dans la moitié inférieure de la cellule.<sup>30, 49</sup> Leur cytoplasme est caractérisé par un grand nombre de granules de glycogène qui représentent une réserve énergétique qui peut être utilisée lors de situations de stress tels que la cicatrisation. De plus, ces cellules sont les seules à entrer en mitose afin de permettre le renouvellement constant des couches supérieures de l'épithélium.<sup>28</sup>

Les cellules basales contiennent des filaments d'actine pouvant jouer un rôle important pour la motilité des cellules lors de la cicatrisation.<sup>50</sup> Les parois latérales des cellules basales sont sinueuses, formant de nombreuses invaginations, s'imbriquant avec

les formations correspondantes des cellules voisines ce qui leur permet d'être étroitement connectées.<sup>49</sup> La partie inférieure de la membrane cytoplasmique, qui est en contact avec la membrane basale, contient des hémidesmosomes.<sup>28</sup> Les hémidesmosomes forment des ponts entre les filaments intermédiaires du cytosquelette et les constituants de la membrane basale permettant ainsi aux cellules basales d'adhérer à la membrane basale.

L'épithélium cornéen repose sur une mince *membrane basale* de 75 à 100 nm localisée entre les cellules basales et la Bowman.<sup>30</sup> Cette membrane est composée principalement de deux lames: la lame basale et la lame réticulaire. La lame basale est constituée de la superposition de deux zones;<sup>49</sup> une couche superficielle claire (*lamina lucida*) et une plus profonde dense (*lamina densa*).

La *lamina lucida*, qui est directement en contact avec l'épithélium, est formée de glycoprotéines et de protéoglycanes.<sup>51</sup> Des laminines, qui proviennent de la *lamina densa*, et différentes intégrines localisées sous les hémidesmosomes mais également entre ceux-ci y sont également retrouvées.

La *lamina densa* se compose fondamentalement de collagène de type IV, qui est responsable du support et de la flexibilité de la membrane basale,<sup>52</sup> mais aussi de laminines, de nidogène (protéine de la membrane basale qui possède des nombreux sites de reconnaissance pour les autres protéines matricielles) et de protéoglycanes comme le sulfate de chondroïtine et le sulfate d'héparane qui participent également à ancrer les cellules aux fibres de la matrice extracellulaire.<sup>51</sup>

Finalement, la lame réticulaire, qui est en continuité avec la membrane de Bowman, consiste en une matrice extracellulaire dense composée de filaments de collagène de type I ainsi que de fibrilles d'ancrage de collagène de type VII qui, <sup>53, 54</sup> liées à la laminine 5 ou au collagène IV,<sup>55</sup> se projettent dans la membrane de Bowman. Ces fibrilles d'ancrage s'y attachent grâce à l'entrecroisement avec des fibres de

collagène et à des plaques d'ancrage<sup>56</sup>, elles mêmes constituées, en plus de la laminine 5, du collagène de types IV et VII.<sup>55</sup> Il est important de remarquer que les différents constituants de cette membrane sont élaborés à la fois par les cellules épithéliales de la couche basale et par les kératocytes du stroma.<sup>57</sup>

La membrane basale joue plusieurs rôles parmi lesquels on peut nommer: 1) Agir comme une barrière sélective contrôlant les échanges moléculaires entre l'épithélium et le stroma et; 2) Servir de support pour l'adhésion des cellules épithéliales ainsi que pour l'organisation et la différenciation de la couche épithéliale.<sup>58</sup>

### **2.1.2.3 La membrane de Bowman**

Cette couche acellulaire, située entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma antérieur avec une épaisseur qui varie de 8 à 12  $\mu\text{m}$ <sup>28</sup>, est constituée principalement de fibrilles de collagène de type I et, en quantité moindre, de fibrilles de collagène de types III, V, VI et XII.<sup>59-62</sup> Du collagène IV et VII, provenant de la membrane basale, se retrouve également sur une épaisseur de 2  $\mu\text{m}$  du côté antérieur.<sup>63</sup> Les fibrilles de collagène qui entrent en dans la composition de la Bowman sont plus petites et moins enchevêtrées que celles retrouvées au niveau du stroma. Le diamètre de ces fibrilles équivaut à environ 70% de celui des fibrilles du stroma.<sup>28</sup>

En périphérie, l'arrangement des fibrilles est plus lâche et le collagène de la membrane de Bowman se mêle graduellement avec celui de la conjonctive. Tout comme la face antérieure qui se termine à la membrane basale, la face postérieure de la membrane de Bowman est très floue et se confond avec le stroma antérieur. En effet, des fibrilles de collagène provenant du stroma s'y insèrent et attachent solidement la Bowman.<sup>28, 30, 64</sup> Cette membrane présente de nombreux pores permettant le passage des terminaisons nerveuses jusqu'à l'épithélium.<sup>29</sup>



Le rôle de la membrane de Bowman n'est pas tout à fait clair. Une théorie a été avancée selon laquelle cette membrane pourrait jouer un rôle dans le maintien d'une certaine sphéricité de la cornée.<sup>65</sup> Cependant, des études chez des animaux ayant un rayon de courbure cornéenne supérieure à celui de la cornée humaine ont montré que ces cornées animales ne possédaient pas de membrane de Bowman.<sup>28</sup> De plus, elle ne se régénère pas après la naissance ni à la suite d'une blessure. Elle est simplement remplacée par un épaissement de l'épithélium ou par du tissu cicatriciel.<sup>45</sup>

#### **2.1.2.4 Le stroma**

La couche la plus épaisse de la cornée (500  $\mu\text{m}$ ) est située entre la membrane de Bowman et la membrane de Descemet.<sup>30</sup> Sa principale fonction est de servir de structure rigide et transparente afin que la cornée soit en mesure de résister à la pression intraoculaire et permette une bonne vision.<sup>28, 66</sup>

Le stroma est composé d'environ 300 lamelles superposées, parallèles à la surface, qui couvrent toute la largeur de la cornée (Fig. 2.5). Elles adhèrent les unes aux autres, donnant ainsi une certaine résistance au stroma.<sup>67</sup> Ces lamelles, d'une épaisseur d'environ 2  $\mu\text{m}$ , sont constituées majoritairement de faisceaux de fibrilles de collagène type I ayant un diamètre très uniforme d'environ 35 nm. Les fibrilles présentes dans une lamelle sont toutes orientées dans le même axe de façon parallèle, mais l'orientation des fibrilles est différente d'une lamelle à l'autre.<sup>68</sup> Donc, les lamelles adjacentes sont disposées à un angle de  $60^\circ$  les unes aux autres, formant un réseau périodique.<sup>69</sup> Les fibrilles de collagène d'une lamelle sont incluses dans une matrice extracellulaire qui assure leur cohésion et les maintient à égale distance les unes des autres.<sup>30</sup>

Un espace interfibrillaire constant d'environ 60 nm entre les fibrilles de collagène du stroma permet donc à la cornée d'être transparente.<sup>28, 51</sup> Cette organisation est contrôlée par des interactions avec certaines protéines de la matrice extracellulaire.<sup>70</sup> Cette membrane est composée des mucoprotéines et de glycoprotéines telles que les protéoglycanes.<sup>71</sup>

Les protéoglycanes sont des molécules hybrides composées d'une protéine à laquelle sont attachées un ou plusieurs glycosaminoglycanes, i.e. de longues chaînes de disaccharides sulfates répétés.<sup>72</sup> Les types les plus communs retrouvés dans la cornée sont le sulfate de kératane ainsi que les sulfates de dermatane et de chondroïtine.<sup>28</sup> Ces molécules remplissent donc tout l'espace non occupé par les fibrilles de collagène et les kératocytes. Elles forment un revêtement pour chaque fibrille et sont directement responsables de l'espacement précis entre celles-ci.<sup>30,73</sup>

En périphérie, les lamelles et leurs fibrilles ne sont pas aussi régulièrement orientées et leur arrangement se rapproche graduellement de celui observé au niveau de la sclère qui possède des fibrilles de collagène de plus grand diamètre. L'espacement régulier entre celles-ci est perdu.<sup>30</sup>

Les cellules du stroma, les kératocytes, se situent entre les lamelles, parallèlement aux amas de fibrilles de collagène (Figures 2.5 et 2.6). Ce sont des cellules aplaties possédant de très longs prolongements qui s'étendent entre les lamelles et rejoignent les prolongements identiques des cellules voisines.<sup>74,75</sup> La formation de ce réseau d'extensions cytoplasmiques serait très importante pour le contrôle des fonctions cellulaires.<sup>76</sup> Elles sont peu nombreuses dans la cornée normale occupant 2-3% du volume total cornéen.<sup>27</sup> Leur rôle est de maintenir une quantité constante de fibrilles de collagène et de synthétiser la majeure partie des protéines composant la matrice extracellulaire.<sup>77</sup> Les kératocytes sont normalement quiescents et synthétisent le collagène à un taux très lent.<sup>27</sup> Lorsqu'une blessure se produit au niveau du stroma, les kératocytes subissent une transformation cellulaire menant à un changement du phénotype de ces cellules.<sup>78</sup> Ils sont activés en fibroblastes qui sont en mesure de synthétiser et de remodeler une nouvelle matrice extracellulaire. Cependant, les fibroblastes n'ont pas la capacité de reproduire l'arrangement original des fibrilles de

collagène. En conséquence, lors de la guérison d'une plaie, le diamètre des fibrilles de collagène augmente, devenant presque similaire à celles du collagène de la sclérotique.<sup>30</sup>

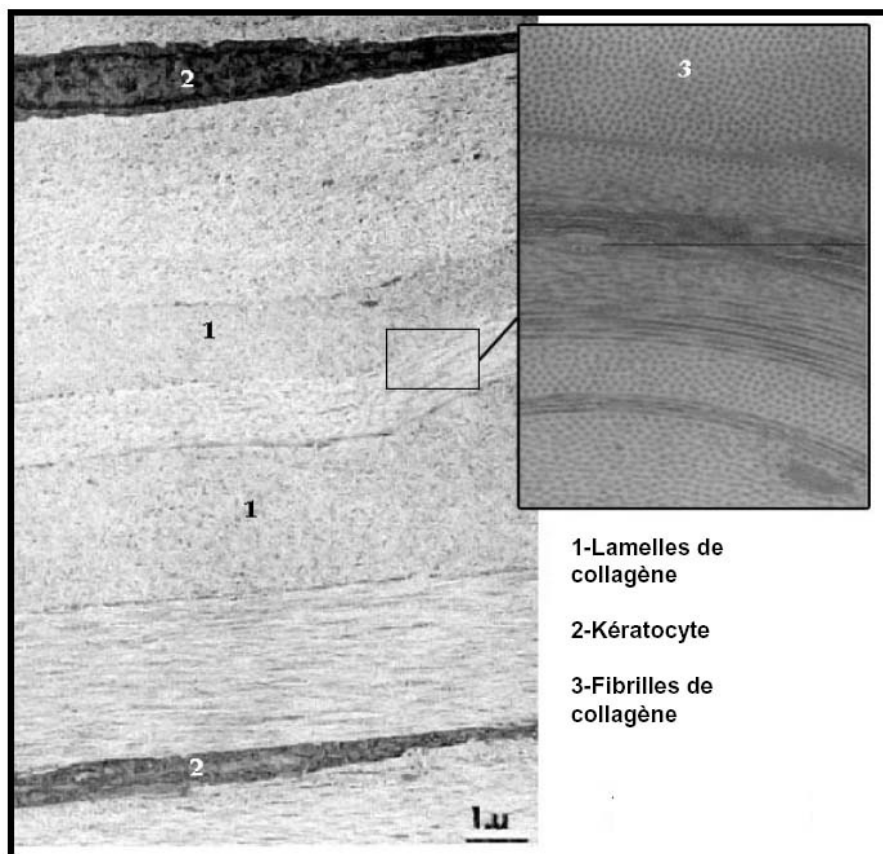


Figure 2.4: Architecture du stroma cornéen: Le stroma est composé d'environ 300 lamelles d'environ 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (1), constituées majoritairement de faisceaux de fibrilles de collagène type I ayant un diamètre très uniforme d'environ 35 nm (3). Les cellules du stroma, les kératocytes (2), se situent entre les lamelles, parallèlement aux amas de fibrilles de collagène (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).

En plus, les fibroblastes peuvent à leur tour se différencier en myofibroblastes. Ces cellules sont nécessaires afin de permettre la contraction de la plaie et sont caractérisées par l'expression de l' $\alpha$ -actine du muscle lisse.<sup>74, 79, 80</sup> Les myofibroblastes sont également responsables de la production de plusieurs facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance des kératocytes (KGF) et le facteur de croissance des hépatocytes (HGF), jouant un rôle important dans le contrôle de processus cellulaires tels que la prolifération, la migration et la différenciation.<sup>81-83</sup>

Cependant, bien que les myofibroblastes puissent entrer en apoptose ou revenir à l'état de fibroblastes, les fibroblastes ne peuvent jamais revenir à leur état de kératocyte normal.<sup>78, 84</sup> Tous ces facteurs contribuent à la formation de cicatrices opaques réduisant l'acuité visuelle et qui sont fréquentes dans des cas de blessures au stroma.<sup>78</sup>

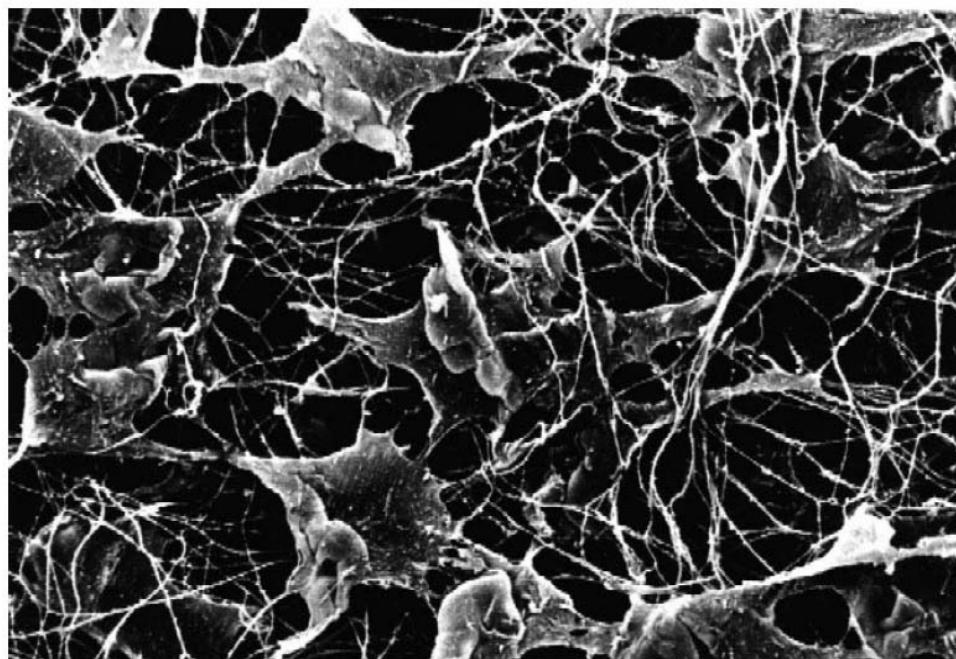


Figure 2.5: Aspect de kératocytes en microscopie électronique à balayage après digestion du collagène (Tiré de <http://ophtazone.no-ip.com>).

### 2.1.2.5 La membrane de Descemet

Cette couche se trouve entre le stroma et l'endothélium. Cette membrane contribue à maintenir l'intégrité de la couche la plus profonde de la cornée.<sup>85</sup> Elle est aussi considérée comme étant la membrane basale des cellules endothéliales car secrétée par ces dernières, mais aucun hémidesmosome ou autre jonction d'adhésion n'est présent entre la membrane de Descemet et les cellules endothéliales.<sup>27, 45</sup> À la naissance, son épaisseur est de 3 à 4  $\mu\text{m}$  et augmente jusqu'à 10 à 12  $\mu\text{m}$  chez l'adulte.<sup>85</sup>

La membrane de Descemet semble être séparée en deux zones distinctes. La première zone, appelée *Anterior Banded Zone* (ABZ) ou couche fœtale de la Descemet, est sécrétée par l'endothélium entre le quatrième mois et la fin de la grossesse. Cette couche qui est en contact avec le stroma et présente une épaisseur de 3  $\mu\text{m}$ , est composée de fibrilles de collagène extrêmement fines présentant une distribution uniforme (périodicité 100-110 nm) et se rejoignant entre elles au niveau des nodules.<sup>30</sup> Au niveau de cette zone, les fibrilles de collagène provenant du stroma semblent s'infiltrer légèrement pour servir d'attaches.<sup>86</sup> La seconde zone, nommée membrane de Descemet postérieure ou *Posterior Non Banded Zone* (PNBZ) est sécrétée par les cellules de l'endothélium après la naissance et son épaisseur normale est de 3  $\mu\text{m}$  à 20 ans et 10  $\mu\text{m}$  à 80 ans. La PNBZ est située sur la face postérieure et possède une organisation aléatoire des fibrilles de collagène. Tout comme la membrane de Bowman, la membrane de Descemet se termine au limbe.<sup>28</sup>

Au moins cinq types de collagène (III, IV, V, VII et VIII) sont présents dans la composition de la membrane de Descemet.<sup>60, 87</sup> Cependant, le collagène de type VIII s'avère le type le plus retrouvé dans la zone antérieure.<sup>88</sup> L'espacement entre les fibrilles de collagène serait rempli de protéines, telles que la fibronectine et la laminine, qui participent également à l'adhésion de la membrane de Descemet au stroma et aux cellules endothéliales.<sup>89, 90</sup>

### 2.1.2.6 L'endothélium

La face postérieure de la cornée, qui est en contact avec l'humeur aqueuse, est constituée de l'endothélium (Fig.2.7). Il s'agit d'une monocouche de cellules aplaties et hexagonales ayant une épaisseur de 5 à 6  $\mu\text{m}$ .<sup>30</sup> La densité cellulaire endothéliale varie avec l'âge, passant de 3500-4000 cellules/ $\text{mm}^2$  à la naissance à 1400-2500 cellules/ $\text{mm}^2$  chez l'adulte.<sup>28</sup> Ces cellules ne présentent pas de desmosomes, mais elles sont munies de plusieurs invaginations qui augmentent leur surface de contact et leur permet de s'attacher les unes aux autres.<sup>45, 49</sup>

L'endothélium, en plus de participer à la synthèse de la membrane de Descemet, est impliqué activement dans le transport de nutriments de l'humeur aqueuse vers la cornée.<sup>91</sup> Il est aussi doté de pompes à sodium/potassium ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) actives qui préservent la transparence en rejetant des ions de bicarbonate et sodium dans l'humeur aqueuse. Ce système de transport crée un gradient qui sort l'eau du stroma par osmose.<sup>28</sup> Le pompage de l'eau hors de la cornée provoque donc une légère déshydratation nécessaire au maintien de la transparence.

En effet, les cellules endothéliales permettent de préserver une *déshydratation relative* (à l'état normal, la cornée contient 78% d'eau) essentielle pour maintenir la distance constante entre les fibrilles de collagène du stroma.<sup>49</sup> En absence de la couche endothéliale, l'humeur aqueuse s'infiltré dans la cornée provoquant un œdème du stroma qui sépare les fibrilles de collagène ce qui compromet la vision en augmentant la diffusion lumineuse dans la cornée. Plusieurs désordres oculaires, tels que la dystrophie de Fuchs et la kératopathie bulleuse du pseudophaque ou de l'aphaque, résultent en un œdème du stroma à la suite de la diminution de la densité des cellules endothéliales à des niveaux de l'ordre de 200- 300 cellules/ $\text{mm}^2$ .<sup>28</sup> Puisque les divisions mitotiques sont limitées chez l'adulte, la perte de cellules endothéliales suite à un traumatisme, une

maladie ou par attrition due au vieillissement, est compensée par l'augmentation de la taille, l'étalement et l'amincissement des cellules adjacentes.<sup>45</sup>

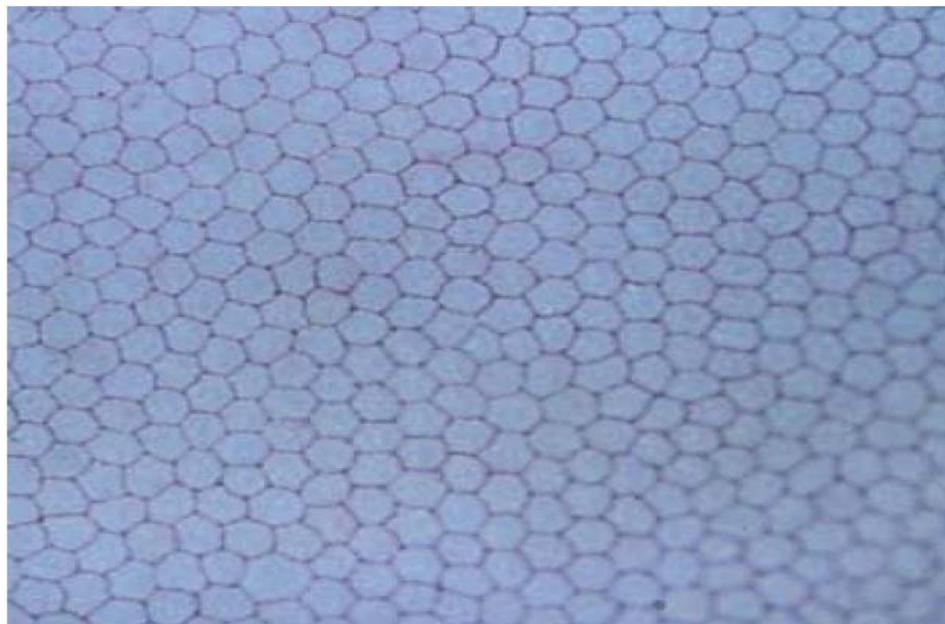


Figure 2.6: Cellules de l'endothélium cornéen: La face postérieure de la cornée, qui est en contact avec l'humeur aqueuse, est constituée de l'endothélium. Il s'agit d'une monocouche de cellules aplaties et hexagonales permettant de préserver une hydratation constante de la cornée (Tiré de <http://www.djo.harvard.edu>).

## 2.2 *Optique physiologique*

### 2.2.1 **Transparence de la cornée**

La transparence est la caractéristique la plus importante de la cornée. Elle dépend de facteurs importants comme: 1) l'architecture du stroma; 2) l'hydratation du stroma; 3) l'absence de vascularisation et 4) la faible densité cellulaire.<sup>92, 93</sup>

1) **L'architecture du stroma** : Les molécules de collagène du stroma forment des fibrilles de 10 à 300 nm de diamètre, dont l'assemblage aboutit à des fibres de collagène. Ces fibres sont disposées en 250 à 300 lamelles superposées, d'une épaisseur moyenne de 2 µm. La transparence de la cornée est obtenue par la grande régularité dans le diamètre (22,5 à 35 nm) et l'espacement des fibrilles de collagène entre elles (41,5 nm), à l'intérieur des fibres de collagène. Ainsi, la régularité de l'arrangement des fibrilles est indispensable à la transparence de la cornée.<sup>68, 92, 94</sup>

Dans le cas des plaies cornéennes, il existe une modification profonde de la structure du stroma. Macroscopiquement, la régularité des faisceaux de microfibrilles de collagène est altérée et les microfibrilles sont irrégulières dans leur diamètre et dans leur répartition. Ces altérations morphologiques expliquent l'opacité de la cicatrice cornéenne.<sup>95</sup>

2) **L'hydratation du stroma** joue aussi un rôle important dans le maintien de la transparence. Cette hydratation quantifie le contenu en eau du stroma et sa valeur normale à l'état physiologique est de 3,04 mg d'eau/mg de matériel sec dans le stroma antérieur et 3,85 mg d'eau/mg de matériel sec dans le stroma postérieur.<sup>96</sup>



Sa régulation dépend de différents facteurs comme: a) Les fonctions métaboliques et de barrière de l'épithélium et de l'endothélium cornéen; b) la pression de gonflement du stroma (PG); c) la pression d'imbibition (PI) et la tension intraoculaire (TIO) (Fig.2.8).

***a) Les fonctions métaboliques et de barrière de l'épithélium et de l'endothélium cornéen***

L'épithélium cornéen a une fonction de barrière et participe au transport actif du chlorure du stroma vers le film lacrymal. Quoique plusieurs études expérimentales aient bien démontré que le transport de sodium se réalise à partir du film lacrymal vers le stroma, les forces de conduction électrochimiques *in vivo* favorisent probablement le transport de Na Cl et la mobilité des fluides depuis le stroma vers la larme.<sup>96</sup>

L'endothélium contient des transporteurs ( $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPase,  $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ ) qui pompent les solutés, le sodium et le bicarbonate du stroma à l'humeur aqueuse (voir section 2.2.1.6). L'eau se déplace passivement à travers de l'endothélium en réponse aux gradients osmotiques produits par le pompage du sel. Le transport actif des solutés semble être important pour maintenir la transparence de la cornée et compenser la tendance du stroma à s'hydrater.<sup>97-99</sup>

***b) La pression de gonflement du stroma***

La pression de gonflement du stroma (PG) correspond à la force nécessaire *in vitro* (cornée isolée) pour éviter le gonflement du stroma. Elle est due aux charges négatives des glucosaminoglycannes (GAG) qui entourent les fibrilles de collagène. Ces charges tendent à éloigner les molécules de collagène les unes des autres et donc à augmenter l'épaisseur de la cornée et l'hydratation du stroma. La valeur normale de cette

pression en présence d'hydratation et d'épaisseur normale de la cornée est de l'ordre de 54 mmHg.<sup>96, 100</sup>

L'effet de cette pression sur l'hydratation du stroma est important et peut être expliqué de la façon suivante:

Quand la pression de gonflement d'un morceau de stroma submergé dans de l'eau est balancée par des charges mécaniques, le système est en équilibre et il ne se produit pas de déplacement d'eau vers l'intérieur ou l'extérieur du tissu.

Par contre, si les charges augmentent, l'eau se déplacera hors du stroma parce que la pression de gonflement à l'intérieur du tissu est temporairement plus grande que la pression externe. Si, au contraire, la charge diminue, l'eau se déplacera vers l'intérieur car la pression sera temporairement moins grande que la pression externe. Ces différences de pression dues au changement des charges vont disparaître quand l'eau se sera déplacée vers l'intérieur ou l'extérieur du tissu.

Ensuite, si l'eau est déplacée avant la diminution des charges, une pression négative et permanente pourrait être créée à l'intérieur du tissu, c'est-à-dire la pression d'imbibition. Celle-ci a la même magnitude mais de signe contraire que la pression de gonflement (- 54mm Hg).<sup>93, 96, 100</sup>

### ***c) La pression d'imbibition et la tension intraoculaire***

La tension intraoculaire (TIO) a un effet important sur la pression d'imbibition. En effet, les fibres de collagène subissent un stress de tension causé par la TIO.

Les fibrilles exercent une force compressive sur le gel des glycosaminoglycanes qui les entoure et cette force peut être transmise d'une fibrille à l'autre.

On note aussi que la couche externe d'une fibrille a une force de compression minimale. Ainsi, en l'absence d'autres forces, le mécanisme de charges au niveau des couches des fibrilles pourrait avoir une étendue de 0 mmHg, dans la couche la plus externe, à 17 mmHg ou plus, dans la couche la plus interne.<sup>96</sup>

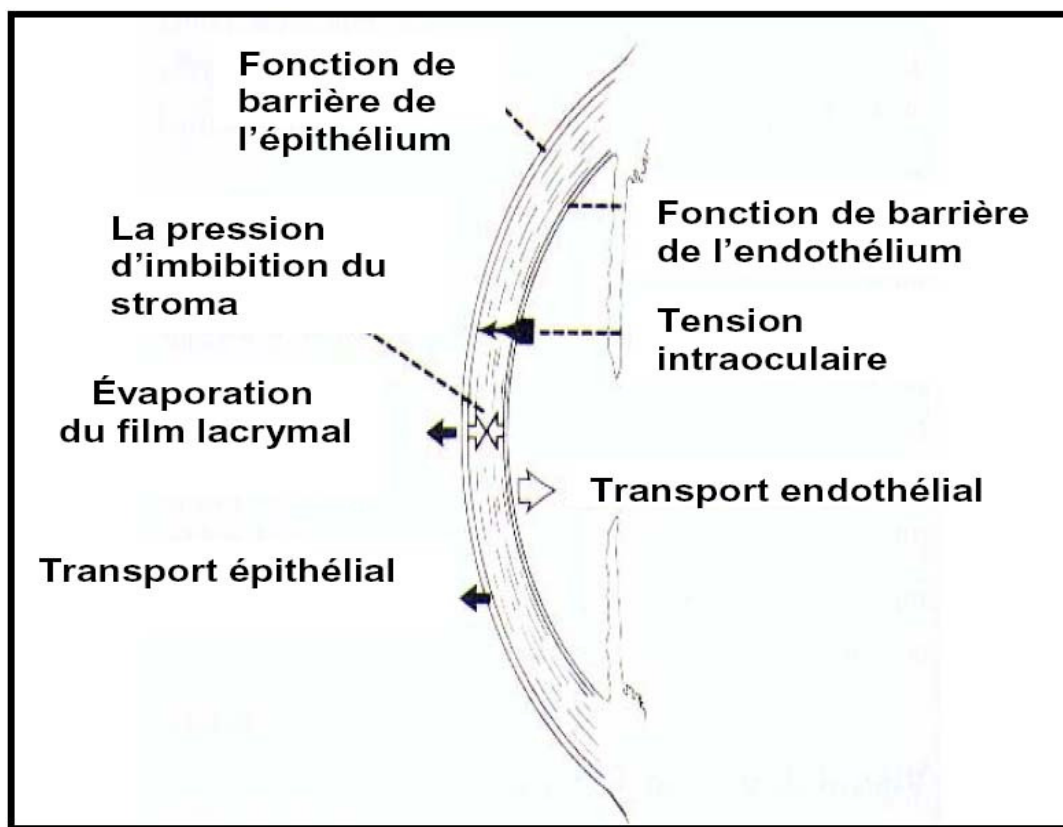


Figure 2.7: Facteurs impliqués dans le contrôle de l'hydratation du stroma cornéen: La pression intraoculaire et la pression d'imbibition du stroma favorisent l'accumulation d'eau dans le stroma. Le transport des ions à travers de membrane cornéenne réduit la pression osmotique du stroma, tels que les propriétés de membrane semi-perméable de l'épithélium et de l'endothélium équilibrent les forces favorisant l'œdème (Modifié de Klyce SD, Beuerman RW, 1998 (94)).

Des études *in vivo* ont montré une situation différente à la antérieure. La pression de gonflement du stroma a la même valeur que la pression d'imbibition, mais le rayon des charges de compression change de la couche externe des fibres stromales à la couche interne.<sup>96, 99</sup>

Ainsi, une pression d'imbibition de -54 mmHg donnera des charges de compression de la même valeur au niveau de la couche externe des fibres du stroma, mais sera réduite au niveau de la couche interne à cause de la TIO:

Pression d'imbibition: TIO – Pressin de gonflement du stroma = 17 – 54 = - 43 mmHg

L'étendue des charges de compression sur la surface cornéenne, sera entre 0 et 17 mmHg. La pression interne du stroma changera donc de -54 à -43 mmHg.

À la lumière de ces connaissances, on pourra alors expliquer la perte de la transparence cornéenne de la façon suivante:

Si la fonction de barrière de l'épithélium ou de l'endothélium est affectée, la charge mécanique diminuera de façon permanente, ce qui causera un mouvement continu d'eau vers l'intérieur du stroma avec l'augmentation de l'épaisseur stromale, la diminution de la pression de gonflement du stroma, le changement du diamètre et de la distance entre les fibres de collagène et, par conséquent, la perte de la transparence cornéenne (Fig.2.9).<sup>99</sup>

La tension intraoculaire est aussi un facteur important dans le contrôle de l'hydratation du stroma. Une cornée saine maintient son épaisseur, même en présence d'une tension intraoculaire de 50 mmHg, car cette valeur et celle de la pression de gonflement sont presque les mêmes.<sup>6</sup>

Cependant, toute augmentation de TIO de 50 mmHg, aura pour résultat une augmentation de la pression d'imbibition, ce qui favorisera l'épaississement cornéen et la perte de transparence (Ex: Pression d'imbibition = 50 – 54 = - 6 mmHg).

3) **L'absence de vascularisation et la faible densité cellulaire** sont aussi impliquées dans la transparence de la cornée. Divers facteurs peuvent être responsables de l'apparition de vaisseaux cornéens et de l'augmentation de la densité cellulaire du stroma (fibrose), produisant ainsi une diminution ou une perte totale de la transparence cornéenne.

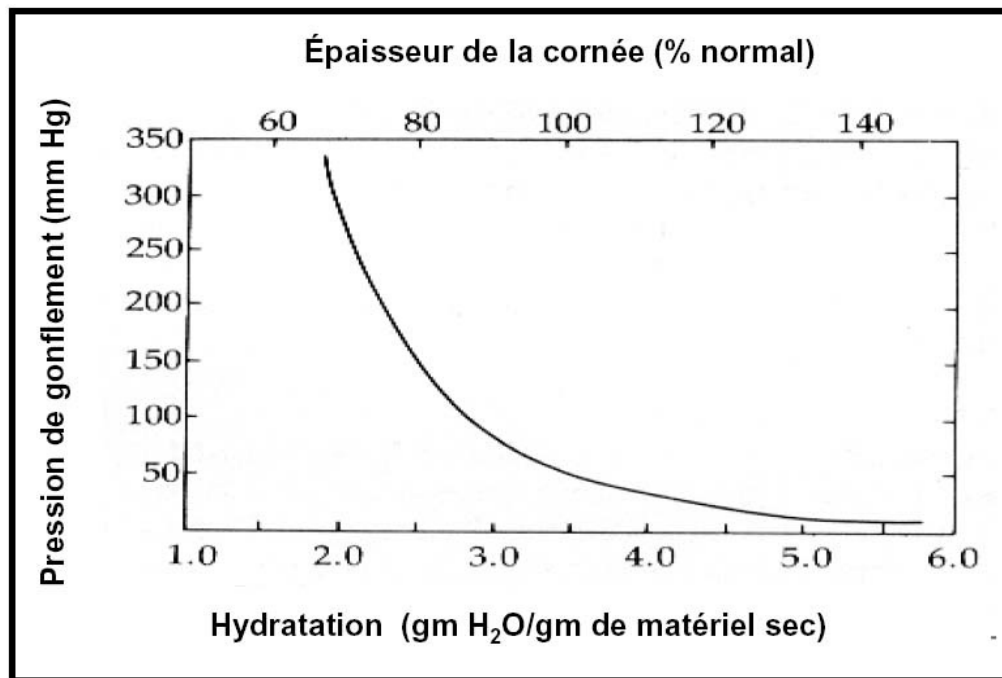


Figure 2.8: Pression du gonflement du stroma, hydratation et épaisseur de la cornée: Si la fonction de barrière de l'épithélium ou de l'endothélium est affectée, la charge mécanique diminuera de façon permanente, ce qui causera un mouvement continu d'eau vers l'intérieur du stroma avec l'augmentation de l'épaisseur stromale et la diminution de la pression de gonflement (PS) (Modifié de Klyce SD, Beuerman RW, 1998 (94)).

Parmi ceux-ci on peut nommer: 1) Les phénomènes d'hypoxie causés par l'utilisation inadéquate de verres de contact; 2) les modifications de l'architecture stromale causées par un processus cicatriciel (traumatisme physique, infectieux) ou par une maladie dégénérative (kératocône, dystrophie); 3) les variations de l'hydratation stromale secondaires à des pathologies de la surface oculaire, à un dysfonctionnement de la pompe endothéliale ou à une augmentation importante de la TIO.<sup>92,93</sup>

### 2.2.2 La puissance réfractive de la cornée

La puissance réfractive de la cornée centrale est de + 43 dioptries (D), ce qui représente le 2/3 du pouvoir réfractif de l'œil. Celle-ci est le résultat de la somme des pouvoirs réfractifs des interfaces air-larme (+ 44 D), larme-cornée (+ 5 D) et de l'humeur aqueuse (- 6 D).<sup>93</sup>

Cette puissance dépend de facteurs comme le rayon de courbure et l'indice de réfraction des différents milieux que la lumière traverse (Air: 1,000; larmes: 1,336; tissu cornéen: 1,376; humeur aqueuse: 1,336).<sup>92</sup>

Puisque les surfaces antérieure et postérieure de la cornée ne sont pas parallèles et que l'épaisseur cornéenne augmente vers la périphérie dans tous les méridiens, la surface postérieure a un rayon de courbure plus petit que celui de la surface antérieure. Par conséquent, la cornée ressemble à une lentille convexe-concave dans laquelle le pouvoir de la surface antérieure est de signe positif et celui de la surface postérieure est négatif. La moyenne du rayon de courbure de la face antérieure de la cornée à proximité du pôle est d'environ 7,8 mm avec un écart type de 0,4 mm, de sorte que chez la plupart des sujets, il varie entre 7 et 8,5 mm.<sup>101</sup> Le rayon horizontal est généralement 0,05-0,25 mm plus grand que le vertical (astigmatisme avec la règle).<sup>102</sup> Le plus souvent, le rayon apical moyen diminue dans les cas de myopie élevée.

Il y a beaucoup moins d'information sur le rayon de courbure de la surface postérieure, car celle-ci est difficile à mesurer à cause de l'influence de la face antérieure sur toute forme de mesure.<sup>103</sup> Cependant, on sait que la surface postérieure a un rayon de courbure légèrement plus court que la face antérieure (6,7 mm).<sup>104, 105</sup> Il existe une forte corrélation linéaire entre les rayons de courbures antérieure et postérieure.<sup>106</sup> La correspondance raisonnable de cette relation est:  $R_{\text{postérieur}} = 0.81 R_{\text{antérieur}}$

### 2.2.3 L'astigmatisme

L'astigmatisme est un défaut de sphéricité des milieux réfringents de l'œil. Il peut provenir d'une anomalie de la cornée, du cristallin ou des deux. L'œil astigmaté ne donne pas d'un point une image ponctuelle sur la rétine, mais 2 images linéaires appelées focales. En réalité, aucun œil n'est parfaitement stigmaté. On parle d'astigmatisme lorsque l'amétropie qu'il engendre devient appréciable et quantifiable.

Volontairement, nous nous intéresserons seulement à l'astigmatisme cornéen dans la suite de cet exposé.

#### 2.2.3.1 L'astigmatisme cornéen

L'astigmatisme cornéen est la différence cornéenne entre deux méridiens de la courbure et signifie que la cornée a une courbure plus grande dans une direction que dans l'autre (toricité excessive de la cornée).<sup>92, 100, 104, 107</sup>

Celui est majoritairement induit pour la toricité de la surface antérieure de la cornée.<sup>108</sup>

Cependant, la surface postérieure compte aussi pour l'astigmatisme cornéen, ce qu'ont démontré Dubbelman et coll.<sup>109</sup> Ils ont observé que lorsque la puissance

dioptrique de la face antérieure était positive et que celle de la face postérieure était négative, et qu'aucune différence significative n'avait été trouvée entre les axes des cylindres des deux surfaces, l'astigmatisme de la surface antérieure cornéenne (0,99 D) avait été compensé par 31 % de l'astigmatisme de la surface postérieure (- 0,305 D). Cette réduction a été plus grande que prévue, car la composante cylindrique de la face postérieure en millimètres s'est avérée être presque deux fois plus grande que celle de la surface antérieure. Ainsi, la toricité de la surface cornéenne postérieure ne reflète pas simplement celle de la surface antérieure. Le fait que la partie cylindrique de la surface cornéenne postérieure soit plus grande que celle de la surface cornéenne antérieure impliquerait une différence de l'épaisseur périphérique entre les divers méridiens cornéens.

### **2.2.3.2 Importance de l'étude de l'astigmatisme cornéen postopératoire**

Le résultat visuel d'une greffe de cornée dépend de la transparence du greffon, mais aussi de la régularité de la courbure cornéenne postopératoire.<sup>95</sup>

La GTT, de par l'incision circulaire perforante et les sutures qu'elle comporte, favorise l'apparition d'un astigmatisme. Parfois très important, il peut compromettre le résultat visuel d'un greffon pourtant transparent. En effet, l'importance de l'astigmatisme (valeur du cylindre) et son irrégularité limitent la meilleure acuité visuelle corrigée.<sup>110</sup>

Ce problème est en partie résolu avec la greffe lamellaire postérieure (GLP). Dans cette technique, l'absence de sutures cornéennes et d'une incision de pleine épaisseur, modifie peu ou pas la courbure cornéenne, n'induit presque pas d'astigmatisme et permet une récupération fonctionnelle rapide.<sup>19</sup>



### 2.2.3.3 Classification de l'astigmatisme

L'astigmatisme est classifié en astigmatisme régulier ou irrégulier. Dans cette sous-section on exposera les caractéristiques de chacun des astigmatismes.

#### 2.2.3.3.1 *Astigmatisme régulier*

Un astigmatisme est dit «régulier » lorsqu'il peut être entièrement corrigé par un verre cylindrique ou sphéro-cylindrique. Un verre cylindrique possède deux axes : l'un correcteur, l'autre non correcteur. De façon consensuelle, l'axe d'un verre cylindrique désigne en fait l'axe non correcteur du cylindre. Les deux axes forment ensemble un angle de 90°. <sup>106</sup> Celui peut être classifié en :

*a) Astigmatisme direct ou conforme à la règle :* La cornée n'étant pas sphérique mais torique, elle possède deux rayons de courbure principaux formant un angle de 90° entre eux. Un œil emmétrope possède, chez le sujet jeune, un méridien vertical plus convergent que le méridien horizontal. Le rayon de courbure du méridien vertical de la cornée est plus petit que celui du méridien horizontal. La différence moyenne entre les pouvoirs réfractifs de ces deux méridiens se situe habituellement entre 0.50 et 1.00 D et est appelée astigmatisme physiologique. <sup>94</sup>

Cette tendance peut cependant s'inverser avec l'âge, certainement en raison d'une diminution de l'élasticité cutanée avec relâchement de la paupière supérieure qui exerce une pression de moins en moins importante sur l'œil. <sup>94</sup>

On parle d'astigmatisme direct lorsque cette règle est respectée, c'est-à-dire lorsque le méridien vertical est plus convergent que le méridien horizontal. Ainsi, la

focale horizontale se situe en avant de la focale verticale, puisque le méridien vertical focalise les rayons qui le traversent sur une focale horizontale et inversement.

Les astigmatismes directs peuvent être :

- Simples : une focale se trouve sur la rétine, l'autre non. Il n'existe pas d'amétropie sphérique associée. La correction se fait par un verre cylindrique seul ;
- Simple myopique : focale verticale sur la rétine, focale horizontale en avant ;
- Simple hypermétropique : focale horizontale sur la rétine, focale verticale en arrière ;
- Composés : l'astigmatisme est associé à une amétropie sphérique. Les focales sont toutes les deux en avant ou arrière de la rétine. La correction est à la fois sphérique et cylindrique. On parle de verre sphère-cylindrique ;
- Composé myopique : deux focales en avant de la rétine ;
- Composé hypermétropique : deux focales en arrière de la rétine ;
- Mixtes : l'astigmatisme est associé à une amétropie sphérique. Une focale est en avant de la rétine et l'autre en arrière. La correction se fait donc également par un verre sphéro-cylindrique. Ainsi, on décrit un astigmatisme mixte direct avec une focale horizontale en avant de la rétine et une focale verticale en arrière.

***b) Astigmatisme indirect ou non-conforme à la règle :*** Le méridien horizontal est plus convergent que le méridien vertical en raison d'un rayon de courbure cornéen horizontal plus petit que le vertical. La focale verticale se situe en avant de la focale horizontale.<sup>111</sup> L'astigmatisme indirect peut être également simple hypermétropique, simple myopique, mixte, hypermétropique composé et myopique composé.

Quel que soit le degré de l'astigmatisme régulier, il existe un angle de 90° entre les deux principaux méridiens.

### 2.2.3.3.2 *Astigmatisme irrégulier*

Dans ce type d'astigmatisme, les principaux méridiens de la cornée ne forment pas un angle de 90° entre eux. La cornée (dioptré oculaire le plus exposé) présente une surface irrégulière suite à des déformations (kératocône), des traumatismes ou des infections. Cette irrégularité du rayon de courbure cornéen se traduit par des troubles importants de la vision (perception d'images multiples ou focales multiples). La correction s'effectue par des lentilles de contact (l'interstice entre l'œil et la lentille est remplie par une couche de larmes, ce qui élimine les irrégularités) ou par chirurgie.<sup>112</sup>

Les techniques chirurgicales le plus couramment utilisées actuellement sont les kératotomies arciformes faites à l'aide du kératome arciforme de Hanna, les incisions transverses faites à main levée au couteau diamant de kératotomie radiaire et le laser Excimer (Photo Astigmatic Refractive Keratotomy (PARK) ou Laser In-situ Keratomileusis (LASIK)).<sup>112, 113</sup>

D'autres techniques sont moins utilisées : kératotomie trapézoïdale, suture compressive, résection en coin.<sup>95, 112</sup>

Globalement, toutes les techniques sous-corrigent l'astigmatisme de l'ordre de 50%.<sup>95</sup>

## 2.2.4 Les zones optiques

La surface antérieure de la cornée a été arbitrairement divisée en quatre régions concentriques, appelés zones optiques. Ces régions sont: a) La zone centrale; b) la zone para-centrale; c) la zone périphérique et d) la zone limbique (Fig.2.10).<sup>114-117</sup>

**a) La zone centrale:** Cette zone peut être définie comme la zone qui entoure l'apex de la cornée. Il s'agit d'une zone symétrique, approximativement sphérique avec un diamètre d'environ 4 mm. Son rayon de courbure ne varie pas de plus de 0,05 mm (c'est-à-dire que la réfraction diffère de moins de 0,25 D). La zone centrale est entourée de la zone para-centrale, la zone périphérique et la zone limbique.

**b) La zone para-centrale:** Celle-ci est une zone annulaire de 4 à 7-8 mm de diamètre, avec un rayon de courbure plus plat que celui de la zone centrale. Ensemble, les deux zones (centrale et para-centrale avec la zone centrale) constituent la zone apicale utilisée pour l'ajustage de lentilles cornéennes.

**c) La zone périphérique:** Cette zone s'étend depuis le rebord externe de la zone apicale jusqu'au rebord central du limbe. Cette zone a un diamètre de 7 à 11 mm. Du point de vue topographique, c'est la région dans laquelle la cornée normale s'aplatit progressivement et devient de plus en plus asphérique.

**d) La zone limbique:** Elle est définie comme la jante située à une distance de 0.5 à 1.0 mm de la sclère, habituellement couverte par l'arcade vasculaire conjonctivale, et dont le diamètre est d'approximativement 12 mm. Puisque la cornée a un rayon de courbure généralement plus raide que fait le reste du globe, il existe un sulcus apparent entre la cornée et la sclère qui définit la fin de la première structure et le début de la deuxième.

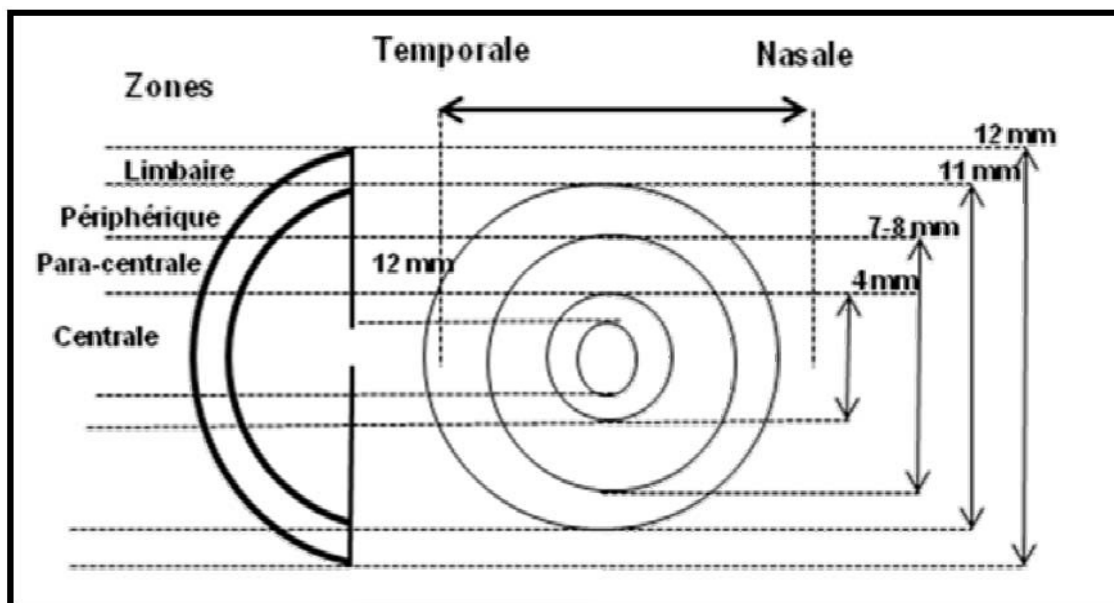


Figure 2.9: Schéma des zones optiques de la surface antérieure de la cornée: La cornée est divisée en quatre régions concentriques. Ces régions sont: a) La Zone Centrale, d'environ 4 mm de diamètre; b) la zone para-centrale, de 4 à 8 mm de diamètre; c) la zone périphérique, de 7 à 11 mm et; d) la zone limbique de 12 mm.

## **2.3 Les maladies cornéennes pertinentes à ce projet**

Tel que mentionné dans le chapitre 1, la dystrophie de Fuchs et la kératopathie bulleuse du pseudophaque, constituent deux des principales indications de greffe de cornée. Pourtant, on a considéré important de décrire les aspects le plus remarquables des ces maladies afin de mieux comprendre les mécanismes qui peuvent amener au patient atteint des celles-ci à une transplantation de cornée

### **2.3.1 La dystrophie de Fuchs**

#### **2.3.1.1 Définition**

La dystrophie de Fuchs est une pathologie primaire de l'endothélium cornéen rapportée pour la première fois en 1910 par Ernst Fuchs. Cette maladie est caractérisée par la formation d'excroissances de la membrane de Descemet (gouttes) et évolue vers l'œdème de la cornée. En général, on définit sous la terminologie de *cornea guttata* une cornée qui présente des excroissances (gouttes) situées dans la zone centrale de la membrane de Descemet et sans œdème, visibles avec la lampe à fente et en microscopie spéculaire. Lorsque la *cornea guttata* évolue vers l'œdème, le terme de dystrophie de Fuchs est utilisé.<sup>118, 119,</sup>

#### **2.3.1.2 Épidémiologie et génétique**

Il s'agit d'une pathologie omniprésente. La prévalence des gouttes en microscopie spéculaire est élevée et va de 50 à 70%.<sup>120, 121</sup> Elle augmente avec l'âge.

Lorenzetti et coll. ont retrouvé, dans une population de 2000 patients, une prévalence de *cornée guttata* de 31,5% entre 10 et 39 ans et 70,4% au-delà de 40 ans.

Dans la même étude, la prévalence des gouttes confluentes a été de 0,18% entre 10 et 39 ans et 3,9% chez les patients de 40 ans ou plus.<sup>122</sup>

Du point de vue génétique, la dystrophie de Fuchs est une pathologie héréditaire à transmission autosomal dominante ayant un haut degré de pénétrance et une expressivité variable.<sup>121, 123, 124,5,7,8</sup>

La prédominance féminine de cette maladie a été décrite par de nombreux auteurs, pouvant atteindre une proportion de 3 femmes pour 1 homme.<sup>118, 125</sup> La raison de cette prédominance féminine n'est pas encore élucidée. Il est possible qu'il s'agisse d'une pathologie polygénique et/ou que des facteurs environnementaux ou hormonaux interviennent.<sup>126</sup>

Le gène responsable de la dystrophie de Fuchs n'est pas encore connu ni localisé.<sup>127, 128</sup> Biswas et coll. ont identifié des mutations du gène COL8A2 en effectuant la cartographie du chromosome 1p34.3-p32, chez certaines familles affectées par la maladie.<sup>129</sup> D'autres études ont démontré la présence de mutations au niveau de la triple hélice d'ADN de la sous-unité alpha-2 du collagène de type VIII.<sup>130</sup> Les mutations dans le domaine de la triple hélice entravent théoriquement la stabilité de l'assemblage supramoléculaire et ont été associées à la dystrophie polymorphe postérieure (6 %) et à la dystrophie endothéliale de Fuchs (3,4%).<sup>129</sup> La corrélation phénotype génotype est faible, la même mutation pouvant entraîner différents phénotypes. La signification de ces résultats n'a été pas encore élucidée.

### **2.3.1.3 Physiopathologie**

La dystrophie de Fuchs intéresse principalement l'endothélium et la membrane de Descemet. En effet, au début de la maladie, on remarque la présence de gouttes et de dépôts des pigments rétrodescémétiques associés à l'épaississement et la diminution de la transparence de la membrane de Descemet. Dans un stade plus avancé de la maladie, on

observe la présence d'œdème stromal, situé juste devant la Descemet et derrière la couche de Bowman, puis tout le stroma est atteint. Ensuite, l'œdème épithélial apparaît. Ceci se traduit par la présence de microbulles, conférant à la cornée une surface irrégulière. Parfois à ce stade, ou plus tardivement, on peut voir survenir de larges bulles épithéliales dont la rupture entraîne de vives douleurs. Progressivement, un tissu sous-épithélial cicatriciel se forme, diminuant l'œdème épithélial et la formation des bulles, mais augmentant l'opacité cornéenne.<sup>131</sup>

Différents phénomènes ont été décrits pour expliquer la physiopathologie de la maladie:

*a) La production d'un matériel anormal entraînant la formation d'une membrane de Descemet multilamellaire à partir de la naissance:* La membrane de Descemet possède normalement deux couches : la membrane de Descemet antérieure (*Anterior banded zone* ou *ABZ*) et la membrane de Descemet postérieure (*Posterior banded zone* ou *PNBZ*). Dans les cas de la dystrophie de Fuchs, la Descemet possède les mêmes types de collagène que le sujet normal, mais sa structure est altérée, montrant 3 couches au lieu de deux. Ceci est dû à la production par des cellules endothéliales d'une troisième couche de matériel anormal à partir de la naissance, composée de fibrilles de collagène périodiques et d'une substance fondamentale amorphe. Cette troisième couche recouvre la partie postérieure de la membrane de Descemet et est en continuité avec les gouttes.<sup>132</sup> Une quatrième couche postérieure de collagène fibrillaire moins dense, aspécifique et inconstante peut être présente derrière la couche postérieure périodique (7 cas sur 11 dans l'étude de Bourne et coll.).<sup>118</sup>

Ces changements au niveau de la Descemet s'accompagnent de la présence d'un endothélium intact en périphérie. Cependant, au centre de la cornée, la couche endothéliale se montre nettement amincie, principalement au-dessus des apex des excroissances où les cellules endothéliales peuvent être absentes. On observe trois types de cellules en position endothéliale: des cellules endothéliales normales en périphérie, des



cellules d'aspect fibroblastique au centre et des cellules nécrotiques.<sup>133</sup> Les zones où l'épaississement de la membrane de Descemet et les lésions endothéliales sont les plus sévères correspondent aux régions où l'œdème cornéen est plus marqué, c'est-à-dire la cornée centrale et para-centrale.<sup>134</sup>

**b) La dysfonction de la pompe endothéliale:** Nombreuses études ont démontré que la densité des sites ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (pompe cellulaire sodium/potassium), qui sont situées sur la membrane cytoplasmique latérale des cellules endothéliales, diminue au cours la progression de la maladie.<sup>135, 136</sup>

La perte des sites ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> se traduit par une diminution de la capacité de récupération d'un œdème cornéen hypoxique. Mandell et coll. ont trouvé que le pourcentage moyen de récupération de l'œdème cornéen hypoxique était de 25,4 %/ heure dans un groupe de 22 patients ayant une dystrophie de Fuchs contre 34,2 %/ heure dans un groupe témoin de patients du même âge ayant une cornée normale. L'épaisseur cornéenne moyenne était de 562 µm dans le groupe pathologique et 537 µm dans le groupe témoin. L'apparition de l'œdème cornéen évalué par l'augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale a été corrélée au caractère confluent des gouttes.<sup>137</sup>

Contrairement à l'altération de la pompe endothéliale, la barrière endothéliale évaluée par la diffusion de la fluorescéine dans la chambre antérieure mesurée en fluorophotométrie n'a pas été altérée au cours de la dystrophie de Fuchs.<sup>138</sup> Néanmoins, les résultats des premières études ont trouvé une atteinte de la barrière endothéliale dans les formes précoces de la maladie.<sup>139, 140</sup> L'explication pourrait être que la diminution de la barrière endothéliale retrouvée au début de la dystrophie de Fuchs serait compensée postérieurement par la diminution de la densité cellulaire qui, diminuant la surface des espaces intercellulaires (conséquence de l'augmentation de la taille des cellules), augmenterait la barrière endothéliale.<sup>141</sup>

**c) Fibrose sous-endothéliale:** La dégénérescence des cellules endothéliales pourrait être une conséquence de la modification de la matrice extracellulaire sur laquelle la cellule repose. À l'inverse, une dégénérescence fibroblastique primitive de la cellule endothéliale pourrait entraîner une perte de la fonction de pompe cellulaire et une sécrétion de matériel fibreux. Enfin, l'œdème induit par la perte de la fonction de pompe pourrait avoir comme conséquence une fibrose sous-endothéliale. Ce dernier point semble exact en ce qui concerne la 4<sup>e</sup> couche de collagène anormale retrouvée à la face postérieure de la membrane de Descemet. Cette couche est connue pour être une conséquence de l'œdème cornéen chronique quelle qu'en soit l'étiologie.<sup>142</sup>

### 2.3.1.4 Diagnostic clinique

La dystrophie de Fuchs évolue lentement sur environ 10 à 20 ans, passant par des stades de *cornea guttata*, puis d'œdème cornéen, suivi de kératopathie bulleuse et enfin de fibrose antérieure, néovascularisation et d'opacification cornéenne.<sup>143</sup> Elle est bilatérale et asymétrique.

#### 2.3.1.4.1 Stades cliniques

Il existe plusieurs classifications des stades cliniques de la dystrophie de Fuchs.<sup>2</sup>  
<sup>126</sup> Dans cette étude on décrira celle de Wilson,<sup>131</sup> qui retient trois stades évolutifs:

*Stade 1:* Dans ce stade n'existe pas de symptomatologie fonctionnelle.

Les premiers signes visibles à l'examen clinique apparaissent entre le 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décennies de vie. Les gouttes sont visibles à la lampe à fente en réflexion spéculaire et en rétro-illumination sous forme d'excroissances arrondies postérieures de la membrane de Descemet. Les gouttes sont présentes au centre de la cornée, espacées, puis progressivement confluentes. Ces gouttes s'accompagnent habituellement de dépôts de pigments au niveau de l'endothélium. Les pigments peuvent même être retrouvés avant

l'apparition des excroissances visibles à la lampe à fente. Ensuite, la membrane de Descemet centrale acquiert un aspect gris, irrégulier en devenant plus épaisse. Très peu de patients (environ 4 %) évoluent vers le stade 2. Le passage du stade 1 vers le stade 2 se fait habituellement vers 50-60 ans mais il est possible que la pathologie n'évolue pas vers le stade suivant.

*Stade 2:* Ce stade se caractérise par l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle causée par l'apparition d'un œdème cornéen. Parmi les symptômes on peut mentionner le flou visuel, l'éblouissement par les lumières vives et la perception de halos colorés. Ceux se manifestent d'abord le matin au réveil du fait de l'absence d'évaporation des larmes pendant la fermeture prolongée des paupières (ce qui empire l'œdème cornéen), puis disparaissent durant la journée. Avec la progression de la pathologie, la symptomatologie devient permanente et s'accompagne d'une baisse d'acuité visuelle due à l'opacification stromale. La vision de près est affectée de manière précoce et importante au cours de la dystrophie de Fuchs. Les patients peuvent conserver longtemps une acuité visuelle de loin assez bonne (20/40) avec une mauvaise vision de près.

La biomicroscopie montre la présence d'un œdème stromal central antérieur à la Descemet ainsi qu'un œdème du stroma antérieur derrière la membrane de Bowman. La coalescence des gouttes et l'œdème stromal pré-descémétique se traduisent par l'aspect classique en *fer battu* de cette membrane et par une opacification stromale postérieure en fente fine.<sup>128</sup> L'épaisseur centrale de la cornée est augmentée. Il est alors fréquemment impossible de distinguer les gouttes à la lampe à fente, notamment lorsque celles-ci sont enfouies dans la couche fibreuse postérieure.

Progressivement, l'œdème atteint toute l'épaisseur du stroma puis s'étend en périphérie de la cornée. On peut observer des plis de la membrane de Descemet qui se forment, car l'œdème stromal croissant repousse cette membrane relativement non

élastique dans le sens postérieur.<sup>144</sup> De plus, on observe aussi une dispersion pigmentaire (phagocytose de grains de pigment mélanique par les cellules endothéliales).

Au niveau de l'épithélium, lorsque la dystrophie évolue, on observe un œdème épithélial sous forme d'une irrégularité de la surface antérieure visible avec une lumière bleue cobalt après instillation de fluorescéine puis de bulles intra et sous-épithéliales sources d'érosions douloureuses lors de leur rupture.

L'évolution de l'œdème cornéen engendre une opacification en verre dépoli et un épaissement important de la cornée centrale avec une cornée périphérique plus claire et plus fine.

*Stade 3:* Le stade final de la maladie se caractérise par l'apparition d'une fibrose sous-épithéliale, ce qui entraîne une diminution de l'œdème épithélial. La baisse d'acuité visuelle est alors profonde et la vision est réduite à la perception des mouvements. Une néovascularisation cornéenne périphérique peut se développer. Il faut remarquer que dans ce stade existe aussi un soulagement de la symptomatologie douloureuse dû à une diminution de la sensibilité cornéenne. Cette diminution de la sensibilité se produit à cause d'une destruction importante des nerfs cornéens.<sup>131</sup> En effet, au stade tardif de la maladie, la membrane de Bowman présente des fissures focales remplies du tissu connectif avasculaire qui entoure et comprime les fibres nerveuses cornéennes, produisant ainsi sa destruction.<sup>49</sup>

#### 2.3.1.4.2 Microscopie spéculaire

Laing *et coll.*<sup>145</sup> ont décrit 5 stades progressifs de la dystrophie en microscopie spéculaire:

Au *stade 1*, les gouttes sont isolées et présentent une taille inférieure à celle d'une cellule endothéliale avec spot clair central est bien défini. Les cellules endothéliales voisines montrent une morphologie normale (Fig. 2.11. A et B)

Au *stade 2*, les gouttes sont isolées avec une taille proche de celle d'une cellule endothéliale. La morphologie des cellules endothéliales voisines est anormale. Celles sont allongées et forment une rosette et leur contour est estompé au contact de la goutte. La morphologie cellulaire autour de la rosette est normale (Fig. 2.11 C et D).

Au *stade 3*, les gouttes commencent à confluer et présentent une taille de 5 à 10 cellules endothéliales. La morphologie des cellules endothéliales voisines est anormale. Les cellules plus distantes restent normales. Deux types de gouttes peuvent être observés: a) les gouttes régulières qui sont arrondies avec un spot central rond ou ovale bien limité (Fig. 2.11 E et F) et, b) les gouttes irrégulières qui ont un spot central aux limites mal définies et d'intensité variable.

Au *stade 4*, les gouttes sont confluentes et elles donnent une image multilobée comportant plusieurs spots clairs. On peut observer aussi des gouttes isolées de distribution irrégulière. La morphologie des cellules endothéliales est anormale, même celles à distance des gouttes, avec une augmentation importante de la surface cellulaire. Les deux types de gouttes (régulières et irrégulières) peuvent être observés (Fig. 2.11 H et I).

Au *stade 5*, aucune cellule et aucun contour cellulaire n'est visible. L'aspect du reflet endothélio-descémétique est inversé avec des contours clairs beaucoup plus brillants que la surface cellulaire normale entourant des zones noires qui résultent des dépôts de collagène (Fig.2.11 J et K).

#### ***2.3.1.4.3 Associations pathologiques***

L'association entre la dystrophie de Fuchs, la cataracte, le glaucome à angle ouvert, l'hypermétropie et la fermeture de l'angle a été signalée.

Pitts et coll.<sup>146</sup> ont observé que la longueur axiale de l'œil (22,1 mm versus 23,4 mm) et la profondeur de la chambre antérieure (2,2 mm versus 2,7 mm) étaient significativement plus petites chez des patients ayant eu une dystrophie de Fuchs que chez des patients témoins. La réfraction a montré une tendance nette à l'hypermétropie (+ 2,48 D versus - 0,31 D).

De plus, 12 % des patients malades (3/24) avaient un glaucome à angle fermé et 38 % avaient une presbytie précoce avant l'âge de 30 ans.<sup>146</sup>

De même, Løwenstein et coll. ont rapporté que les patients ayant une dystrophie de Fuchs possédaient une longueur axiale plus courte, une chambre antérieure plus étroite et sont plus souvent hypermétropes que des patients témoins normaux.<sup>147</sup>

Brooks et coll. ont démontré que la chambre antérieure était significativement plus étroite chez des patients ayant eu un glaucome à angle fermé que chez ceux ayant une cornée guttata ou une dystrophie de Fuchs.

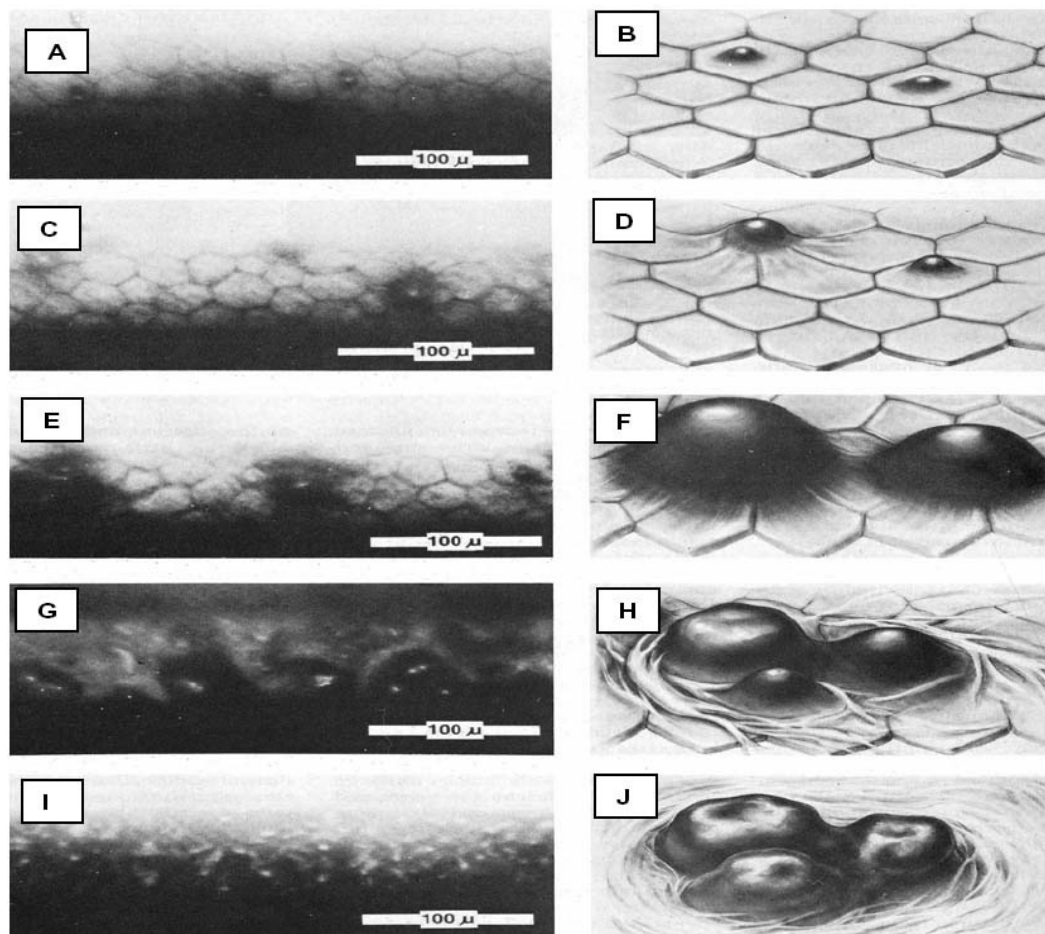


Figure 2.10: Images de microscopie spéculaire et schémas représentant les 5 stades de la cornea guttata dans la dystrophie de Fuchs (X100). A et B, Stade 1: Des gouttes isolées, de taille inférieure à celle des cellules endothéliales sont observées dans ce stade. Les cellules voisines détiennent une morphologie normale. C et D, Stade 2: Les gouttes sont isolées et ont une taille proche de celle d'une cellule endothéliale. Les cellules voisines montrent une morphologie anormale. Celles-ci sont allongées et leur contour est estompé au contact avec les gouttes. E et F, Stade 3: Les gouttes commencent à confluer et ont une taille de 5 à 10 cellules endothéliales. Les cellules voisines sont anormales et celles plus distantes restent normales. G et H, Stade 4: Les gouttes sont confluentes et donnent une image multilobée. La morphologie des cellules endothéliales est anormale aussi à distance. I et J, Stade 5: Les cellules endothéliales ne sont pas visibles. Des zones noires, présentant contours claires plus brillantes que la surface cellulaire normale, sont observées (Tiré de Laing, 1981(132)).

La cornée guttata et la dystrophie de Fuchs étant relativement rares chez les patients ayant eu un glaucome à angle étroit (2/88) dans cette étude.<sup>148</sup>

La cataracte est souvent présente associée à la dystrophie de Fuchs. Il est difficile de savoir si cette association est directe ou si elle est due à un facteur confondant, l'âge. En effet ces deux pathologies progressent significativement et leur fréquence augmente avec l'âge des patients.<sup>128</sup>

La dystrophie de Fuchs peut être associée au kératocône. Lipman et coll. ont rapporté l'association de kératocône héréditaire et de dystrophie de Fuchs dans une même famille.<sup>149</sup>

Aucune association de la dystrophie de Fuchs avec une pathologie systémique n'a été formellement démontrée.<sup>126</sup>

### **2.3.1.5 Histopathologie**

Les caractéristiques au niveau histologique de la dystrophie de Fuchs observées avec les techniques de microscopie optique et électronique seront exposées dans cette section.

#### **2.3.1.5.1 Microscopie optique**

Le signe caractéristique de la dystrophie de Fuchs est la présence d'excroissances postérieures de la membrane de Descemet.<sup>121, 133</sup> Cette membrane est épaissie (14 à 40 µm pour une épaisseur normale à l'âge de 50 ans d'environ 10-12 µm) et l'augmentation d'épaisseur suit l'évolution clinique de la maladie.<sup>121</sup>

La Descemet a une structure laminaire avec des densifications focales au PAS (*Periodic Acid Schiff*) correspondant aux gouttes. Les gouttes ont une forme ovale sessile



ou pédiculée et peuvent être enfouies dans une fibrose sous-endothéliale moins dense que la membrane de Descemet.<sup>118</sup> La classification de Hogan<sup>121</sup> distingue quatre formes histologiques qui résument ces changements au niveau de la Descemet: 1) L'épaississement modéré la membrane de Descemet avec des gouttes proéminentes régulièrement espacées; 2) l'épaississement de la Descemet marqué avec des gouttes peu proéminentes; 3) l'épaississement et la délamination de la membrane de Descemet avec des gouttes dupliquées ou enfouies et; 4) l'épaississement et la délamination de la membrane de Descemet sans gouttes. Plusieurs formes histologiques différentes peuvent être retrouvées sur la même cornée (Fig.2.12).

L'épaisseur des cellules endothéliales est diminuée et celles-ci montrent des noyaux irrégulièrement espacés, des vacuoles et des desgranulés de pigment.<sup>118</sup>

La diminution de l'épaisseur des cellules endothéliales est maximale en regard des gouttes.

À ce niveau l'endothélium peut être absent. Le nombre de noyaux visibles en coupe histologique est diminué.<sup>121</sup>

Le stroma présente un œdème avec un espacement irrégulier des lamelles de collagène. L'œdème diminue lorsque la maladie arrive un stade avancé avec une augmentation du nombre de kératocytes.<sup>133</sup>

La membrane de Bowman peut être normale ou présenter des ruptures remplies d'un tissu fibreux. Sous l'épithélium, à un stade avancé de la maladie, se forme une fibrose avasculaire qui peut atteindre une épaisseur de 350 µm.<sup>150</sup> Cette fibrose peut pénétrer l'épithélium sus-jacent et parfois isoler des îlots épithéliaux. Au niveau de l'épithélium on retrouve un œdème des cellules basales, puis des bulles sous-épithéliales. L'épaisseur de l'épithélium peut être irrégulière, la base de l'épithélium peut être ondulée et des replis de la membrane basale sont observés.

En immunohistochimie, des dépôts de  $\beta$ ig-h3 (protéine de 683 acides aminés et 68 kilo Daltons codée par BIGH3 un gène sous la dépendance de TGF $\beta$ ) sont retrouvés dans la membrane de Descemet, dans la couche postérieure de collagène et dans la fibrose sous-épithéliale.<sup>151</sup> Ces dépôts s'accompagnent de dépôts de collagène VI. L'association de  $\beta$ ig-h3 et de collagène VI suggère que ces deux molécules pourraient jouer un rôle dans l'ancrage du tissu pathologique (fibrose sous-épithéliale et couche postérieure de collagène) sur le stroma sous-jacent.<sup>152</sup>

#### **2.3.1.5.2 Microscopie électronique**

Les excroissances de la Descemet sont retrouvées d'abord au centre de la cornée puis en périphérie. Les gouttes s'accompagnent d'une augmentation d'épaisseur de la membrane de Descemet, de la désorganisation des structures périodiques et d'une augmentation du collagène à longue périodicité. Les gouttes sont parfois enfouies dans une couche de collagène postérieure ou peuvent être absentes.<sup>133, 153</sup>

La structure de la membrane de Descemet est aussi modifiée au cours de la dystrophie de Fuchs.<sup>118, 133</sup> La membrane de Descemet postérieure (PNBZ ou *Posterior Non Banded Zone*) est très fine ou absente, son épaisseur normale étant de 3  $\mu$ m à 20 ans et 10  $\mu$ m à 80 ans (Fig 2.13).<sup>154</sup>

La PNBZ est recouverte en arrière par une couche postérieure de collagène périodique (périodicité 100-110 nm) en continuité avec les gouttes. Cette couche postérieure, caractéristique de la dystrophie de Fuchs, est constituée de fibrilles de 10 à 20 nm de diamètre et d'une substance fondamentale amorphe. Son aspect ultrastructural est proche de celui de l'ABZ, mais l'arrangement des fibrilles de collagène est moins régulier du fait de la présence de la substance amorphe. Son épaisseur moyenne est de

16,6  $\mu\text{m}$ .<sup>118</sup> Une 4<sup>e</sup> couche postérieure de collagène fibrillaire moins dense, aspécifique et inconstante peut être trouvée en arrière de la couche postérieure périodique.

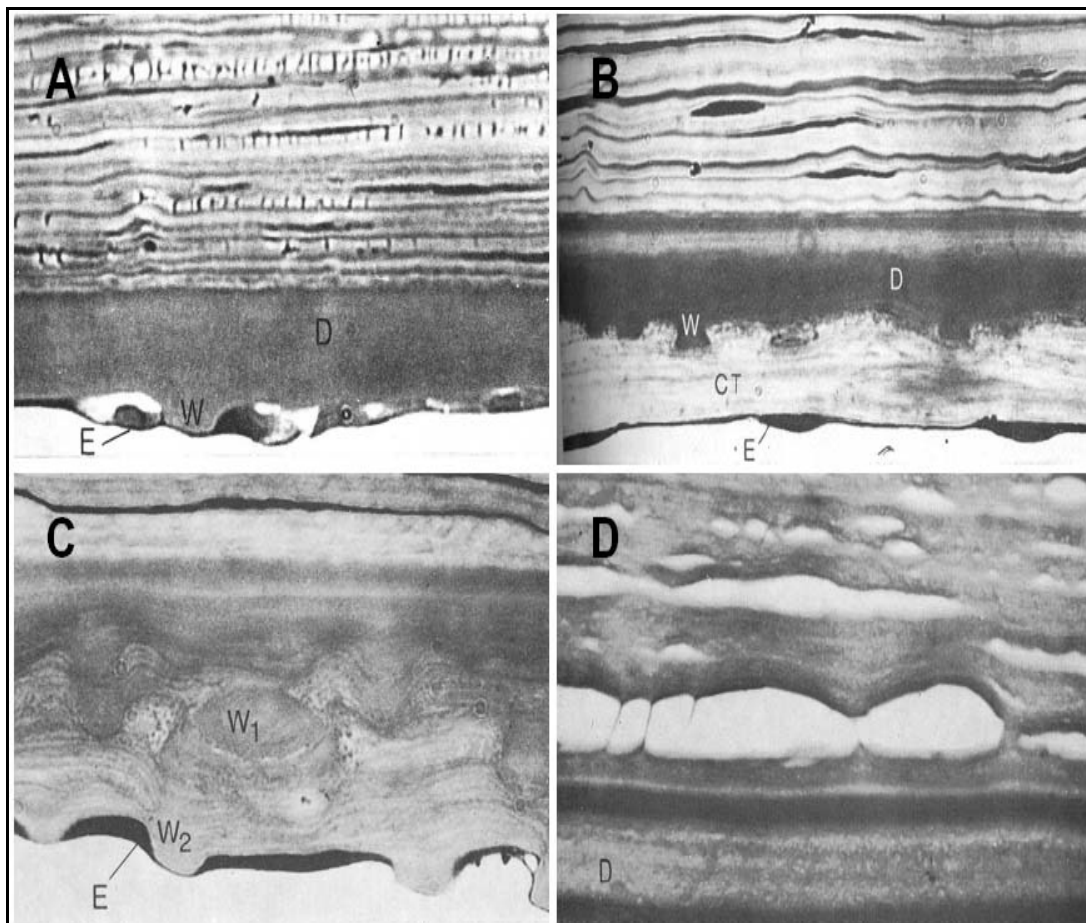


Figure 2.11: Classification histologique de Hogan: formes morphologiques de la membrane de Descemet dans la Dystrophie de Fuchs. **Forme 1:** L'image A montre un épaissement modéré de la membrane de Descemet (D) avec la présence de gouttes proéminentes (W) régulièrement espacées et atténuation de l'endothélium (E) au dessous de l'apex d'une goutte (X640). L'image B montre une goutte (W) enterré dans une fibrose (CT) sous endothéliale (X810). **Forme 2:** L'image C montre un épaissement de la membrane de Descemet (D) avec présence d'une goutte enfuie dans le tissu connective ( $W_1$ ) et d'une autre ( $W_2$ ) adjacente à l'endothélium (X810). **Forme 4:** L'image D montre la délamination de la membrane de Descemet en absence de gouttes (X480) (Tiré de Hogan, 1974 (110)).

Cette couche est composée de fibrilles de collagène de 20 à 30 nm de diamètre et irrégulièrement espacées, de trousseaux de fibrilles périodiques (périodicité de 100-150 nm), de filaments de 10 nm de diamètre, et d'un matériel amorphe.<sup>118</sup>

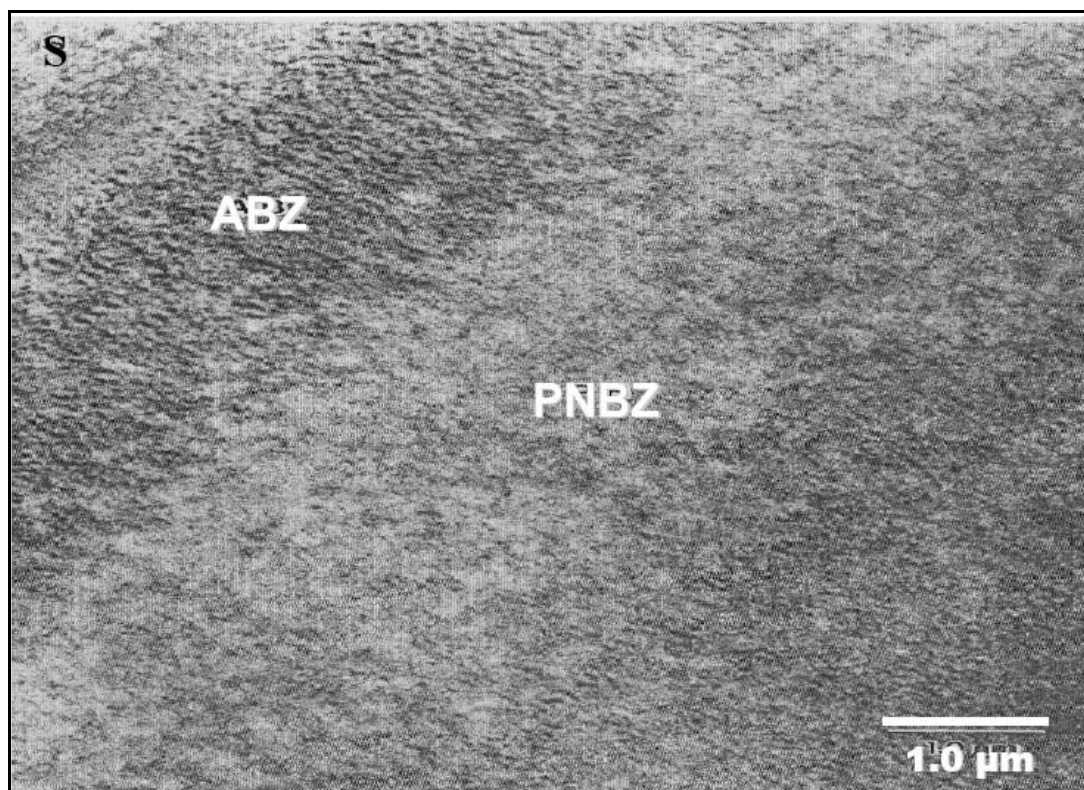


Figure 2.12: Absence de membrane de Descemet postérieure (PNBZ) dans la Dystrophie de Fuchs (Tiré d Bourne, 1982 (3)).

Des amas de microfibrilles élastiques (d'un diamètre de 10-16 nm et de structure tubulaire en coupe transversale) sont retrouvés autour des gouttes.<sup>155</sup> Sa présence est liée à l'existence d'œdème stromal et épithélial sévère et son épaisseur est corrélée à l'épaisseur cornéenne centrale in vivo. La relation entre œdème cornéen et la couche fibrillaire postérieure semble indiquer que celle-ci est sécrétée à partir de la période de décompensation endothéliale.<sup>118</sup> Les caractéristiques de l'ultrastructure de la membrane de Descemet dans la Dystrophie de Fuchs sont résumées dans le tableau 2.1.

En immuno-microscopie électronique, l'ABZ de cornées normales ou présentant une dystrophie de Fuchs et la couche postérieure périodique de la dystrophie de Fuchs sont composées de collagène VIII, alors que les marquages des principaux types de collagène retrouvés dans le stroma cornéen (I, III, V, VI) ainsi que la fibronectine, la laminine et la ténascine sont absents.<sup>156</sup>

Les cellules endothéliales ont un aspect en général normal, mais on observe également de nombreuses cellules dégénérées avec de grandes vacuoles, des organites œdématisés et des ruptures de la membrane cytoplasmique. L'épaisseur des cellules endothéliales est diminuée. Les espaces intercellulaires peuvent être élargis avec une ouverture des complexes jonctionnels (zonula occludens). Des jonctions intercellulaires de type desmosomes (normalement absents dans l'endothélium normal) peuvent être trouvées.<sup>121, 133</sup>

Des dilatations du réticulum endoplasmique remplies d'un matériel granulaire et des granules de pigment sont observées. De plus, il existe une métaplasie fibroblastique des cellules endothéliales entraînant la présence de deux types cellulaires différents: cellules d'aspect normal mais ayant une fonction anormale et cellules d'aspect fibroblastique.<sup>157</sup>

Avec la progression de la maladie les lésions cellulaires endothéliales augmentent jusqu'à la mort cellulaire avec des noyaux pycnotiques. En cryofracture, la densité en particules intramembranaires est diminuée au niveau de la membrane cytoplasmique latérale (ce qui reflète probablement la perte des sites ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) et les complexes jonctionnels apico-latéraux sont altérés (ce qui serait en faveur d'une altération de la fonction de barrière endothéliale).<sup>158</sup>

En microscopie électronique à balayage, on retrouve des cellules de morphologie fibroblastique (cellules fusiformes allongées avec des prolongements) à la surface

postérieure de la Descemet ainsi que des cellules de morphologie endothéliale (cellules plates polygonales) (Fig.2.14.). Certaines cellules endothéliales sont en cours de transformation fibroblastique. Le matériel fibrillaire présent à la face postérieure de la cornée entoure les gouttes. Les cellules de morphologie endothéliale peuvent être absentes.<sup>159</sup> À cause de l'œdème existant, les lamelles du stroma présentent une épaisseur variable et une forme plus ondulée. L'espace interfibrillaire est augmenté.

<b>Couches de la membrane de Descemet</b>		
<b>Descemet antérieure (ABZ)</b>	<b>Descemet Postérieure (PNBZ)</b>	<b>Couche fibrillaire ou 4ème couche</b>
<p><i>Secretée par l'endothélium entre le 4ème. mois et la fin de la grossesse</i></p> <p><i>L'épaisseur est normale (3µm)</i></p> <p><i>Perioricité normale des fibrilles de collagène de 100-110nm</i></p>	<p><i>PNBZ très fine ou absente</i></p> <p><i>Recouverte en arrière par une couche de collagène périodique (100-110nm)</i></p> <p><i>La couche de collagène est caractéristique de la Dystrophie de Fuchs</i></p> <p><i>Cette couche de 16,6 µm d'épaisseur, est composée de fibrilles de 10 à 20 nm de diamètre et d'une substance fondamentale amorphe</i></p>	<p><i>Aspécifique et inconstante</i></p> <p><i>Localisée en arrière de la couche de collagène périodique</i></p> <p><i>Cette couche est composée de fibrilles de 10 à 30 nm de diamètre, irrégulièrement espacée, de trousseaux de fibrilles périodiques (100-150 nm), de filaments de 10 nm de diamètre, et de matériel amorphe</i></p>

Tableau 2.1: Ultrastructure de la membrane de Descemet dans la Dystrophie de Fuchs.

L'œdème stromal est plus marqué au centre de la cornée. Les kératocytes peuvent avoir un aspect activé et être entourés d'un matériel filamenteux et granulaire. La

membrane de Bowman a souvent une morphologie normale, mais peut présenter des ruptures remplies par le tissu fibreux sous-épithélial.<sup>155</sup>

Les lésions de l'épithélium comportent l'œdème épithélial et la formation d'un tissu conjonctif sous-épithélial. La fibrose sous-épithéliale est avasculaire et peut pénétrer l'épithélium. Cette fibrose est composée de fibrilles de 10-20 et 30 nm, d'un matériel amorphe et de fibroblastes activés. Les cellules épithéliales basales sont le siège d'un œdème intracellulaire et intercellulaire.

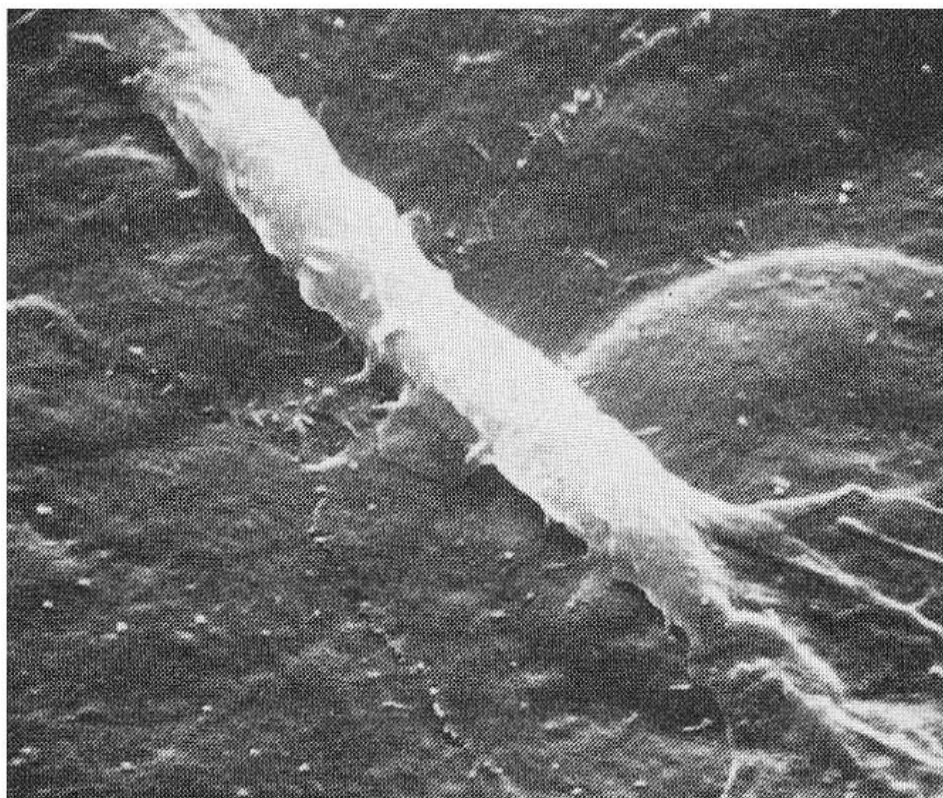


Figure 2.13: Microphotographie montrant une cellule de morphologie fibroblastique. Celle-ci montre un aspect fusiforme avec des prolongements dendritiques (Tiré de Polack, 1974 (146)).

La membrane basale épithéliale a une structure normale ou peut être épaissie. L'œdème intracellulaire entraîne une rupture de la membrane cytoplasmique puis des kystes sous-épithéliaux.

Des inclusions tissulaires peuvent se former à l'intérieur de l'épithélium entourées de matériel fibrillaire. Des cellules aplaties, correspondant soit à des fibroblastes soit à des cellules de Schwann avec des fibres amyéliniques, peuvent être observées entre la couche basale épithéliale et la membrane de Bowman. La chromatine des noyaux des cellules basales peut être condensée.<sup>150</sup>

#### **2.3.1.6 Traitement:**

Un traitement conservateur est utilisé aux premiers stades de la maladie. En présence d'œdème cornéen peu évolué, le traitement symptomatique de celui-ci peut être prescrit. Il repose sur l'instillation d'une solution salée hypertonique (chlorure de sodium à 5 %) qui aide à résorber cet œdème.<sup>160-162</sup> On peut aussi proposer au patient de sécher prudemment ses cornées à l'aide d'un sèche-cheveux au réveil.<sup>163</sup>

Lorsque l'œdème résiste au traitement symptomatique et se prolonge dans la journée, le port de lentilles hydrophiles thérapeutiques peut être indiqué.<sup>164</sup> Les lentilles apportent un confort important en diminuant la symptomatologie douloureuse et en diminuant l'astigmatisme irrégulier antérieur, ce qui améliore la vision. Il faut éviter le port nocturne et être vigilant vis-à-vis le risque d'abcès microbien.

L'existence de glaucome ou de TIO élevée peut être une indication de médication topique anti-glaucomeuse. La chirurgie du glaucome est indiquée pour les cas qui ne répondent pas au traitement médicamenteux.<sup>165, 166</sup>



Les ponctions de la membrane de Bowman peuvent être réalisées afin d'accélérer la constitution de la fibrose sous épithéliale et donc diminuer la formation de bulles sous-épithéliales, ce qui diminue les douleurs.<sup>167, 168</sup>

Quand il existe une perte importante de la vision, associée d'une symptomatologie douloureuse réfractaire, l'indication d'une greffe totale traditionnelle (GTT) ou lamellaire postérieure (GLP) de cornée peut être proposée. Les objectifs recherchés sont l'apport de cellules endothéliales saines afin de restituer les fonctions endothéliales de barrière et de pompe, de faire disparaître la symptomatologie douloureuse et d'améliorer la vision du patient (voir section 2.4).

Il faut mentionner que pour réduire la douleur, certains auteurs ont aussi proposé une cautérisation trans-épithéliale de la membrane de Bowman, une photokératectomie thérapeutique, une tarsorrhaphie, voire un recouvrement conjonctival.<sup>169, 170</sup> Toutefois, aucune de ces interventions n'améliore la vision.

## 2.3.2 Kératopathie bulleuse de l'aphaque ou du pseudophaque

### 2.3.2.1 Définition

La kératopathie bulleuse est une dégénérescence de la cornée causée par une décompensation de la couche endothéliale. Cette pathologie se caractérise par la présence d'un œdème stromal irréversible et des vésicules sous-épithéliales qui se produisent par le passage de fluide vers les couches antérieures depuis un endothélium inefficace poussé par la pression intraoculaire.<sup>171</sup>

Quand la décompensation endothéliale résulte d'un dommage des cellules de l'endothélium après l'extraction de cataracte et l'implantation d'une lentille intraoculaire (IOL), on parle de kératopathie bulleuse du pseudophaque (kératopathie du pseudophaque). La condition est désignée sous le nom de kératopathie bulleuse de l'aphaque (kératopathie de l'aphaque) dans le cas d'absence d'un implant.

### 2.3.2.2 Épidémiologie

L'incidence de la kératopathie bulleuse s'est avérée plus haute chez les femmes et plus encore dans leur huitième décennie de la vie.<sup>172-176</sup> Le temps moyen de développement de cette maladie après chirurgie de cataracte varie entre 8 mois à 7 ans.<sup>177-179</sup>

Le grand nombre de chirurgies de cataracte réalisées chaque année dans les pays industrialisés explique la fréquence de la kératopathie de l'aphaque et du pseudophaque, qui représentent une des principales indications de la greffe de cornée.<sup>175, 176, 180, 181</sup> L'apparition de l'œdème cornéen pouvant être très retardée par rapport à la chirurgie, le risque d'œdème cornéen postopératoire augmente avec le temps après la chirurgie de

cataracte. Le taux de kératopathie de l'aphaque et du pseudophaque a augmenté avec le temps pour atteindre un maximum à la fin des années 1980, mais il a considérablement diminué depuis avec les progrès techniques de la chirurgie de la cataracte (voir section 2.3.3.3).

### 2.3.2.3 Physiopathologie

Différents facteurs sont associés à l'apparition d'oedème de la cornée après la chirurgie de la cataracte, parmi lesquels on peut nommer: 1) Un faible nombre des cellules endothéliales préexistantes; 2) Le trauma chirurgical à l'endothélium; 3) les syndromes liés aux lentilles intraoculaires; 4) le décollement iatrogénique de la membrane de Descemet et; 5) le syndrome de Brown- Mc Lean.<sup>182, 183</sup> Cet oedème localisé périphérique est généralement suivi par le développement de la kératopathie du pseudophaque.

*1) Un faible nombre des cellules endothéliales préexistantes:* Quelques patients développent un œdème cornéen en dépit d'une chirurgie atraumatique. Ceci peut se produire parce que ces patients possèdent des comptes préopératoires anormalement bas (<1000 cellules/mm<sup>2</sup>) de cellules endothéliales.<sup>184</sup> Dans ces cas, l'examen de l'œil controlatéral aide au diagnostic puisque cette condition est en général bilatérale.<sup>163</sup> Un examen bilatéral préopératoire minutieux de l'endothélium avec la lampe à fente sous magnification élevée serait d'une grande utilité afin de déterminer la présence ou non de dystrophie primaire endothéliale préexistante. Cette pathologie, fréquemment non diagnostiquée avant la chirurgie de cataracte, semblait être une cause importante de kératopathie bulleuse après l'extraction extra-capsulaire de cataracte (*Extracapsular catatact extraction, ECCE*) non compliquée associée à l'implantation de lentille intraoculaire dans la chambre postérieure (LIO-CP).<sup>185-187</sup>

Des résultats publiés ont rapporté que la kératopathie du pseudophaque apparaît plus rapidement chez les patients avec LIO-CP que dans ceux avec implant de chambre

antérieure (LIO-CA), ce qui suggère que la dystrophie primaire de l'endothélium est le facteur le plus important à considérer. Contrairement aux LIO-CP le contact intermittent de l'implant avec la surface des cellules endothéliales, l'inflammation, et le design des LIO sont les facteurs qui favorisent le développement de kératopathie du pseudophaque chez les patients avec LIO-CA.<sup>185, 188</sup>

Ainsi, on peut conclure que le diagnostic préopératoire de dystrophie primaire endothéliale est importante afin d'instaurer une stratégie qui éliminera les risques opératoires de dommage et de perte des cellules endothéliales.

À l'heure actuelle nous avons plusieurs moyens pour protéger l'endothélium durant la chirurgie de cataracte, parmi lesquelles on peut nommer : 1) l'usage de substances viscoélastiques, la réduction du temps d'ultrason délivré dans l'œil pendant la chirurgie et la phacoémulsification dans le sac capsulaire afin de protéger la couche endothéliale de traumatismes mécaniques ; 2) l'utilisation de solutions d'irrigation contenant du chlorure de calcium et du glutathion puisque l'absence de ces deux composants cause la perte des unions cellulaires en les rendant labiles ; 3) la réalisation d'une vitrectomie antérieure dans le cas de présence de vitré dans la chambre antérieure de l'œil, afin d'éviter le contact entre celui-ci et les cellules endothéliales ; 4) la réalisation de petites incisions afin d'éviter une manipulation excessive de la plaie.<sup>189-192</sup>

**2) *Le trauma chirurgical de l'endothélium:*** Le trauma chirurgical est probablement la cause la plus commune et la plus importante de décompensation endothéliale. L'utilisation prolongée de l'énergie à ultrasons pendant la phacoémulsification requise en présence d'un noyau plus dur, ou l'extraction traumatique du cristallin dans ECCE, peuvent être à l'origine d'une dysfonction irréversible des cellules endothéliales. Le contact de la cryo-sonde ou du cristallin avec la couche endothéliale, étaient des causes importantes de trauma endothélial à l'époque de l'extraction intra-capsulaire de cataracte (Intracapsular cataract extraction, ICCE).<sup>193</sup>

Dans les dernières années, l'évolution des techniques chirurgicales a résolu en partie plusieurs des problématiques antérieures, de telle sorte qu'il existe actuellement moins de dommage aux cellules endothéliales au cours d'une chirurgie de la cataracte. En sont un exemple, le développement et l'utilisation de matériel viscoélastique. Il a été suggéré que les nouvelles substances viscoélastiques comme l'hyaluronate de sodium ou le chondroitin sulfate ont une meilleure capacité de protéger l'endothélium pendant la phacoémulsification et l'implantation de LIO que l'hydroxypropyl- methyl-cellulose.<sup>194</sup>  
<sup>195</sup> Le taux normal de perte de cellules endothéliales après l'âge de 20 ans est de 0,5% par an. Bourne et al. ont démontré qu'il n'existait pas de différence significative dans la perte totale des cellules endothéliales un an après phacoémulsification ou ECCE avec l'utilisation de matériel viscoélastique (10,5% vs 9,1%).<sup>196</sup>

La difficulté lors de l'insertion des LIO, en particulier de LIO-CA, est aussi associée à une incidence plus élevée d'oedème cornéen. Kaufman et Katz ont rapporté que l'insertion de LIO peut endommager l'endothélium cornéen.<sup>197</sup> Ils sont observés la présence des cellules endothéliales viables adhérees aux surfaces d'implants extraits lors de la transplantation cornéenne chez des patients avec diagnostic de kératopathie du pseudophaque. Ces cellules avaient vraisemblablement adhérees aux implants lors de leur insertion, menant au dommage endothélial de cellules puis à l'apparition d'oedème cornéen.

Des causes moins fréquentes de trauma chirurgical ont été décrites, comme le syndrome toxique de destruction de cellules endothéliales (*Toxic endothelial cell destruction syndrome*, TECDS)<sup>198</sup> et le syndrome toxique du segment antérieur (*Toxic anterior segment syndrome*, TASS).<sup>199</sup> Le TECDS est caractérisé par l'apparition d'un oedème cornéen profond 24 heures après la chirurgie. Les stéroïdes ne sont pas particulièrement efficaces pour traiter cette condition.<sup>200</sup> Des effets toxiques aux cellules endothéliales cornéennes avaient été démontrés de façon expérimentale en utilisant des

solutions antiseptiques topiques utilisées avant la chirurgie, des solutions d'irrigation intraoculaires, et des concentrations intraoculaires élevées de médicaments.<sup>201</sup> Cliniquement, quelques jours après l'intervention, il a été observé la présence de plis de la membrane de Descemet en forme d'étoile, un épaissement important de la cornée, et une diminution importante de l'acuité visuelle (compter des doigts). Le mécanisme de l'œdème cornéen est lié à une panne de la fonction de barrière de l'endothélium.

Le TASS est cliniquement semblable au TECDS mais présente une symptomatologie différente. Bien que tous les deux se caractérisent par l'apparition d'un œdème cornéen 1 à 2 jours après chirurgie, l'œdème dans le TASS est moins prononcé. De plus, le TASS a une réponse inflammatoire marquée avec présence possible d'hypopyon.<sup>199</sup> L'instillation de stéroïdes topiques toutes les 2 à 6 heures est efficace pour traiter cette pathologie. La maladie peut causer des dommages permanents à l'endothélium cornéen, de l'œdème maculaire cystique et un dommage au trabéculum pouvant mener au glaucome.

**3) Les syndromes associés aux implants intraoculaires (IOL Syndromes):** Tel que mentionné antérieurement, les implants de chambre antérieure (LIO-CA) sont les plus associés à l'œdème cornéen et à l'kératopathie du pseudophaque que les LIO-CP.<sup>172, 173, 176, 202, 203</sup> Cependant, certains auteurs ont suggéré que l'utilisation d'une LIO dans les cas d'un iris en plateau est une cause fréquente de kératopathie du pseudophaque.<sup>174, 203</sup> L'œdème se caractérise par une localisation initialement au-dessus de la zone traumatisée mais il progresse habituellement vers les zones adjacentes. Cet œdème apparaît quelques années après la chirurgie de cataracte et peut être le résultat d'une perte excessive de cellules endothéliales lors de la chirurgie causant une fonction endothéliale insuffisante pour le maintien de la clarté de la cornée.

D'autres études ont rapporté une incidence d'œdème cornéen entre 1% et 10% associée soit aux implants fixés à l'iris, à l'usage d'implants dans les cas d'iris en plateau,

et aux LIO-CA à anses fermées.<sup>193</sup> Dans la plupart des cas, l'œdème est apparu au moins un an après la chirurgie de cataracte.

Le positionnement et la stabilité des implants sont des objectifs importants pour maintenir la transparence cornéenne, de même que les matériaux à utiliser pour leur confection et leur design.<sup>204, 205</sup>

Dans les années 60 et 70, les LIO fixées à l'iris étaient l'alternative la plus commune pour l'aphakie. Celle-ci avaient comme caractéristique d'être petites et instables, se déplaçaient comme un essuie-glace à chaque clignement, ce qu'entraînait des dommages endothéliaux importants. Les lentilles avec des optiques surdimensionnées abîmaient le corps ciliaire, menant à l'apparition d'hyphéma, d'uvéïte et de glaucome.<sup>206,</sup>  
207

Les LIO-CA semi flexibles à anses fermées avaient comme caractéristique de bouger de façon démesurée à l'intérieur de la chambre antérieure avec le déplacement antérieur de l'optique, occasionnant des micros traumatismes à l'endothélium cornéen.<sup>208, 209</sup> L'ancien modèle, plus lourd, qui était appuyé ou fixé à l'iris a été associé à des dislocations de l'optique et à l'atrophie de l'iris. Cette dernière était produite par le frottement entre l'implant et la surface antérieure de l'iris. Le contact intermittent entre la surface postérieure de la cornée et la LIO occasionnait une perte progressive de cellules endothéliales, associée à l'apparition tardive d'œdème de la cornée.<sup>210</sup>

En 1992, Canner et coll. ont rapporté que l'incidence de l'œdème cornéen ou kératopathie du pseudophaque dans un délai de 4 ans, était de 1,4% après ICCE, presque deux fois la valeur du taux d'incidence associé à l'ECCE (0,63%) et à la phacoémulsification (0,62 %).<sup>211</sup> Les patients ayant eu une ECCE ou une phacoémulsification avec l'implantation d'une lentille intraoculaire présentaient également un taux d'incidence d'œdème cornéen ou de transplantation inférieur à ceux

qui n'avaient pas d'implant (0,47% contre 0,74%,  $p = 0.0001$ ). La chirurgie de la cataracte avec vitrectomie antérieure a été aussi associée à une augmentation de l'apparition de l'œdème de la cornée trois fois plus élevée que chez les patients avec chirurgie de la cataracte seule (2,42% contre 0,87%).

En conclusion, l'incidence de l'œdème cornéen après implantation de LIO-CP est estimée à moins de 1% en raison de l'amélioration des techniques chirurgicales, de l'utilisation de viscoélastiques et du design des implants.<sup>212</sup>

**4) Le décollement de la membrane de Descemet:** Cette complication se produit à cause d'une mauvaise instrumentation ou de la technique chirurgicale utilisée. La membrane de Descemet peut se rattacher au stroma en injectant de l'air ou du perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) ou du sulfure hexafluoride (SF<sub>6</sub>), ou utilisant un point de suture de nylon 10/0 de pleine épaisseur, pour rattacher la Descemet.<sup>213, 214</sup> L'utilisation de viscoélastiques doit être évitée car ce matériel peut entrer dans l'espace entre la membrane de Descemet et le stroma cornéen, empêchant leur apposition. L'œdème cornéen, qui n'est pas proportionnel au trauma chirurgical, se produit dans certains cas, même avec une bonne densité cellulaire endothéliale.<sup>213, 214</sup>

**5) Le syndrome de Brown-McLean:** Ce syndrome peut apparaître chez des patients aphaques ayant eu une ICCE.<sup>182</sup> Il se caractérise par la présence d'un œdème localisé dans la périphérie de la cornée centrale. Des pigments orange-brun sont visualisés sur l'endothélium. Il n'y a pas d'inflammation associée, et bien que sa présentation soit typique après ICCE, ce syndrome peut être également se produire après ECCE. Le contact périphérique entre l'iris et la cornée est l'étiologie proposée pour ce syndrome.<sup>183</sup>



#### 2.3.2.4 Diagnostic clinique

L'œdème cornéen peut être immédiat après l'intervention ou peut apparaître un certain temps après la chirurgie de cataracte (Fig.2.15). Il survient en moyenne de 5 ans après les implants de chambre antérieure.<sup>171</sup>

Les symptômes typiques comprennent la diminution de l'acuité visuelle, l'inconfort et la douleur:

L'œdème stromal léger n'est pas lui-même une cause de perte visuelle grave ou d'inconfort. Néanmoins, la présence d'œdème épithélial léger peut entraîner une baisse significative de la vision et un certain malaise. La présence des bulles épithéliales et particulièrement leur rupture cause l'apparition des douleurs modérées à graves.

À la lampe à fente, les signes de la maladie varient selon la cause, le degré et la sévérité de l'œdème. Dans les phases initiales de la maladie on peut observer la présence d'un œdème épithélial associé à l'apparition d'îlots de « teinte négative » en appliquant la fluorescéine. Au fur et à mesure que l'œdème progresse apparaissent des microvésicules puis des macrovésicules (bulles) (Fig. 2.16 A et B).

Durant les phases plus avancées peuvent coexister des secteurs normaux et pathologiques. L'œdème peut être localisé aux zones traumatisées par les instruments de microchirurgie, au niveau de l'incision, en lien avec l'incarcération de vitré dans l'incision, en rapport à la lentille intraoculaire, mais généralement l'œdème est diffus. On peut observer des plis ou un décollement de la membrane de Descemet.

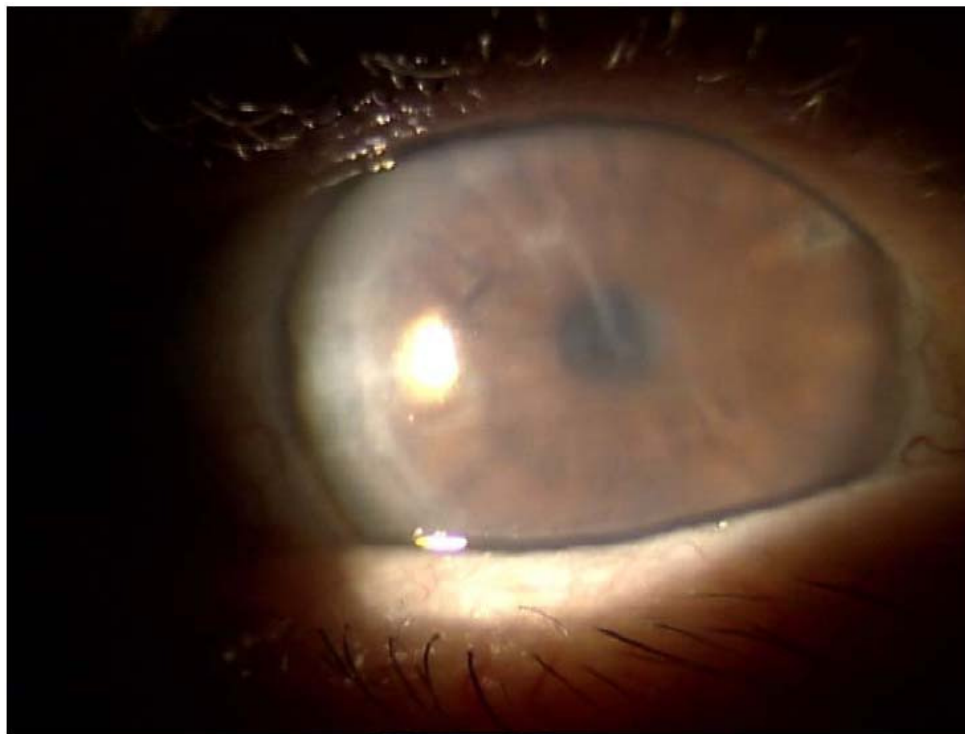


Figure 2.14: Manifestations cliniques de la kératopathie du pseudophaque: Présence d'œdème de la cornée dans un cas de kératopathie du pseudophaque.

Il est important d'examiner l'endothélium de l'œil controlatéral afin de voir s'il existe la présence de *cornea guttata*. Il peut se produire une rupture des bulles donnant lieu à l'apparition d'érosions épithéliales, ce qui entraîne un risque d'infection survenant entre 1,8% et 4,7%.<sup>215</sup>

Dans la phase finale de la kératopathie bulleuse, une cicatrisation sous-épithéliale finit par se produire et parfois, on observe l'apparition d'un pannus fibreux vasculaire dû au processus inflammatoire chronique.

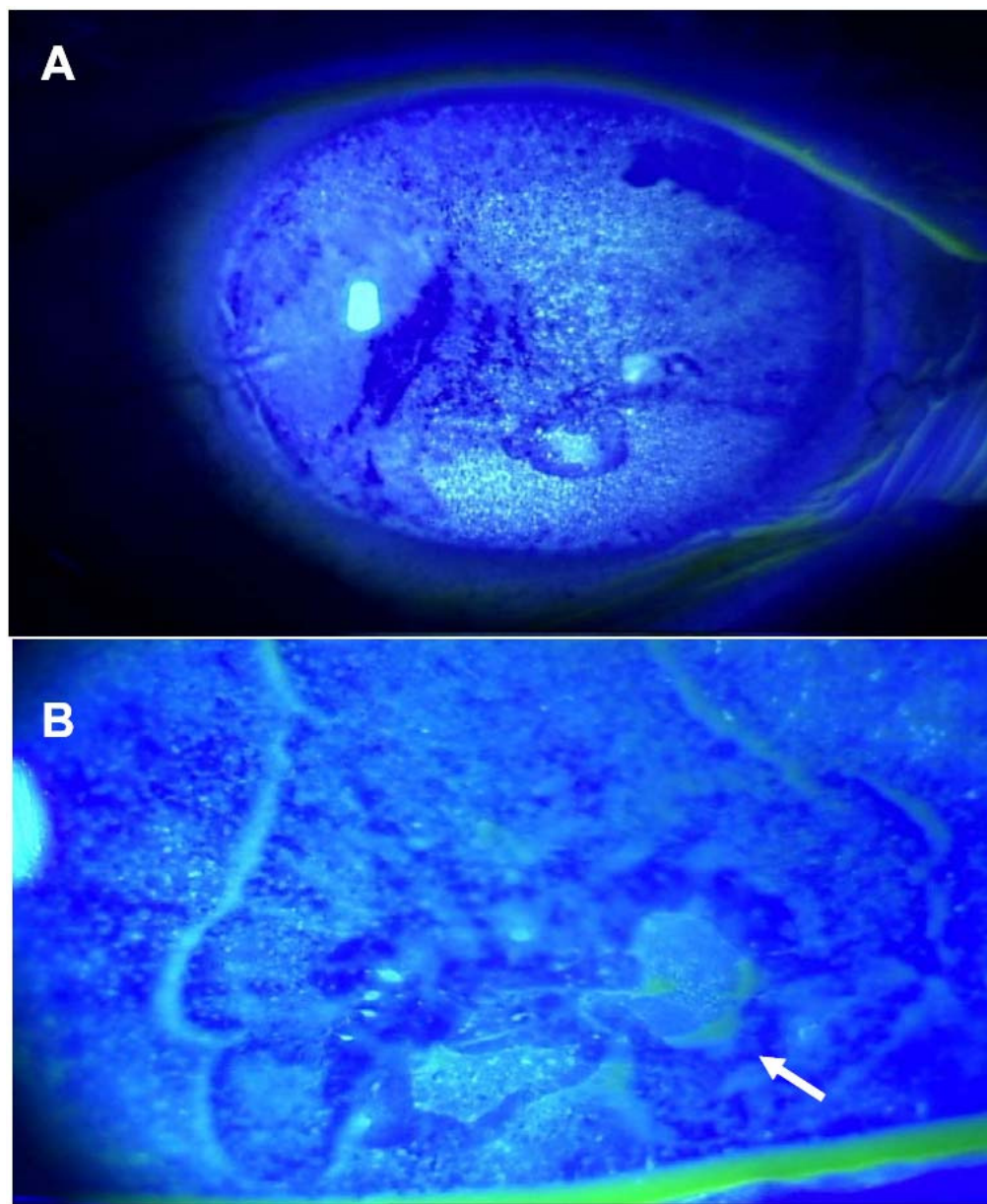


Figure 2.15: Signes biomicroscopiques de la kératopathie du pseudophaque: A montre la présence d'un œdème épithélial associé à l'apparition d'îlots de « teinte négative » en appliquant la fluorescéine. Au fur et à mesure que l'œdème progresse apparaissent les bulles (B).

En microscopie spéculaire, lorsque l'endothélium est encore visible, on retrouve une diminution importante de la densité endothéliale avec un polymorphisme sévère, une dispersion pigmentaire et un œdème cellulaire, puis une disparition de l'endothélium.<sup>216</sup>

### **2.3.2.5 Histopathologie**

Les caractéristiques au niveau histologique de la kératopathie bulleuse observées avec les techniques de microscopie optique et électronique seront montrées dans cette section.

#### **2.3.2.5.1 Microscopie optique**

L'histopathologie se caractérise par une diminution ou absence de cellules endothéliales. En absence de dystrophie, la membrane de Descemet ne présente pas des guttes. Cette membrane peut paraître normale ou présenter un matériel stratifié et épais, de type membrane basale.<sup>163</sup> Le stroma se présente plus compacte dû à la perte des espaces entre les fibrilles qui sont remplis de liquide (Fig. 2.17A). On observe un amincissement de la couche épithéliale qui peut être accompagné d'un œdème épithélial avec la formation de vacuoles intra épithéliales. Étant donné la formation de bulles qui se rompent de façon répétée, il peut y avoir une réduplication de l'épithélium cornéen, ce qui génère l'apparition de kystes et d'une membrane basale intra- épithéliales (Fig. 2.17 B). Dans les stades plus avancés de la maladie, on observe un pannus fibreux, parfois vascularisé (Fig. 2.17 C).<sup>171, 217</sup>

Des cellules inflammatoires et des macrophages peuvent être présents dans le stroma postérieur et à la face postérieure de la cornée, mais aussi sur l'implant ou dans les zones de fibrose angulaire ou au niveau du corps ciliaire (zones de contact avec les haptiques).<sup>217</sup>

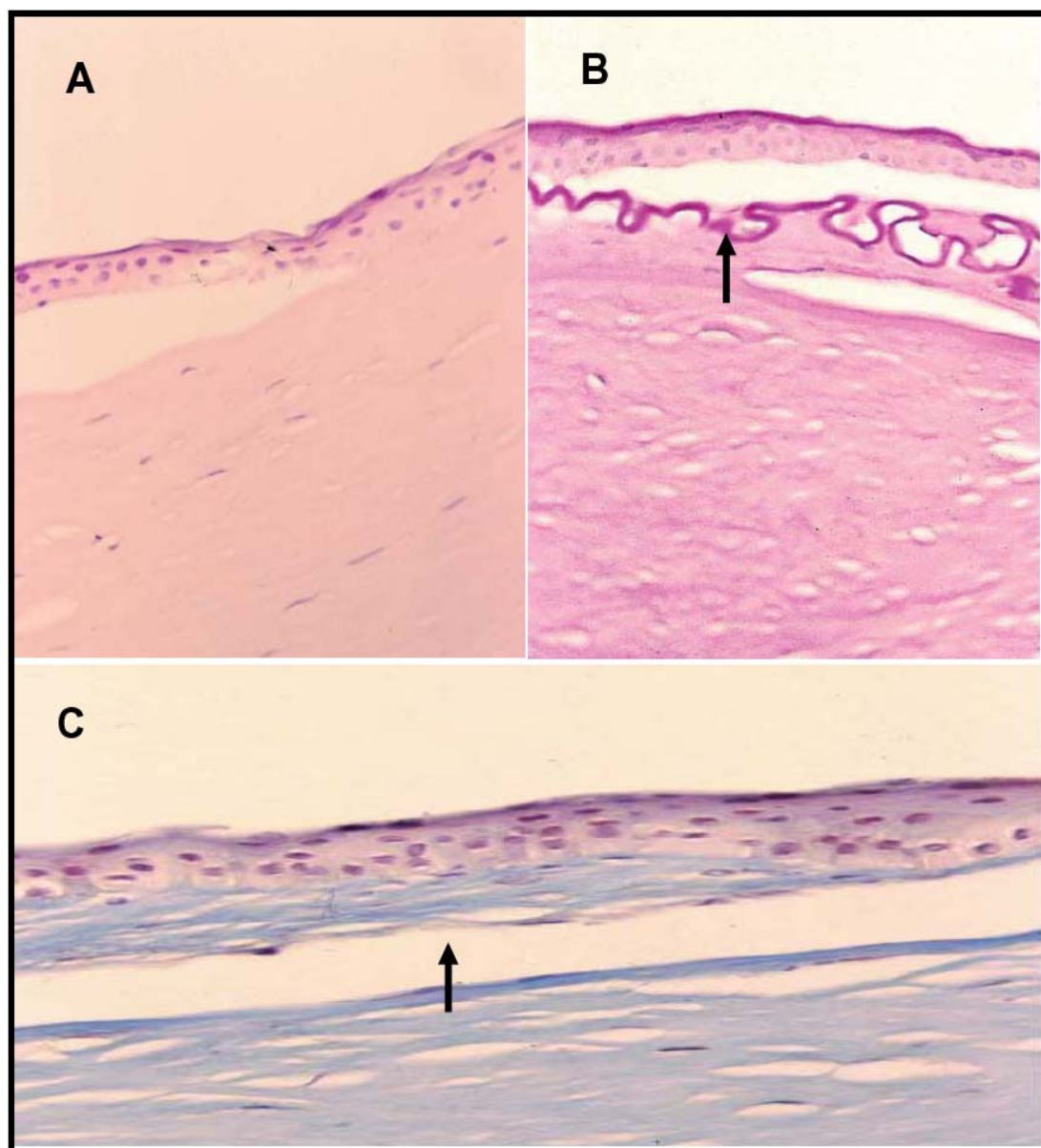


Figure 2.16: Caractéristiques au niveau histologique de la kératopathie bulleuse: A montre la présence d'un stroma compacte dû à la perte des espaces inter-fibrillaires qui sont maintenant remplis de liquide (Hématoxyline 200 X). B illustre la présence d'une membrane basale intra-épithéliale (PAS 400 X). C montre la présence d'un pannus fibreux (Coloration tricromique de Masson 400 X) (Tiré de E. Francés Munoz et coll., 2005 (149)).

### 2.3.2.5.2 Microscopie électronique

Les cellules endothéliales ont une épaisseur diminuée. Quand elle est présente, la fibrose sous épithéliale peut séparer la membrane basale épithéliale et la membrane de Bowman. Des fibrilles de collagène à longue périodicité (110 nm) peuvent être présentes dans le stroma.<sup>218</sup>

En microscopie électronique à balayage, il existe une perte cellulaire importante avec des cellules de grande taille, voire une absence complète de cellules endothéliales.<sup>217</sup>

Ljubimov a étudié les modifications de la matrice extracellulaire dans les kératopathies bulleuses de l'aphaque et du pseudophaque et dans les échecs de greffe pour kératopathie bulleuse.<sup>219</sup>

La fibrose acellulaire entre l'épithélium et la membrane de Bowman est composée principalement de fibronectine, de ténascine, de perlecan, de décorine et de collagènes I, III, IV, V, VIII, XII et XIV, mais aussi de laminine 1, de laminine 5, nidogène (protéine de la membrane basale qui possède des nombreux sites de reconnaissance pour les autres protéines matricielles) et de bamacan (*Basement membrane chondroitin sulfate proteoglycan*).<sup>220</sup> La quantité de collagène VIII retrouvé dans la membrane de Descemet (avec la couche fibreuse postérieure) est augmentée par rapport à la cornée normale. Dans le stroma, des dépôts de ténascine peuvent se former. Leur présence dans le stroma moyen est corrélée à la profondeur de la baisse de vision.<sup>221</sup>

L'expression de la ténascine C, facteur modulateur de la migration et de l'adhésion cellulaire, est augmentée au cours de la kératopathie bulleuse avec une expression anormale de certaines isoformes spécifiques. Ceci pourrait jouer un rôle aggravant de la pathologie bulleuse.<sup>222, 223</sup>

Des dépôts de fibrilline-1 sont également retrouvés dans la couche postérieure fibrillaire, dans la membrane basale épithéliale et dans la fibrose sous-épithéliale.<sup>218, 221</sup>

Une accumulation de résidus bêta-galactose et B-D-galactose (1-3)-D-N-acétylgalactosamine a été mise en évidence dans la membrane de Descemet.<sup>221</sup>

L'acide ribonucléique messenger de l'interleukine-1 $\alpha$  et de l'interleukine-8 est présent dans les cornées présentant une kératopathie bulleuse, ce qui reflète le rôle de l'inflammation dans cette pathologie.<sup>224-226</sup>

### **2.3.2.6 Traitement**

Le traitement de la kératopathie de l'aphaque et du pseudophaque repose généralement sur les mêmes principes que celui de la dystrophie de Fuchs. Néanmoins, il existe des différences qui tiennent compte de la présence d'un processus inflammatoire intraoculaire spécifiquement liée aux complications de la chirurgie de cataracte. Ainsi, en présence d'inflammation il est conseillé d'utiliser des collyres corticoïdes.<sup>171</sup>

On doit demeurer vigilant lors de l'utilisation de stéroïdes puisqu'ils engendrent des effets secondaires, dont les plus importants sont l'augmentation de la TIO et la réactivation d'une infection par herpès simple. L'utilisation de médication topique anti-glaucomeuse en présence de TIO élevée ou glaucome est alors recommandée, ainsi qu'une médication antivirale, dans le cas d'existence d'un processus viral.<sup>171</sup>

## **2.4 Les interventions chirurgicales pertinentes à ce projet**

Les techniques utilisées dans cette étude seront abordées de façon détaillée dans la présente sous-section. Elles sont la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) et la greffe lamellaire postérieure (GLP).

### **2.4.1 La kératoplastie pénétrante ou greffe totale traditionnelle**

#### **2.4.1.1 Définition**

La kératoplastie pénétrante ou greffe totale traditionnelle (GTT) est une technique qui consiste à substituer la partie de la cornée pathologique d'un receveur par la cornée saine d'un donneur dans toute son épaisseur (Fig.2.18).<sup>227</sup> Le terme « transfixiante » est utilisé en opposition à la kératoplastie lamellaire au cours de laquelle une partie seulement de l'épaisseur cornéenne est substituée.

#### **2.4.1.2 Historique**

Les premières greffes ont été réalisées au XIX siècle par Reinsinger à partir de greffons d'origine animale,<sup>228</sup> ces premiers résultats menant à une opacification systématique du greffon.

En 1905, Zirm, a réussi la première greffe avec persistance à moyen terme d'un greffon clair.<sup>227</sup> Il a greffé un disque donneur prélevé sur un œil énucléé pour corps étranger intraoculaire chez un patient avec séquelles de brûlures cornéennes. En 1920, Elschmig a rapporté une série de 100 GTT avec un taux de 10 % de greffons clairs.<sup>229</sup>



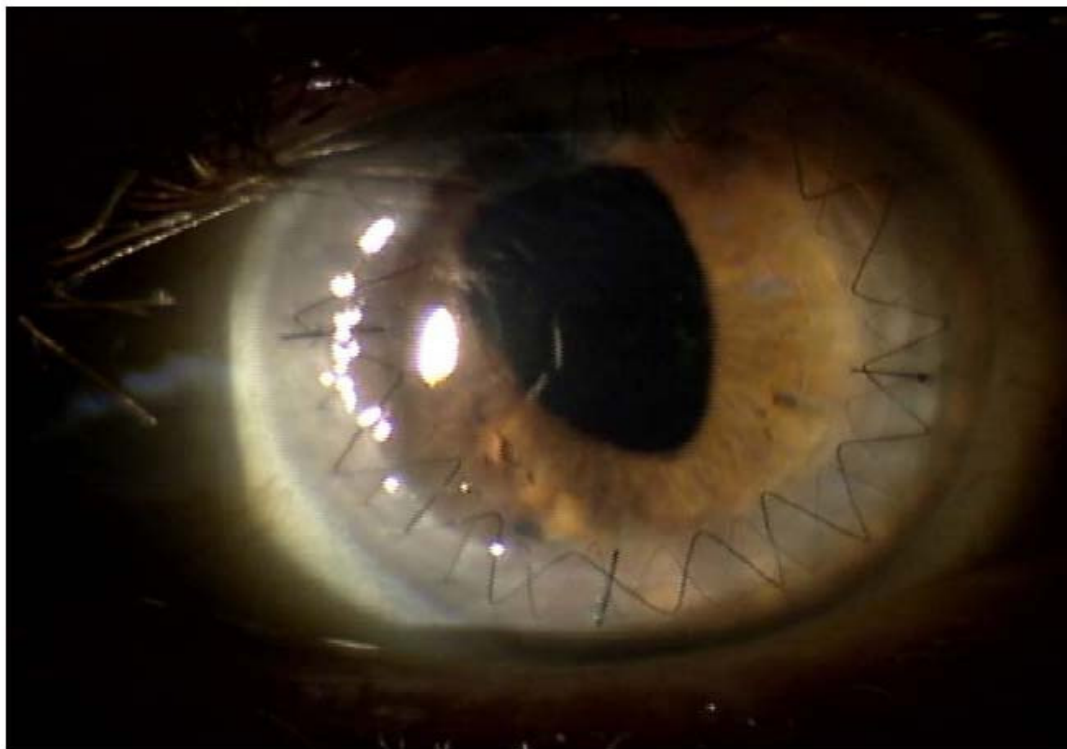


Figure 2.17: Greffe transfixiante traditionnelle chez un patient avec diagnostic de kératopathie bulleuse: Cette technique consiste à substituer la partie de la cornée pathologique d'un receveur par la cornée saine d'un donneur dans toute son épaisseur. Le greffon donneur est fixé au lit du receveur à l'aide de sutures.

Au cours des années 30, le développement des outils chirurgicaux a permis révolutionner la technique de GTT. La mise au point par Franceschetti d'un trépan à piston manipulé à l'aide d'une vis micrométrique en est un exemple.<sup>228</sup> Filatov a pour sa part introduit une spatule dans la chambre antérieure, entre la cornée et le cristallin, afin de protéger les structures intraoculaires lors de la trépanation.<sup>230</sup>

Castroviejo a réussi la première greffe de cornée sur kératocône en 1937. Il publiera en 1949 une série de 200 greffes de cornée pour kératocône.<sup>231</sup>

La GTT est progressivement devenue une intervention courante en ophtalmologie. Alors qu'au début des années 60 la GTT était considérée comme une technique d'exception, en 2000 la « Eye Bank Association of America » recensait 46,949 greffes de cornée aux Etats-Unis.<sup>232</sup> Cette progression est directement liée à l'évolution de la microchirurgie, à l'avènement du microscope opératoire et au développement des micro-instruments et des sutures monofilament nylon de 10 µm de diamètre.<sup>233</sup>

Le développement des corticoïdes et des molécules immunosuppressives comme la cyclosporine ont aussi participé à l'amélioration du pronostic, avec une progression constante du pourcentage de greffons clairs à long terme.<sup>233</sup>

### 2.4.1.3 Indications

Les indications de GTT peuvent être classées en 5 grands groupes:

**1) Les kératopathies du pseudophaque et de l'aphaque et la dystrophie de Fuchs:** Plusieurs études s'accordent à dire que ces endothéliopathies sont les indications les plus fréquentes de GTT, avec une fréquence variant de 7,6 % à 38,5 % pour la kératopathie bulleuse et de 7,8 % à 13% pour la dystrophie de Fuchs.<sup>180, 181, 234-238</sup> Avec les progrès récents en GPL (DLEK puis DSAEK), ces endothéliopathies deviennent progressivement des indications de GLP.

En cas de kératopathie bulleuse et de dystrophie de Fuchs, les deux principales motivations d'opérer sont la baisse d'acuité visuelle et les douleurs oculaires récidivantes secondaires à la rupture des bulles épithéliales (voir section 2.3.2). La tension intraoculaire préopératoire (TIO) doit aussi être surveillée, ces yeux présentant souvent des goniosynéchies extensives et évolutives responsables d'hypertonie résistante au traitement. Le contrôle de la TIO préopératoire est un élément capital de la réussite de la kératoplastie.<sup>236</sup>

## 2) Les dystrophies cornéennes:

a) *Le Kératocône*: Celui-ci est une ectasie cornéenne se manifestant par une protusion de la cornée, le plus souvent dans sa région centrale-inférieure, associée à un amincissement du stroma.<sup>239</sup>

La déformation cornéenne produite par le kératocône est responsable d'une myopie pathologique progressive associée à un astigmatisme irrégulier avec baisse d'acuité visuelle. La prévalence se situe entre 50 et 230 pour 100 000 habitants.<sup>239</sup> La fréquence de cette pathologie est variable suivant les régions du globe, prévalence la plus élevée observée au Japon et dans les régions méditerranéennes.<sup>240</sup> Le kératocône semble être une pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante et à pénétrance variable. 10 % des cas sont des formes familiales.<sup>241</sup>

La GTT est indiquée lorsque l'acuité visuelle ne peut être améliorée à des niveaux acceptables avec des lentilles cornéennes rigides, ou combinées (piggy back), en raison d'un astigmatisme trop sévère, d'une instabilité trop importante, d'opacité cornéenne ou d'intolérance aux lentilles cornéennes.

Le kératocône figure au deuxième rang des indications de GTT avec des fréquences rapportées de 6 % à 37,2 %.<sup>238, 242-244</sup> En moyenne, la greffe de cornée devient nécessaire après 10 années d'évolution du kératocône. Dans le cas d'un épisode de kératocône aigu aussi appelé hydrops, une greffe sera pratiquée plus tôt et à froid, soit entre 6 mois et 1 an après cet épisode.<sup>243</sup>

**b) Les autres dystrophies cornéennes:** Ce groupe représente entre 2,3% à 3,6% des indications de greffe de cornée.<sup>180, 243</sup>

Parmi ces indications on peut nommer la dystrophie granulaire (Groenow I), la dystrophie maculaire (Groenow II), la dystrophie grillagée ou la dystrophie d'Avellino.

### 3) Les kératites infectieuses:

**a) La kératite herpétique:** Cette maladie correspond maintenant à 7,2 % des indications de GTT,<sup>236</sup> alors qu'elle occupait la première place dans les années 70.<sup>236, 245</sup> Ce recul s'explique par les progrès réalisées dans le domaine de la thérapeutique anti-herpétique.<sup>243</sup>

Les séquelles d'herpès conduisent à la greffe de cornée en raison de l'opacification secondaire du stroma cornéen qui entraîne une baisse importante de l'acuité visuelle. La kératoplastie n'est en général pas indiquée dans le cas des kératites méta-herpétiques, alors que les kératites disciformes et les dystrophies bulleuses secondaires aux endothéliopathies herpétiques peuvent requérir un greffe de cornée.<sup>246</sup>

Le geste chirurgical n'est envisagé qu'un certain temps après un épisode de récurrence virale, soit 6 à 12 mois.<sup>236</sup> Le risque de réactivation herpétique sur le greffon étant important, une prophylaxie antivirale péri-opératoire est indispensable. Celle-ci doit être poursuivie, au minimum, pendant toute la durée de la corticothérapie locale.<sup>247</sup>

**b) Les kératites bactériennes, fongiques et parasitaires:** En présence d'un processus infectieux, il est préférable de ne pas greffer à chaud ces cornées inflammées et vascularisées, et d'attendre plusieurs mois après l'épisode aigu afin de limiter les risques de récurrence ou de rejet du greffon. L'amincissement stromal avec risque de perforation du

globe peut cependant imposer une kératoplastie tectonique d'urgence.<sup>246</sup> Les ulcères perforés d'origine infectieuse représentent 2,5 % des indications opératoires.<sup>236</sup>

Les séquelles des kératites infectieuses interstitielles congénitales ou de l'enfance (syphilis, rougeole) représentent 3,5% des indications de GTT.<sup>236</sup> La greffe de cornée ne doit être indiquée qu'en cas de baisse majeure de l'acuité visuelle. Ces lésions compromettent la vision par opacification stromale ou par déformation pseudo-kératoconique de la cornée en raison de l'amincissement du stroma cornéen.<sup>245</sup>

**4) Les échecs de greffe:** Le taux de GTT pour échec de greffe varie selon les auteurs de 11,1 % à 26,9 %.<sup>181, 234-236, 238, 245</sup>

**5) Les traumatismes et brûlures cornéennes:** Les traumatismes correspondent aux plaies cornéennes perforantes ou non, les brûlures peuvent être d'origine chimique ou thermique. Le taux d'indication pour ce groupe va de 2,1 % à 8 %.<sup>236, 243, 244</sup>

#### 2.4.1.4 Technique chirurgicale

Cette technique consiste à remplacer le tissu cornéen malade chez le receveur par un greffon donneur d'épaisseur totale.

Un disque cornéen provenant du donneur est prélevé en utilisant un trépan placé perpendiculairement à la surface de la cornée. La trépanation du donneur se fait habituellement par le côté endothélial. Le greffon a en général un diamètre supérieur à celui du receveur ( $\pm 0,25$  à 0,5 mm), afin d'assurer une meilleure étanchéité de la plaie.

Ensuite, le disque de tissu malade (habituellement de 7.5 à 8 mm de diamètre) est prélevé en utilisant un trépan consistant en une lame circulaire à descente mécanique contrôlée, stabilisé par un système d'aplanation à succion (Fig. 2.19) La trépanation se

réalise jusqu'à l'effusion d'humeur aqueuse. Une fois la chambre antérieure ouverte, la découpe est complétée à l'aide de ciseaux courbes.

D'autres préfèrent une profondeur d'environ 75 % de l'épaisseur de la cornée afin d'éviter d'endommager l'iris, le cristallin, ou l'implant intraoculaire lorsque présent, et aussi pour minimiser le risque d'hémorragie explosive par baisse brutale de la pression intraoculaire. La pénétration en chambre antérieure est alors réalisée à l'aide d'une lame et la trépanation est ensuite poursuivie aux ciseaux courbes.<sup>248, 249</sup>

Le bouton cornéen malade du receveur est alors remplacé par le bouton sain du donneur qui est fixé à l'aide de sutures de nylon calibre 10/0: 4 points cardinaux suivis de 16 à 18 points séparés ou d'un surjet simple ou double.

L'injection en chambre antérieure de produits viscoélastiques avant et après avoir déposé le greffon cornéen donne lieu à une controverse. Pour Brightbill elle doit être systématique.<sup>250</sup> L'injection se fait en avant du cristallin et de l'iris. Elle permet de diminuer les pertes cellulaires endothéliales. Une grande partie du produit viscoélastique est évacuée spontanément avant la fin de l'intervention, mais cet auteur conseille, par mesure de sécurité, un lavage de chambre antérieure après la mise en place des premiers points de cornée. Il limite ainsi les risques d'hypertonie postopératoire.

L'iridectomie est généralement conseillée chez les patients à risque de bloc pupillaire, comme chez ceux ayant des antécédents ou à risque de développer une inflammation de la chambre antérieure, en cas de poussée vitréenne peropératoire, et chez les patients aphaques ou pseudophaques, surtout si l'implant est changé pendant le même geste opératoire.<sup>248, 250</sup> Il est aussi recommandé de réaliser une iridectomie lorsque le greffon est de grande taille (supérieur à 8 mm). Les larges greffons exposant à un risque plus élevé de glaucome car les sutures très périphériques sont à risque d'hypothéquer l'angle irido-cornéen.<sup>95</sup>

Une fois les points de sutures placés, il est important de vérifier l'étanchéité de la plaie. Ainsi, après avoir rempli la chambre antérieure d'une solution d'irrigation intraoculaire permettant au passage de s'assurer de la disparition du produit viscoélastique, un bâtonnet de fluorescéine est passé le long de la cicatrice cornéenne afin de confirmer l'absence de fuite. Dans le cas contraire, la tension des sutures peut être ajustée et/ou des points séparés peuvent être refaits ou ajoutés.

La procédure se termine par l'administration topique de médicaments antibiotiques et stéroïdes, avec occlusion de l'œil opéré.

#### **2.4.1.5 Complications liées à la plaie**

Les complications seront décrites en mettant l'accent sur celles qui sont plus pertinentes au sujet de cette thèse.

Parmi ces complications liées à la plaie de GTT on peut nommer:

- 1) Les défauts de cicatrisation de la surface épithéliale;
- 2) L'astigmatisme post chirurgical;
- 3) Les complications liées aux sutures;
- 4) La fragilité de la plaie verticale.

Dans les sous-sections suivantes, ces complications seront exposées de façon détaillée.

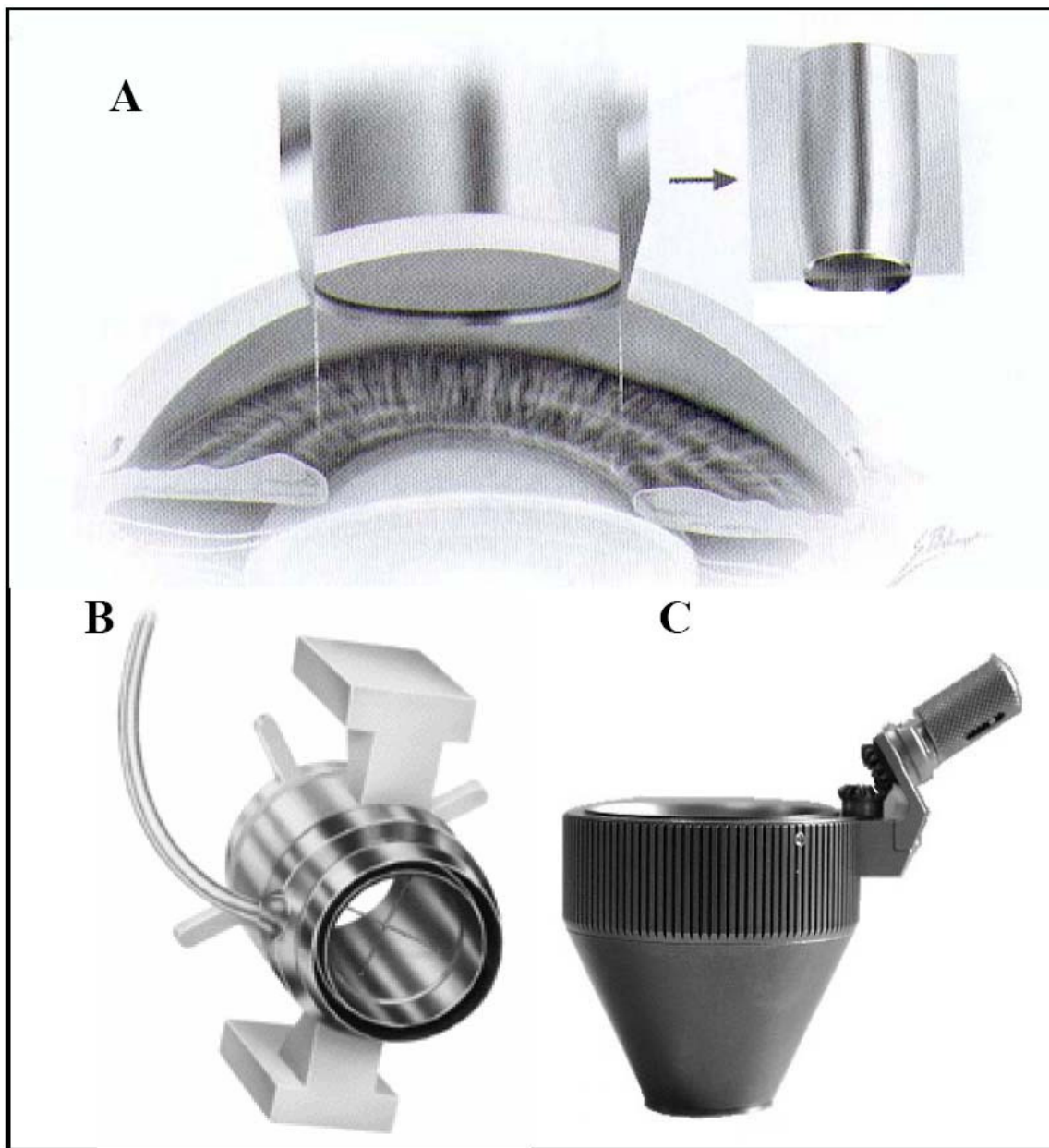


Figure 2.18: Trépanation de la cornée: A illustre la trépanation centrale de la cornée après l'injection de viscoélastique dans la chambre antérieure. Le reste des images montrent deux des modèles de trépan utilisés dans la GTT: B) Trépan de Hessburg-Barron et; C) trépan de Hanna (Modifié de Mabon M., Boisjoly H. Penetrating keratoplasty. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CM, ed. The cornea: Scientific foundation and clinical practice, 5<sup>th</sup> ed. Lippicott Williams and Wilkins. 2005: 1030).



#### ***2.4.1.5.1 Les défauts de cicatrisation de la surface épithéliale***

La faible résistance de la plaie de GTT peut être la cause d'une élévation précoce ou tardive de la surface antérieure de la cornée, des irrégularités dans le film lacrymal et des problèmes avec l'épithélium du receveur qui entre en contact avec la membrane de Bowman du donneur.<sup>9</sup>

Dans l'étude de Vabres, les anomalies de cicatrisation de la surface épithéliale représentent 16 % des échecs fonctionnels de la kératoplastie transfixiante à 1 an. Leur prévalence étant de 19,5 % à 1 an.<sup>251</sup>

Les anomalies de la surface épithéliale peuvent se traduire par une baisse de l'acuité visuelle et par des douleurs. Elles peuvent être source d'infection, de rejet, d'ulcération stromale et de perforation. Outre les problèmes liés à la plaie chirurgicale, il existe d'autres facteurs favorisant les défauts épithéliaux tels que<sup>252</sup>:

- Le traumatisme chirurgical: manipulations excessives du greffon ou du lit receveur;
- Le traumatisme postopératoire;
- Délai en milieu de conservation liquide à + 4 °C;
- La toxicité épithéliales de certains collyres (antiviraux, antibiotiques, bêtabloquants, corticoïdes);
- Les anomalies du limbe (après brûlure thermique ou chimique);
- Les infections de la surface oculaire (herpès);
- La sécheresse oculaire;
- Les anomalies palpébrales (malocclusion, entropion, ectropion, exposition)
- L'âge,
- Le diabète.

Le traitement des défauts épithéliaux se fait par le retrait de collyres toxiques, l'addition de facteurs favorisant la cicatrisation tels que onguents, gouttes de sérum ou la protection de l'épithélium avec une lentille pansement, ou dans les cas sévères avec une tarsorrhaphie. L'utilisation d'une greffe de membrane amniotique pour traiter cette complication a été aussi décrite.<sup>252</sup>

#### **2.4.1.5.2 L'astigmatisme cornéen**

L'amélioration du pronostic de la kératoplastie transfixiante, liée aux progrès des techniques de conservation des tissus et aux avancées de la microchirurgie, permet d'obtenir un pourcentage élevé de greffons clairs, même quelques années après la chirurgie.<sup>253, 254</sup> L'étude de Price portant sur 1 819 kératoplasties rapporte une survie du greffon de 91 % à 5 ans globalement, 98 % pour les kératocônes et les dystrophies de Fuchs, 70 % pour les deuxièmes greffes et 82 % en cas de néovascularisation stromale.<sup>255</sup>

Cependant la persistance postopératoire d'un fort degré d'astigmatisme, souvent irrégulier et associé à une importante amétropie sphérique, peut être responsable d'un échec fonctionnel.

L'astigmatisme résiduel est responsable d'une faible récupération visuelle dans près de 10 % des cas, d'anomalies de répartition du film lacrymal et de difficultés d'adaptation aux lentilles cornéennes.<sup>253</sup>

Il existe de nombreux facteurs responsables d'un astigmatisme post GTT. Cependant, dans la présente étude on ne fera référence qu'à ceux liés de façon directe aux types de plaie transfixiante.

Ils peuvent être subdivisés en trois groupes: a) Facteurs causant une mauvaise trépanation du lit receveur; b) facteurs causant une mauvaise trépanation du donneur et c) facteurs dépendants des sutures. Ces facteurs seront décrits dans les paragraphes suivants.

#### **2.4.1.5.2.1 Facteurs causant une mauvaise trépanation du lit receveur**

La trépanation du lit receveur est un temps essentiel dans la prévention de l'astigmatisme postopératoire, l'objectif étant l'obtention d'un lit receveur de forme ronde à bords nets et perpendiculaire afin de limiter les sources d'incongruence avec le greffon, cause d'astigmatisme.<sup>256</sup> Les principaux facteurs qui peuvent affecter les résultats finaux de la trépanation sont les suivants:

**1) L'influence de forces physiques externes:** Selon la théorie de Troutman, un globe dans l'orbite peut être comparé à un ballon rempli d'eau, enfoui partiellement dans le sable.<sup>233</sup> Le globe oculaire est ainsi considéré comme une sphère remplie d'un liquide non compressible, entourée de tous côtés sauf sur la face antérieure par des structures résistantes à la déformation.

La trépanation de la cornée produit une force de direction antéropostérieure dirigée vers le centre du globe oculaire, induisant une augmentation de la TIO. La trépanation va donc s'opposer à la résistance cornéenne et à la pression intraoculaire. La cornée étant déformable, on assiste au cours de la trépanation à une saillie de celle-ci à l'intérieur du trépan. Plus la découpe progresse, plus l'épaisseur cornéenne diminue (Fig. 2.20 A).<sup>256</sup> La résistance cornéenne s'atténuant avec la profondeur de découpe, la saillie cornéenne à l'intérieure du trépan est de plus en plus importante, avec 3 conséquences:

- Le diamètre du lit receveur est supérieur à celui du trépan utilisé (Fig.2.20 B);
- Le diamètre épithélial du lit receveur est inférieur au diamètre endothélial, les berges étant obliques;
- La trépanation endothéliale est plus régulière que la trépanation épithéliale.<sup>257</sup>

Pour Olson, toute source d'élévation de la TIO au cours de la trépanation va provoquer une augmentation du diamètre du lit receveur.<sup>258</sup> Il en est ainsi en cas de TIO

élevée, de mauvais affûtage de la lame du trépan ou d'augmentation du poids de celui-ci.<sup>258, 259</sup>

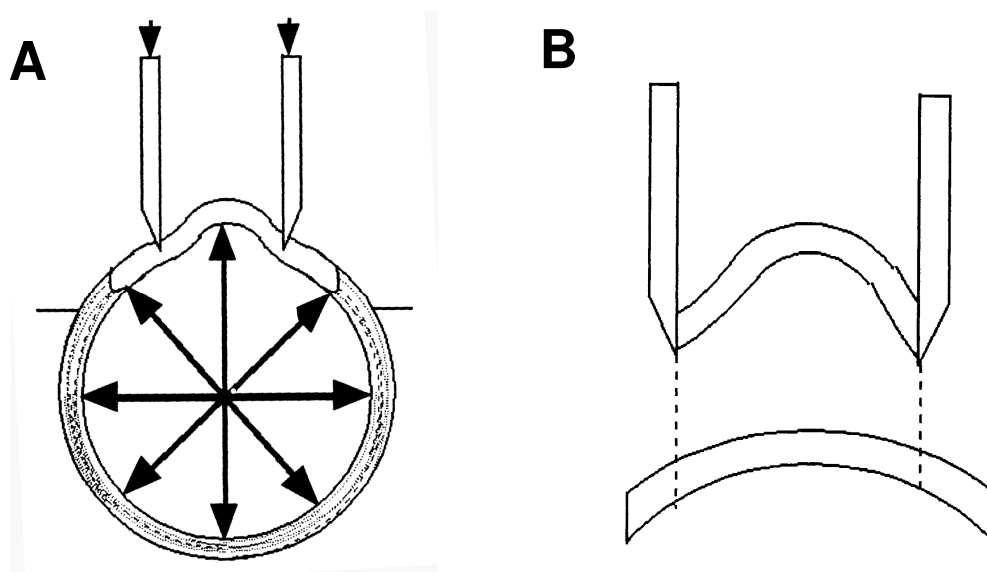


Figure 2.19: La protusion de la cornée sous l'effet de la pression exercée par le trépan (A). Cette protrusion a par conséquent l'obtention d'un diamètre du lit receveur supérieur à celui diamètre du trépan utilisé (B) (Tiré de Borderie V, 2004 (316)).

La seconde conséquence du phénomène de saillie de la cornée à l'intérieur du trépan est que toute force appliquée de manière non homogène sur la cornée induira une saillie irrégulière et aboutira à la formation d'un orifice ovale.<sup>259-261</sup>

Pour lutter contre ces phénomènes, plusieurs solutions ont été proposées. La plupart des auteurs préconisent la trépanation du greffon avec un trépan de diamètre supérieur à celui du lit receveur (différence de 0,25 à 0,50 mm) afin de compenser le surdimensionnement de celui-ci.<sup>262-264</sup> L'utilisation d'un trépan muni d'un obturateur permet, en venant s'appuyer sur la cornée, permet de limiter la saillie de celle-ci.<sup>259, 265</sup>

**2) Les dimensions du lit receveur:** Une greffe de grand diamètre accroît le risque de rejet et rend difficile la réalisation d'une deuxième greffe. Cependant l'augmentation du diamètre améliore la qualité optique de l'ensemble de la cornée et apporte plus de cellules endothéliales. Inversement, une greffe de petit diamètre augmente le risque d'astigmatisme postopératoire, les incongruences entre cornée receveuse et greffon étant réparties sur une plus petite circonférence, avec un retentissement central majoré au niveau de l'axe optique.<sup>263, 266-268</sup> Un diamètre moyen de 8 mm, en tenant compte du diamètre cornéen, semble souhaitable.<sup>256</sup>

**3) La fixation du trépan sur la cornée:** Toute irrégularité du lit receveur étant source d'astigmatisme postopératoire, il est essentiel de procéder à une trépanation homogène. Pour cela il faut s'assurer de l'immobilité et de la perpendicularité du trépan sur la cornée du receveur.<sup>265</sup>

Les trépans traditionnels type Francescetti (1933) ne présentent pas de dispositif de fixation au globe oculaire, leur manipulation étant rendue délicate par la difficulté d'apprécier leur stabilité par rapport à la cornée, en particulier sous microscope opératoire.<sup>228</sup> Pour Franke une pression de plus de 40 livres doit être appliquée sur la cornée afin de la trépaner, il paraît donc difficile de maintenir la stabilité du trépan tout en appliquant une telle force.<sup>269</sup>

Pour pallier à cet inconvénient différents trépans avec un système de fixation au globe oculaire par aspiration ont été mis au point comme le trépan de Lieberman et celui de Krumeich. Le premier comporte un système de fixation par aspiration et un système mécanique de découpe circulaire mais malheureusement la profondeur de découpe est très variable. Le deuxième propose un système de fixation-aspiration scléro-limbique qui éviterait les déformations cornéennes.<sup>270, 271</sup>

Pour Insler, lorsque l'aspiration est maintenue, la lame du trépan reste perpendiculaire à la cornée avec une distribution homogène de la force verticale sur la cornée permettant une découpe uniforme en profondeur et diamètre.<sup>262</sup>

En conclusion, la fixation par aspiration assure une meilleure stabilité. Cependant, elle est aussi responsable de déformations de la cornée lors de la découpe en créant 2 forces de même direction mais de sens opposés en créant une force verticale descendante induite par la pression exercée par la lame du trépan et une force verticale ascendante induite par le système d'aspiration. Cette opposition de forces aura tendance à produire une découpe dont le diamètre épithélial est inférieur au diamètre endothélial. Ce phénomène est accentué si le trépan est mobilisé vers le haut en cours d'aspiration.<sup>272</sup>

Les 2 trépans actuellement les plus répandus sont les trépans de Hessburg-Barron et de Hanna (Fig. 2.19 B et C).<sup>273, 274</sup> Ces 2 trépans permettant d'obtenir des résultats comparables en termes d'astigmatisme cornéen post-greffe. Ce type de trépan mécanique aspirant est supérieur en régularité de découpe à la trépanation à main levée.<sup>275</sup>

En 1997, Wiffen ne retrouve pas de différence statistiquement significative en termes de résultat de kératométrie postopératoire entre les 2 systèmes.<sup>276</sup> En 1996, Wilbanks démontrait une différence statistiquement significative en terme de meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois post-greffe en faveur du trépan de Hanna, comparé au trépan de Hessburg-Barron. Cette différence n'était pas retrouvée à 6 mois post-greffe. Aucune différence entre les 2 systèmes en terme d'astigmatisme cornéen n'était retrouvée à 6 mois et à 12 mois.<sup>277</sup>

**4) L'ovalisation du lit du receveur:** La suture d'un greffon de forme ronde dans un lit receveur ovale cause une incongruence des tissus, source d'un astigmatisme important. Il a été mis en évidence qu'il existe dans ce cas une zone d'excès de tissus

cornéen (située dans le petit axe de l'ovale) perpendiculaire à une zone de manque tissulaire (dans le grand axe de l'ovale).<sup>270, 278</sup>

Cohen et Perlman ont observé après de la chirurgie un bombement du méridien dans l'axe présentant initialement un déficit en tissu cornéen et un aplatissement du méridien dans l'axe de l'excès tissulaire (Fig.2.21).<sup>264, 278</sup> Ce phénomène étant expliqué par le fait que le tissu déficient, en cicatrisant, exerce une force de traction qui entraîne une diminution du diamètre cornéen dans cet axe.

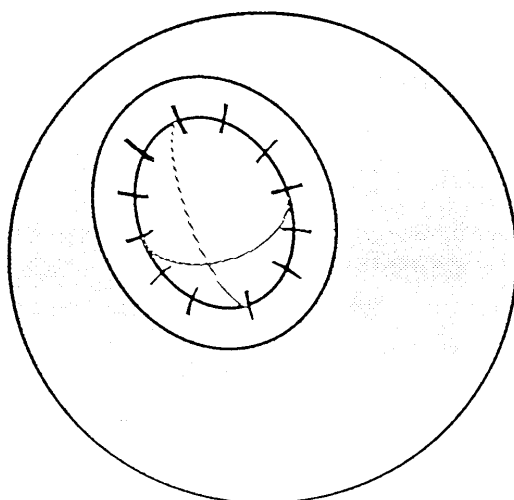


Figure 2.20: Effets de l'ovalisation du lit receveur sur l'astigmatisme : Après suture, il se produit un aplatissement du greffon selon l'axe le plus long de l'orifice (Tiré de Borderie V, 2004 (316)).

Pour van Rij,<sup>279</sup> si on considère que le greffon a un comportement rigide et que le lit receveur s'adapte à sa forme, l'astigmatisme ne proviendra pas du greffon lui-même, mais des variations de diamètre de l'ensemble de la cornée. Le diamètre cornéen diminue dans l'axe du grand rayon de l'ovale et augmente dans l'axe du petit rayon de l'ovale.

Cette ovalisation du lit du receveur est causée par deux facteurs soit le centrage inadéquat du trépan et l'angulation du trépan.

Le centrage inadéquat du trépan sur la cornée signifie la réalisation d'une trépanation excentrique qui induit une ovalisation du lit receveur.<sup>280</sup> Le grand axe de l'ovale du lit receveur étant orienté dans la direction du décentrement de la trépanation.<sup>279</sup> Le centrage de la trépanation est essentiel. Si le trépan est excentrique, il viendra au cours de sa descente s'appuyer de façon irrégulière sur la cornée en induisant un bombement inhomogène à l'intérieur de la lame, aboutissant à la formation d'un lit receveur ovale. Placer un greffon dont la découpe a été correctement centrée dans un lit receveur excentré entraîne un décalage de l'axe visuel en périphérie du greffon, dans une zone de rayon de courbure plus plat qu'au niveau de l'apex, ce qui cause un astigmatisme de haut degré.<sup>281</sup>

En 1985, van Rij, en analysant 6 kératoplasties excentriques a trouvé un astigmatisme sévère de  $10,38 \pm 2,91$  D contre 4,66 D en cas de kératoplastie bien centrée réalisée avec la même technique chirurgicale. Il a de plus souligné que dans 4 cas le méridien le moins convergent se situait dans l'axe de la décentration.<sup>279</sup>

L'angulation du trépan signifie une inclinaison du trépan par rapport au plan cornéen en cours de trépanation, avec ovalisation du lit receveur.<sup>282</sup> L'effet d'ovalisation de la découpe par inclinaison du trépan s'explique par le fait que celui-ci vient s'appuyer sur la cornée de façon plus importante du côté de l'inclinaison, provoquant un bombement de la cornée à l'intérieur du trépan prédominant sur le méridien correspondant; ceci entraîne un excès de tissus cornéen concerné par la découpe dans ce méridien. Ainsi, l'axe dans lequel est incliné le trépan détermine le méridien de plus grand diamètre de la découpe.<sup>283</sup>

Olson<sup>284</sup> a résumé la relation mathématique entre le degré d'inclinaison du trépan et l'ovalisation du bouton cornéen par la formule suivante:

$$B = \frac{D}{\cos x}$$



Où B correspond au grand axe de l'ovale, D au diamètre du trépan et  $x$  à l'angle d'inclinaison par rapport à la verticale. Ainsi, la différence entre le plus grand et le plus petit rayon de l'ovale augmente de façon exponentielle avec l'angle d'inclinaison du trépan.

Dans une étude publiée en 1986, Cohen n'a pas observé de différence significative pour une inclinaison de 0 à 15°, par contre la différence était significative entre le plus grand et le plus petit diamètre de l'ovale pour une inclinaison de 20 à 25°. <sup>283</sup> Dans le groupe trépané à la verticale, la différence entre les 2 diamètres était de 0,38 mm, ce qui confirmait la coexistence d'autres facteurs d'ovalisation du lit receveur.

Olson a constaté qu'une découpe faite avec un trépan de 7,5 mm et une inclinaison de 5° entraîne une différence de 0,03 mm entre le plus grand et le plus petit diamètre de l'ovale. <sup>285</sup> Cette valeur est de 0,5 mm pour une inclinaison de 20°.

Pour Krumeich, l'inclinaison de 10° d'un trépan de 8 mm de diamètre produit un astigmatisme de 5,80 D. L'effet se majore avec la réduction du diamètre du trépan pour un même angle. <sup>270</sup>

#### ***2.4.1.5.2.2 Facteurs causant une mauvaise trépanation du donneur***

La détermination de la taille des trépan utilisés pour la trépanation du tissu donneur et celui du receveur dépend de la technique de trépanation choisie pour cette dernière.

Deux méthodes de trépanation de la cornée du donneur sont possibles: 1) La voie épithéliale ou *ab externo* et; 2) la voie endothéliale ou *ab interno*.

Une trépanation par voie antérieure des 2 cornées permet l'utilisation du même trépan puisque la découpe permet d'obtenir théoriquement des boutons cornéens identiques.<sup>286</sup> Cependant, il semble que toutes les anomalies de la trépanation du globe receveur citées plus haut peuvent également survenir lors de la trépanation du globe donneur. Ainsi il paraît peu probable d'obtenir 2 boutons cornéens identiques. Deux manipulations distinctes sur 2 globes différents conduisent inévitablement à la formation de 2 boutons cornéens de formes différentes.<sup>283, 286</sup>

Ensuite, Brightbill a rapporté également d'autres inconvénients liés à la technique *ab externo*.<sup>287</sup> En étudiant des boutons cornéens obtenus par cette méthode, il a observé que les berges du greffon présentaient une obliquité interne antéropostérieure. L'obliquité des berges étant due à une tendance de la membrane de Descemet à se rétracter dès l'ouverture de la chambre antérieure, attirant le stroma cornéen postérieur vers le centre de la cornée. Ce phénomène est responsable d'une béance postérieure de la plaie.

La technique endothéliale, utilisée dans la présente étude, semble présenter d'importants avantages sur l'approche épithéliale, telles que l'obtention d'un bouton cornéen de forme circulaire et de berges verticales.<sup>286</sup>

Lorsque la trépanation du greffon est réalisée par voie endothéliale, il est nécessaire de prévoir un diamètre de trépan environ 0,25 mm supérieur à celui utilisé pour la cornée réceptrice pour obtenir un greffon de même diamètre.<sup>233</sup>

Binder et coll,<sup>12</sup> Heidemann et coll. et,<sup>266</sup> Troutman et coll,<sup>288</sup> ont rapporté que l'utilisation d'un greffon surdimensionné ne semble pas entraîner d'augmentation de l'astigmatisme postopératoire; cependant cette variation d'astigmatisme est difficile à évaluer, la précision du geste au cours de la trépanation étant supérieure à 0,5 mm. Seul Perl retrouve, sur un échantillon de 162 patients, un astigmatisme cornéen significatif 6 semaines après l'ablation des sutures dans le groupe des greffons surdimensionnés de 0,5

mm.<sup>268</sup> De plus, la différence de diamètre de trépanation entre donneurs et receveurs peut être utilisée en vue d'obtenir un équivalent sphérique proche des attentes du patient et du praticien, un diamètre de greffon légèrement inférieur au diamètre du lit receveur conduirait à un hypermétropisation du patient.<sup>268</sup>

En 1992, Girard soulignait l'utilité de cette procédure afin de réduire la myopisation postopératoire des patients greffés pour kératocône.<sup>289</sup> Un diamètre de greffon supérieur au diamètre de l'anneau receveur conduirait à une cornée plus convergente et donc à une myopisation du patient.

Les facteurs dépendants des sutures seront exposés dans la sous section suivante.

#### ***2.4.1.5.3 Les complications liées aux sutures***

Tel que mentionné plus haut, une des principales complications de GTT associées à l'utilisation des sutures est l'astigmatisme. Les sutures contribuent à l'astigmatisme cornéen par 4 mécanismes: la compression, le bâillement, la mauvaise apposition des tissus et la longueur des points.<sup>290</sup>

Une suture trop serrée produit une compression excessive et exclut de la courbure cornéenne la bande de tissu qu'elle aplatit.<sup>290</sup> La compression raccourcit de cette façon la corde qui sous-tend l'arc cornéen effectif dans le méridien de la suture et augmente le rayon de courbure de cet arc, ce qui équivaut à placer un cylindre positif de manière perpendiculaire au point qui comprime l'incision (Fig.2.22).<sup>291</sup>

La compression induit un second effet cylindrique, plus faible, de signe négatif et parallèle au point, c'est l'effet de couplage. Les 2 déformations, étant de signes et d'axes opposés, se confondent en un équivalent cylindrique positif perpendiculaire au point

compressif.<sup>292</sup> La compression d'une incision cornéenne périphérique induit donc un astigmatisme positif perpendiculaire à celle-ci.<sup>290, 292</sup>

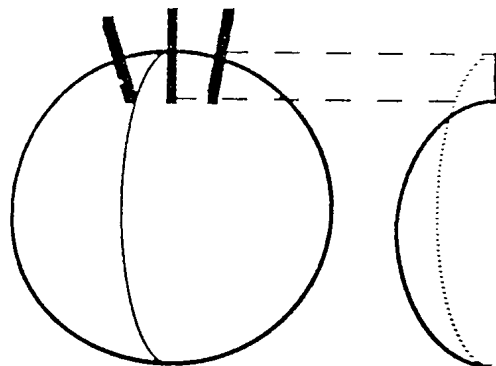


Figure 2.21: Augmentation de la courbure de l'arc cornéen par compression de l'incision par la suture (Tiré de Borderie V, 2004 (316)).

Au contraire, le bâillement d'une incision provoque l'effet inverse.<sup>290</sup> La pression intraoculaire exerce sur les parois du globe une force dirigée vers l'extérieur. Sous l'effet de cette force, la faible coaptation des berges d'une incision par une suture trop lâche entraîne une distension cornéenne (Fig.2.23). Cette distension allonge la corde passant par le point lâche, aplatit l'arc cornéen correspondant et induit un effet cylindrique négatif perpendiculaire au point.<sup>256, 293</sup> Un effet de couple avec pour résultante un cylindre positif parallèle au point est également associé. Le bâillement d'une incision cornéenne périphérique entraîne donc un astigmatisme négatif perpendiculaire au point trop lâche.<sup>290</sup>

Ensuite, l'apposition à des hauteurs inégales des berges de l'incision cornéenne entraîne un astigmatisme secondaire aux modifications des diamètres cornéens. Un surplomb de la berge cornéenne sur la berge sclérale allonge la corde, augmente le rayon de courbure et induit un cylindre négatif d'axe perpendiculaire à l'axe du surplomb (Fig.2.24 A). À l'inverse, si la berge cornéenne se fixe en contrebas de la berge sclérale,

la corde se raccourcit et le rayon de courbure diminue en induisant un cylindre positif perpendiculaire à l'axe du décalage (Fig.2.24 B).<sup>290</sup>

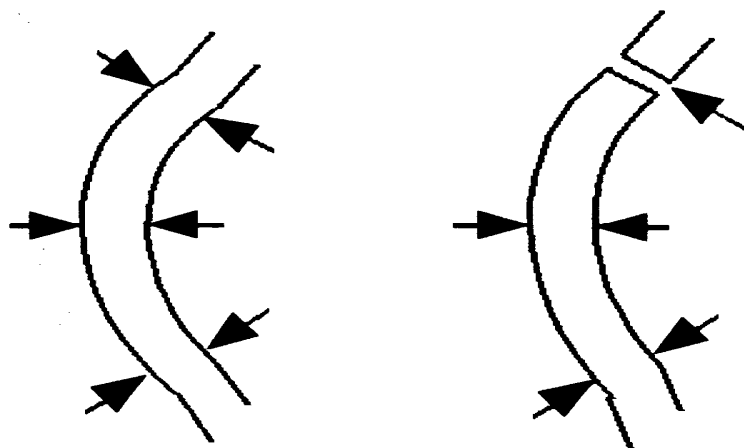


Figure 2.22: Diminution de courbure de l'arc cornéen par bâillement de l'incision (Tiré de Borderie V, 2004 (316)).

Enfin, la réalisation de points trop allongés provoque une diminution de l'arc cornéen situé entre 2 points opposés de  $180^\circ$  car les sutures excluent de la courbure cornéenne la bande de tissu qu'elles aplatissent.<sup>292</sup> Des sutures trop longues vont donc provoquer une augmentation de la courbure du méridien correspondant, induisant un effet cylindrique positif perpendiculaire au point trop long. Des sutures trop courtes induisant l'effet inverse.<sup>290</sup>

Différents patrons de sutures peuvent être employés pour refermer la plaie d'une kératoplastie transfixiante. Ils sont tous basés sur l'association ou non de 2 types de sutures: le surjet et les points séparés. Ces techniques ont été développées afin d'éviter ou de contrôler l'astigmatisme postopératoire.<sup>12, 294-298</sup> Cependant, des problèmes d'astigmatisme élevé, irrégulier ou les deux peuvent persister, même des années après que toutes les sutures aient été enlevées.<sup>12, 288, 294, 299</sup>

D'autres complications peuvent aussi être associées à l'utilisation des sutures dans la GTT. La rupture et la déhiscence de la suture, l'érosion, l'ulcère de la cornée, la vascularisation, la fonte cornéenne et l'endophtalmie se trouvent parmi les complications les plus fréquentes.<sup>300-302</sup>

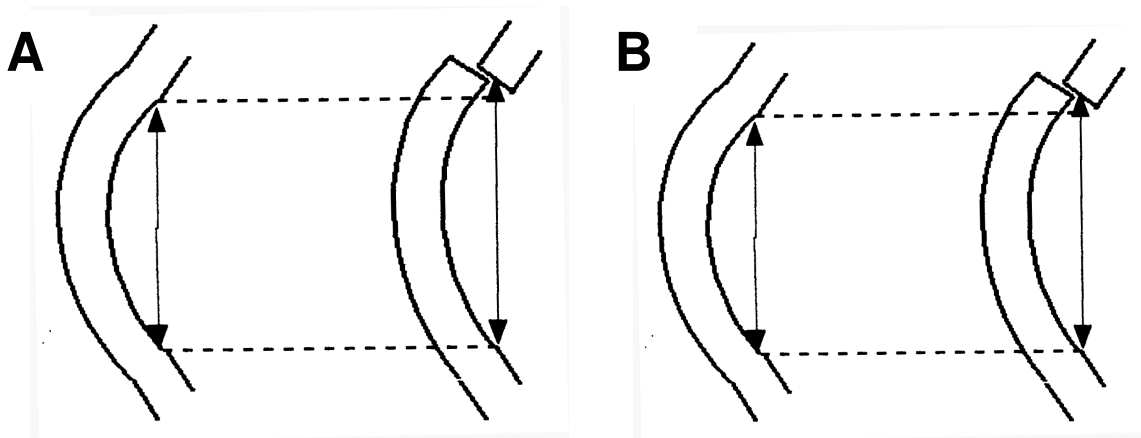


Figure 2.23: A montre la diminution de courbure de l'arc cornéen par surplomb de la berge cornéenne et B montre l'augmentation de courbure de l'arc cornéen par surplomb de la lèvre sclérale (Tiré de Borderie V, 2004 (316)).

#### 2.4.1.5.4 *La fragilité de la plaie verticale*

Dans la GTT, la cornée du receveur est trépanation d'épaisseur totale. Celle-ci va être la cause d'une fragilité inhérente de la plaie verticale (voir section 2.4.1.5.2).

En plus, des déplacements précoces ou tardifs de la plaie peuvent provoquer une instabilité réfractive avec ou sans la présence des sutures, ce qui exige des changements fréquents de la prescription des lunettes ou des verres de contact.<sup>5, 8, 9, 12, 14</sup>

Finalement, malgré que le processus de cicatrisation soit terminé, la plaie fragile et circulaire de la GTT peut se rompre lors d'un traumatisme mineur, ce qui aurait comme conséquence la perte de l'acuité visuelle ou même de l'œil du patient.<sup>6, 7</sup>

#### **2.4.1.5.5 *Autres complications.***

D'autres complications de la GTT seront brièvement présentées à titre informatif, car elles ne constituent pas objet d'étude dans le présent travail. Ces complications sont:

##### **2.4.1.5.5.1 *Le rejet d'allo greffe***

Le rejet constitue la première complication et cause d'échec des GTT. Dans une étude menée par Boisjoly et coll., le rejet d'allogreffe est retrouvé à deux ans dans 20% des kératoplasties transfixiantes (N total = 438).<sup>303</sup> En 1998, Vabres et coll. ont observé cette complication dans 20 % des sujets 24 mois après la chirurgie et représentait 25% des causes d'échec.<sup>251</sup>

Les trois principaux facteurs du rejet de greffe sont: 1) La présence du glaucome; 2) les antécédents de rejet de greffe de cornée, le receveur étant pré-immunisé et; 3) la néovascularisation de la cornée réceptrice (néovascularisation stromale sur au moins deux quadrants).<sup>304</sup>

D'autres facteurs relatifs du rejet de greffe sont: 1) La chirurgie vitré-rétinienne combinée avec greffe de cornée; 2) présence d'incompatibilité HLA classe 1 (antigènes HLA A et B); 3) un greffon de diamètre égal ou supérieur à 8 mm; 4) une chirurgie combinée de cataracte et greffe de cornée; 5) un donneur âgé de plus de 45 ans; 5) un receveur de moins de 61 ans; 6) le délai (plus de 14 jours si l'anneau scléro-cornéen est conservé dans Optisol GS (Bausch and Lomb, Rochester, N.Y.) à 4°C) entre le prélèvement du greffon et la greffe de cornée.<sup>304, 305</sup>

Cliniquement le receveur peut rejeter différentes couches de la cornée:

***Le rejet épithélial*** manifesté par la présence d'une ligne blanche de cellules nécrosées fluorescéine positive, légèrement surélevée d'évolution centripète, reposant sur un stroma cornéen clair. L'œil est peu ou pas inflammé.<sup>95, 306</sup> Déterminer l'incidence du rejet épithélial est moins évidente en raison de sa nature presque asymptomatique. Cependant, certaines études publiées ont rapporté des taux d'incidence de 10 à 14%.<sup>307</sup>

***Le rejet sous-épithélial*** manifesté par l'apparition d'infiltrats sous-épithéliaux blanchâtres de 0,2 à 0,5 mm de diamètre souvent associés à un léger œdème du greffon. Les rejets épithéliaux et sous-épithéliaux ne mettent pas en jeu la survie du greffon, mais sont souvent suivis d'un rejet des autres couches de la cornée.<sup>308</sup> L'incidence du rejet sous-épithélial varié entre 2,4 à 15 %.<sup>307</sup>

***Le rejet stromal*** manifesté par une opacification sectorisée du greffon, de localisation d'abord périphérique et d'apparition brutale, associée à un infiltrat du reste du stroma cornéen, une congestion péri-cornéenne et des néo-vaisseaux qui envahissent le greffon. Ce type de rejet est habituellement vu simultanément ou juste après le rejet endothélial, voilà pourquoi il a été difficile d'établir leur taux d'incidence.<sup>308 307</sup>

***Le rejet endothélial*** survient avant 1 an dans 80 % des cas et avant 2 ans dans 95 % des cas. Le délai maximal rapporté est de 31 ans.<sup>309</sup> L'incidence du rejet endothélial varie selon la présence ou non de vascularisation du lit du receveur. Khodadoust a rapporté des réactions de rejet endothélial dans 3,5% des cas sans vascularisation, 13,3% des cas faiblement vascularisés, 28% des cas modérément vascularisés, et 65% des cas fortement vascularisés.<sup>310</sup> Le rejet endothélial s'accompagne de signes fonctionnels tels que la baisse d'acuité visuelle, la photophobie, le larmoiement et la douleur. Il se caractérise par une ligne de rejet endothélial d'évolution centripète progressive (ligne de Khodadoust) ou par des précipités rétro cornéens d'apparition d'emblée diffuse sur le



greffon (Fig. 2.25).<sup>311</sup> Ces deux éléments sont généralement associés à d'autres signes tels qu'un œdème stromal en regard de plis de la membrane de Descemet, une inflammation du segment antérieur (Tyndall, injection ciliaire), une néovascularisation du greffon.<sup>306</sup>

On peut également retrouver une augmentation de la pression intraoculaire.<sup>312</sup> Le rejet endothélial compromet généralement le pronostic de survie du greffon cornéen lorsque la perte de cellules endothéliales qu'il provoque atteint le seuil de décompensation endothéliale (compris entre 250 et 500 cellules/mm<sup>2</sup>).<sup>95</sup> En l'absence de traitement, la perte du greffon est certaine. Sous traitement, il peut être réversible ou non.<sup>95</sup> Le traitement repose le plus souvent sur la corticothérapie locale associée parfois à une corticothérapie intraveineuse.

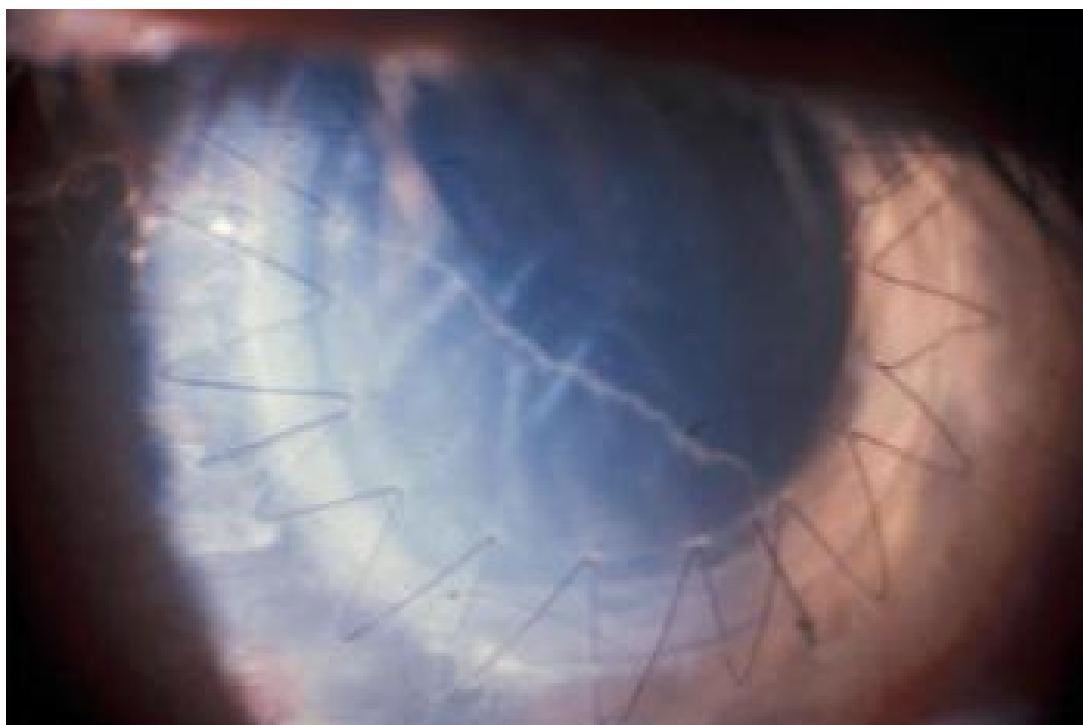


Figure 2.24: Ligne de Khodadoust dans un cas de rejet endothélial (Tiré de <http://www.atlasophthalmology.com>).

#### 2.4.1.5.5.2 *L'hypertonie intraoculaire*

Selon Vabres, cette complication est responsable de 25 % des échecs de greffe à 1 an avec une prévalence dans la population des patients greffés de 6,25 %.<sup>251</sup> Les facteurs favorisant de l'hypertonie oculaire post kératoplastie transfixiante sont: Les antécédents d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome; la présence d'un implant de chambre antérieure ou d'un implant suturé à la sclère; l'aphakie; les goniosynéchies; l'inflammation postopératoire; la corticothérapie prolongée et; les points de suture du greffon trop serrés .<sup>95</sup>

Du point de vue de la symptomatologie, l'hypertonie oculaire peut être silencieuse et être découverte lors d'un examen systématique. Au contraire, le patient peut déclarer une baisse d'acuité visuelle et de la douleur, accompagnées des signes d'hyperhémie ciliaire ou d'œdème du greffon.

La prise du tonus oculaire doit être systématique à chaque visite postopératoire. Il faut tenir compte du fait que la présence d'un œdème de cornée peut minimiser erronément les valeurs mesurées.<sup>313</sup>

L'hypertonie oculaire met en jeu le pronostic de survie du greffon par la perte endothéliale qu'elle provoque<sup>314</sup> et le pronostic visuel par la neuropathie optique glaucomateuse qui s'y associe.<sup>95</sup>

Le traitement de l'hypertonie oculaire se fait soit par la prescription d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par via orale; l'instillation de collyres antiglaucomateux tels que les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique; la chirurgie antiglaucomateuse (trabéulectomie et sclérectomie profonde); une diminution de la corticothérapie ou; la cyclodestruction par le laser Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminium garnet*) ou par cryothérapie.

#### **2.4.1.5.5.3 Les complications infectieuses**

Les complications d'origine infectieuse sont l'endophtalmie, les kératites bactériennes et les kératites fongiques.

L'endophtalmie postopératoire constitue une complication rare (Fig.2.26). Dans une étude menée par Kloes, portant sur 1010 kératoplasties successives, la prévalence de cette complication était de seulement 0,01 %.<sup>315</sup> Le germe peut être transmis par le greffon cornéen (car seule la conservation des greffons en organoculture assure une stérilité fiable à 99 %),<sup>316</sup> par l'implantation ou provenir de la flore conjonctivale ou palpébrale du patient greffé.<sup>95</sup> Kloess, a suggéré que le germe le plus fréquemment responsable d'endophtalmie est le streptocoque.<sup>315</sup> Du point de vue clinique, aucun symptôme n'est pathognomonique et ils peuvent être absents, notamment la douleur. Les signes peuvent débiter deux jours après la chirurgie: infiltrats cornéens, anomalies de la cicatrice, perte du reflet pupillaire, acuité visuelle réduite et hypotension oculaire.<sup>316</sup>

Les kératites infectieuses intéressent le greffon ou la plaie. Les facteurs favorisants des kératites infectieuses sont: le traitement local par corticoïdes; les déficits épithéliaux, les sutures relâchées, les dénivelés (sources de dellen) et le diabète.<sup>317 318, 319</sup> Elles se présentent sous forme d'ulcération épithéliale, infiltration stromale et inflammation de chambre antérieure allant jusqu'à l'hypopion.<sup>320</sup>

L'identification microbiologique dans les cas de kératite ou d'endophtalmie doit précéder le traitement. Elle se fait par des prélèvements locaux par grattage cornéen ou ponction de chambre antérieure et ensemencement de milieux appropriés. Le germe le plus souvent responsable de kératite est le même que dans les endophtalmies, soit le streptocoque. Le traitement doit être débuté dès les prélèvements et fait appel à une antibiothérapie locale fortifiée, parfois associée à de l'amphotéricine B en collyre (en cas de suspicion d'abcès fongique) et à une antibiothérapie par voie orale. Les injections intra-caméculaire ou intra-vitréenne d'antibiotiques sont réalisées selon la gravité.<sup>95</sup>

Les kératites herpétiques du greffon sont dans la majorité des cas dues à une récurrence de la maladie herpétique chez la cornée du receveur. Rarement, elles surviennent chez des patients qui n'ont jamais fait de poussée de kératite herpétique et qui ont été greffés pour un autre motif.<sup>319</sup>

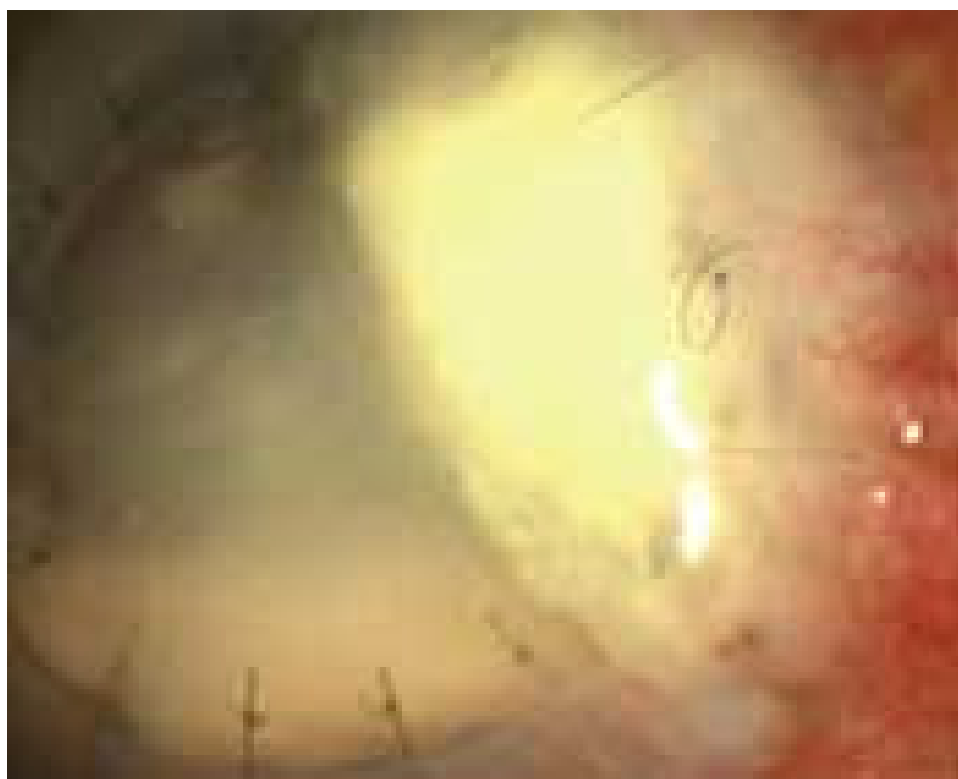


Figure 2.25: Endophtalmie postopératoire 48 après GTT. On observe la présence d'hypopion totale (Tiré de [www.slackbooks.com/excerpts/67883/figure16\\_4.jpg](http://www.slackbooks.com/excerpts/67883/figure16_4.jpg)).

Cliniquement, elles se présentent sous forme de kératite épithéliale, de kératite disciforme, d'uvéite antérieure (souvent associée à une hypertonie).<sup>317</sup> Le diagnostic peut être fait par grattage de la lésion et ensemencement sur milieu approprié, par sérologie ou par mise en évidence du virus dans l'humeur aqueuse grâce à la technique de PCR («

Polymerase Chain Reaction »). Le traitement se fait par les antiviraux locaux et systémiques, associés ou non aux corticoïdes puisque les risques de rejet en cas de kératite herpétique sont très élevés.<sup>95</sup>

Enfin, il faut mentionner la décompensation endothéliale primaire du greffon, le manque d'étanchéité de la plaie, l'invasion épithéliale du segment antérieur (conséquence possible de la précédente complication), la formation d'une membrane rétro cornéenne (conséquence d'une mauvaise apposition des deux berges de la membrane de Descemet), la récurrence de la pathologie initiale, le syndrome d'Urrets-Zavalía, le décollement de rétine et, l'œdème maculaire chronique, constituent aussi des complications qui peuvent apparaître après GTT.<sup>95</sup>

## 2.4.2 La greffe lamellaire postérieure

### 2.4.2.1 Définition

La greffe lamellaire postérieure (GLP) est une technique de transplantation de la cornée qui consiste à remplacer uniquement le tissu malade du receveur par un disque de tissu sain.<sup>3</sup>

### 2.4.2.2 Historique

C'est à cause des complications associées à la GTT que la GLP a été développée. Barraquer a été le premier à décrire la transplantation du tissu cornéen postérieur au-dessous d'un lambeau lamellaire antérieur.<sup>321</sup>

La première approche utilisée afin de remplacer l'endothélium malade consistait à utiliser un microkératome pour créer un lambeau, comme dans la technique de *laser in situ keratomileusis* (LASIK). La trépanation était effectuée directement sur le stroma postérieur et le bouton receveur était remplacé par le bouton donneur. Ensuite, le lambeau était lui aussi suturé sur le donneur.<sup>17</sup> Cette technique a été appelée endo-kératoplastie (*Endokeratoplasty*) par Busin et coll.<sup>322</sup> et kératoplastie postérieure assistée par microkératome par Azar et coll.<sup>323</sup> L'avantage était l'obtention d'une surface plus lisse que la GTT, grâce à l'utilisation du microkératome. Les inconvénients ont été presque les mêmes que dans la GTT: violation de la topographie de la cornée due aux incisions et à l'utilisation de sutures.

De plus, cette technique était sujette aux mêmes principes de « transfert de la topographie » que la chirurgie LASIK, c'est-à-dire que la topographie du lit stromal est transférée à la surface cornéenne. Nonobstant, les changements au niveau du stroma induits par un bouton transplanté sous le lambeau auraient des effets négatifs sur la topographie cornéenne.<sup>17, 322, 323</sup>

Azar et coll. ont montré des résultats de topographie de la cornée chez un patient six mois après la chirurgie, qui ont révélé la présence d'une cornée extrêmement aplatie. La meilleure acuité visuelle corrigée a été de 20/50 avec une sphère de 16 D. Après deux ans, l'acuité visuelle (AV) était de 20/100 et la présence de *haze* a été constatée au niveau de l'interface.<sup>323</sup>

Contrairement, Busin et coll. ont décrit la présence de myopie induite par la chirurgie avec des équivalents sphériques entre -1,00 et -4,00 D.<sup>322</sup>

Ehlers et coll. ont signifié la présence d'astigmatisme irrégulier, probablement induit par les sutures au niveau du lambeau.<sup>3</sup>

D'autres complications ont été aussi associées à l'endo-kératoplastie, comme la perte de la couche épithéliale causée par le microkératome, la croissance intra-épithéliale et le "flap melt".<sup>3</sup>

Aujourd'hui, l'approche a complètement changé et consiste à remplacer l'endothélium sans incision ou suture sur la surface cornéenne. Les objectifs de cette procédure sont les suivants<sup>20</sup>:

- Une topographie douce de la surface de la cornée sans changements significatifs de l'astigmatisme;
- Une haute prédictibilité (et sans variations) du pouvoir de la cornée;
- Un endothélium donneur sain qui soit capable de résoudre la totalité de l'œdème;
- Un globe tectoniquement stable;
- Une cornée optiquement pure.

En 1998, Melles et coll. ont publiés leur premier travail sur une nouvelle technique de greffe lamellaire postérieure, la kératoplastie lamellaire postérieure (*Posterior lamellar keratoplasty, PLK*), qui remplace l'endothélium malade du receveur par un disque de tissu sain (de 7,0 à 7,5 mm), à travers une incision sclérale supérieure de 9 mm, évitant l'utilisation de sutures sur la surface antérieure de la cornée (Fig. 2.27).<sup>15</sup>

En 2001, Terry et coll. ont publié un travail sur une technique de greffe lamellaire postérieure, la greffe endothéliale lamellaire profonde (*Deep lamellar endothelial keratoplasty, DLEK*),<sup>321</sup> une version modifiée de celle développée par Melles. Cette technique a été utilisée dans notre étude et se caractérise pour le remplacement exclusif du stroma postérieur et l'endothélium malades par un disque de tissu cornéen endothélial et du stroma sain donneur.

En 2002, Dr Melles a publié un rapport clinique sur la modification de la technique de la PLK réalisée sur un seul patient avec un diagnostic de dystrophie de Fuchs.<sup>324</sup> La technique consistait à plier et à faire passer un disque du tissu donneur de 8,5 mm de diamètre à travers un petit tunnel scléral de 5 mm sans utiliser aucun type de suture cornéenne ou sclérale.

Afin de protéger la surface endothéliale, on y a déposé une goutte de viscoélastique avant de plier le disque. Des études sur des yeux post-mortem, précédemment réalisées par Melles, avaient démontré une perte minimale de cellules endothéliales en utilisant ce type de substance.<sup>21</sup>

De plus, il pensait que cette perte de cellules pouvait être compensée par la grandeur du disque donneur (8,5 mm), en présumant qu'il contenait un plus grand nombre de cellules vivantes que les greffons plus petits (7,5 à 8,0mm) utilisés dans la GTT.



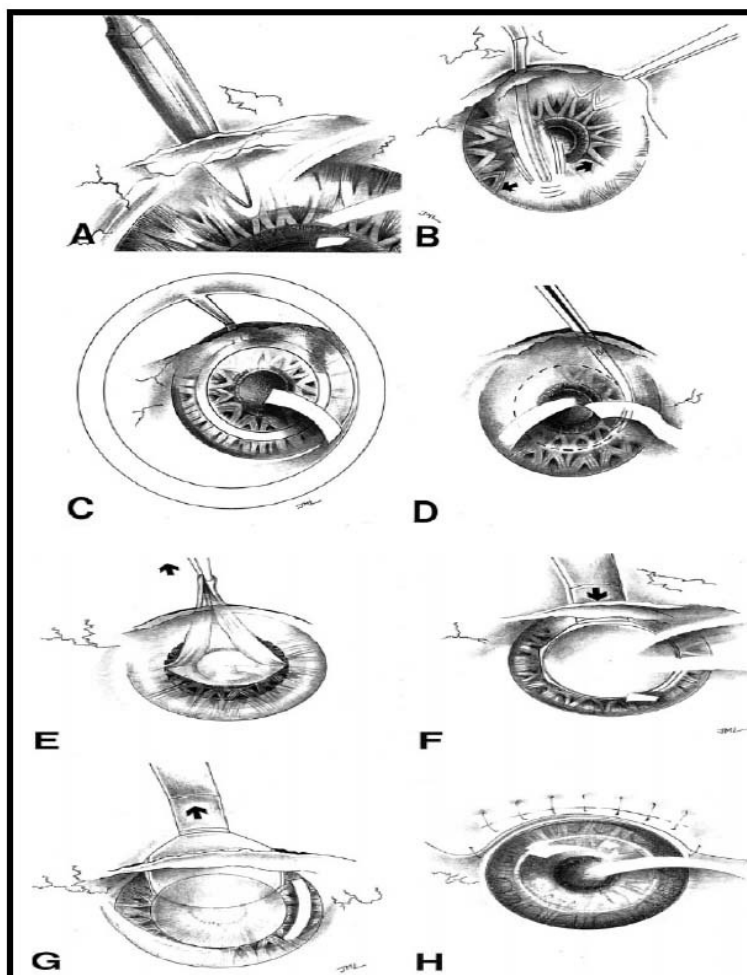


Figure 2.26: Schéma de la technique de la kératoplastie lamellaire postérieure: A: Utilisant l'effet optique d'une bulle d'air dans la chambre antérieure, la dissection de la cornée commence à environ 80% de leur épaisseur. B: La dissection est ensuite étendue à travers de la cornée. C: Un trépan intra stromale est inséré au niveau de l'espace déjà ouvert dans le stroma afin de couper un disque de tissu malade. D: Des ciseaux cornéens sont ensuite utilisés pour finir la découpe. E: Un disque de tissu sain est prélevé à partir de la cornée du donneur. F: Celui-ci est introduit dans la chambre antérieure par l'incision scléro- cornéenne avec l'utilisation d'une spatule. G: La spatule est retirée après avoir placé le tissu donneur. H: L'incision sclérale est suturée et la chambre antérieure est remplie d'air afin de pousser le donneur vers le receveur (Tiré de Melles, 2000 (15)).

Plus tard, Melles a décrit une nouvelle technique: la descemetorhexis ou greffe membrane de Descemet/endothélium (*Descemet's membrane endothelial keratoplasty, DMEK*). Cette technique consistait à exciser la membrane de Descemet afin d'enlever la couche endothéliale dysfonctionnelle en éliminant la dissection lamellaire intra cornéenne et l'excision du disque du receveur.<sup>325</sup>

En 2005, Terry et coll. ont publié des résultats portant sur 25 patients, six mois après la DLEK, en utilisant une incision de 5 mm.<sup>326</sup> Le but de cette modification, selon Terry, était d'améliorer les résultats obtenus avec l'incision de 9 mm. Ils ont pensé qu'une incision plus petite produirait une topographie plus neutre et que le processus de cicatrisation serait réduit, ce qui pourrait accélérer la réhabilitation visuelle.<sup>5</sup>

En 2005, Price et coll. ont publié leurs travaux sur une autre technique: le pelage endothélial avec kératoplastie endothéliale (*Descemet stripping endothelial keratoplasty, DSEK*).<sup>327</sup> Cette technique, basée sur le même principe de la descemetorhexis de Melles, consiste à réaliser un pelage de la membrane de la Descemet grâce à l'utilisation des « Descemet's strippers » (de 45° ou 90°). Ces instruments sont introduits à l'intérieur de la chambre antérieure à travers un petit tunnel scléral de 5 mm, ce qui aide à minimiser l'astigmatisme causé par l'aplatissement de la cornée au niveau du méridien de l'incision.

Gorovoy et coll. ont aussi décrit une technique modifiée de DSEK, le pelage endothélial avec kératoplastie endothéliale automatisée (*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, DSAEK*). Celle-ci consiste à utiliser un microkératome et une chambre antérieure artificielle (Moria ALTK Antony, France) pour faire la découpe du tissu donneur. Le microkératome est doté d'une tête coupante de 300 µm ou 350 µm (cette dernière est utilisée dans les cas où la pachymétrie est de 575 µm ou plus, après que l'épithélium est retiré).<sup>328</sup>

En 2007, Marc Maurain et coll. ont présenté une autre technique de pelage endothélial, la greffe endothélium/Membrane de Descemet (*Endothelial/Descemet's membrane graft, EDMG*), une variante de la technique DMEK.<sup>22</sup>

### 2.4.2.3 Avantages

Un des changements les plus importants de la greffe lamellaire postérieure est la façon de couper le tissu malade. En effet, en éliminant la trépanation du lit du receveur, on produit moins de traumatisme, on crée une plaie plus résistante, tout en préservant la topographie normale de la cornée.<sup>3</sup>

L'absence d'élévations de la surface antérieure favorise la bonne humectation de celle effectuée par la larme, ce qui limite l'incidence de défaut épithélial.

En plus, La GLP se caractérise aussi par générer moins d'astigmatisme grâce à l'absence des plaies verticales et à la non utilisation de sutures, qui causent une distorsion de la surface antérieure cornéenne. Terry et coll. ont mis en évidence ce qu'on vient de mentionner, en réalisant des études topographiques sur des yeux post-mortem, trouvant que l'astigmatisme postopératoire immédiat et le pouvoir de la cornée n'avaient pas changé significativement avec cette chirurgie, en comparant avec les résultats obtenus dans le préopératoire.<sup>19</sup>

Les risques de vascularisation et d'infection dus à l'utilisation de la suture cornéenne sont aussi éliminés.<sup>3, 321</sup>

Il est important de souligner que même si les résultats d'acuité visuelle ressemblent à ceux de la GTT, de nombreuses études ont montré que la récupération visuelle a été plus rapide avec la GLP.<sup>21</sup>

Enfin, il faut mentionner que le fait de s'éloigner du limbe pendant la technique chirurgicale pourrait diminuer la possibilité de néovascularisation de la cornée et de réactivité immunologique, facteurs associés au rejet de la greffe.<sup>3</sup>

#### **2.4.2.4 Indications**

Les indications opératoires de la GLP comportent principalement la dystrophie de Fuchs et les kératopathies bulleuses de l'aphaque et du pseudophaque, des endothéliopathies déjà exposées dans la section 2.3.

#### **2.4.2.5 Techniques de greffe lamellaire postérieure utilisées dans ce projet**

Les techniques de GLP utilisées dans cette étude sont la greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK) et la greffe endothélium/membrane de Descemet (EDMG):

##### ***2.4.2.5.1 Greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK)***

Cette technique consiste à remplacer uniquement le stroma postérieur et l'endothélium malades par un disque de tissu cornéen endothélial et du stroma sain donneur. La dissection des tissus se réalise de façon manuelle (Terry M.A, 2001).

##### ***2.4.2.5.1.1 Technique chirurgicale***

La chirurgie commence avec une incision au niveau du limbe scléro-cornéen supérieure à 9 millimètres de large. Un couteau de Deavers (Bausch & Lomb) est introduit au niveau de l'épaisseur cornéenne afin de séparer le stroma en deux lamelles. Ensuite, on utilise le trépan intra-stromal de Terry (Bausch & Lomb, Rochester, NY) afin de couper un disque du tissu malade de 8 mm de diamètre (Fig. 2.28.A et B). Cet instrument est inséré dans l'espace déjà ouvert au niveau du stroma, après quoi on coupe

le tissu en effectuant une rotation de gauche à droite. Des ciseaux cornéens sont ensuite utilisés pour finir la découpe.

Le disque cornéen-scléral du donneur est placé sur une chambre antérieure artificielle duquel on prélève un disque postérieur du tissu sain de même diamètre que le disque receveur (8 millimètres). Celui-ci est introduit dans la chambre antérieure par l'incision scléro-cornéenne avec l'utilisation d'une spatule de Ousley (Bausch & Lomb, Rochester, NY) qui avait été précédemment couverte d'une substance viscoélastique (Healon, Pfizer Inc., New York, NY) afin de protéger l'endothélium sain du donneur (Fig. 2.28 C). Le greffon est placé au niveau du lit du receveur.

Une bulle d'air est introduite au niveau de la chambre antérieure afin de faciliter l'adhérence entre le donneur et le receveur. Aucune suture n'est nécessaire pour fixer le disque donneur (Fig. 2.29 A).

À la fin de la procédure, la plaie sclérale est fermée avec 7 ou 9 points de suture de nylon 10/0 et l'air est remplacé pour une solution saline balancée (BSS) (Fig. 2.29 B).

La procédure se termine par l'administration topique de médicaments antibiotiques et stéroïdes, avec occlusion de l'œil opéré.

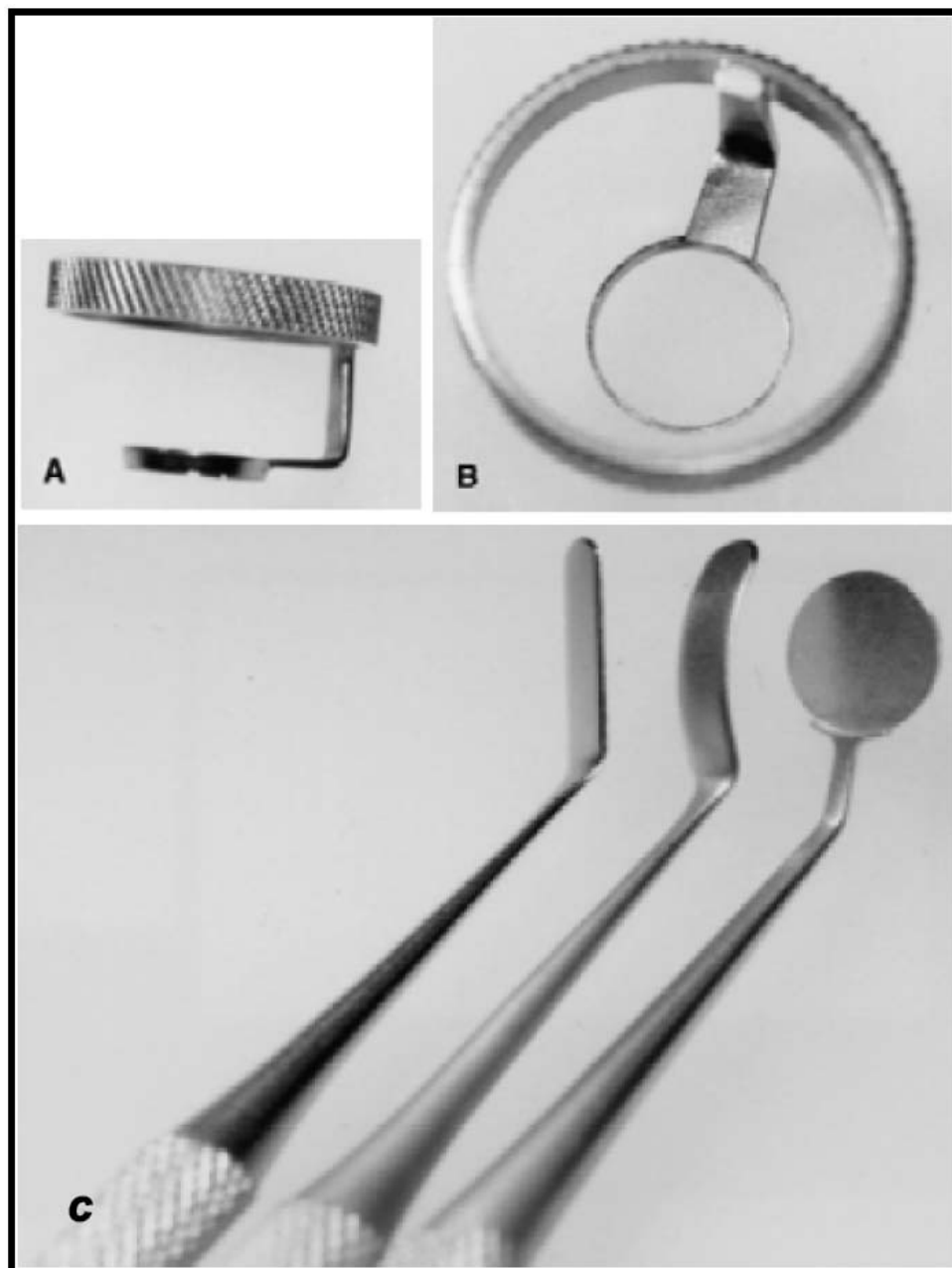


Figure 2.27: Technique chirurgicale de la DLEK: A et B montrent le trépan intra-stromal de Terry (Bausch & Lomb, Rochester, NY) utilisé pour couper un disque du tissu malade. C illustre la spatule d'Ousley (Bausch & Lomb, Rochester, NY) utilisée pour introduire le disque donneur sain dans la chambre antérieure et le placer au niveau du lit du receveur (Tiré de Terry, 2001 (302)).

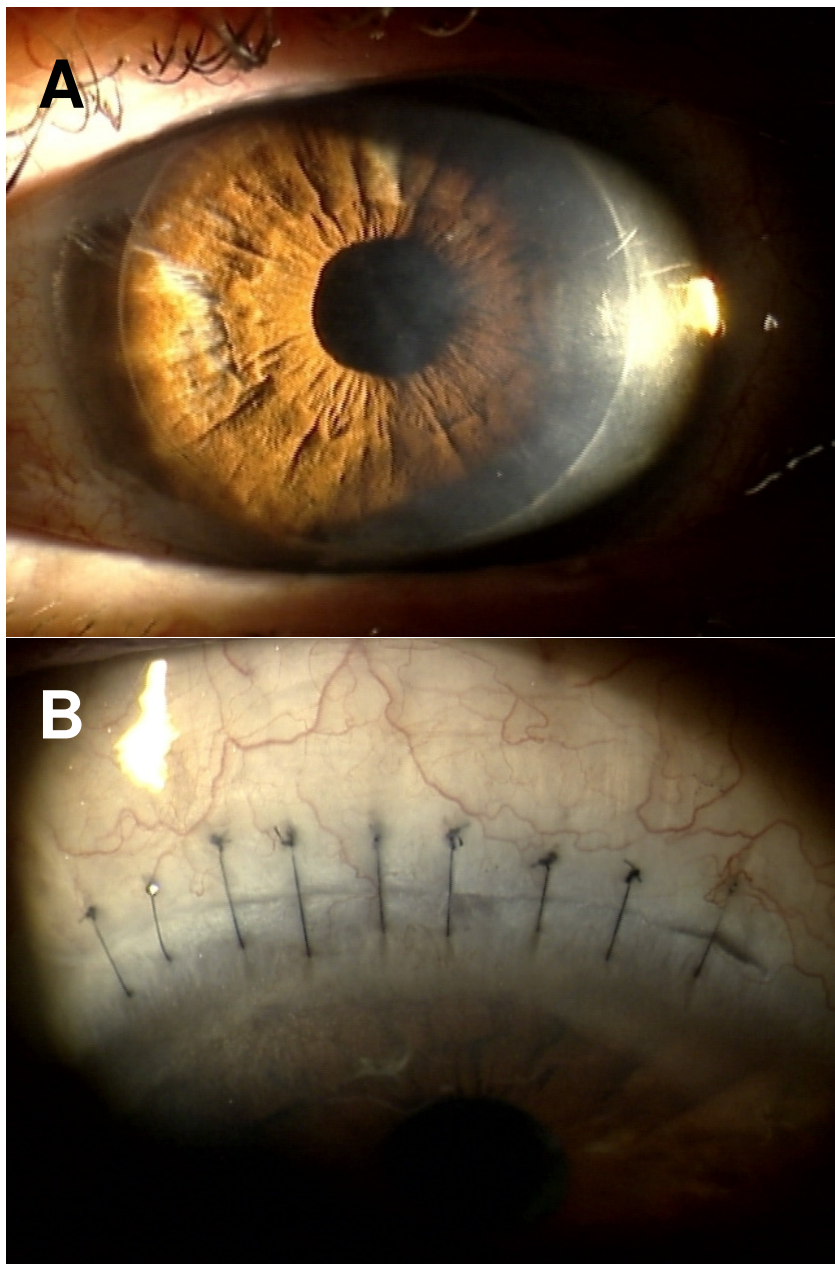


Figure 2.28: Greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK): A montre que dans cette technique aucune suture n'est utilisée pour fixer le disque donneur. B montre que seulement la plaie sclérale est fermée avec 9 points de suture de nylon 10/0.

#### **2.4.2.5.1.2 Avantages et inconvénients**

Les avantages de la technique DLEK sont les mêmes que celles des autres techniques de GLP (voir section 2.4.2.3). Cependant, il existe des complications associées à cette technique parmi lesquelles on peut nommer:

- 1) Les complications liées à la dissection manuelle du donneur et du receveur;
- 2) La conversion de DLEK à GTT;
- 3) Le décollement et la dislocation du greffon;
- 4) L'échec primaire du greffon
- 5) Le rejet du greffon ;
- 6) L'hypertension intraoculaire ;
- 7) Les complications infectieuses

Dans les sous-sections suivantes, ces complications seront exposées de façon détaillée.

##### **2.4.2.5.1.2.1 Les complications liées à la dissection manuelle du donneur et du receveur**

La dissection du donneur et du receveur se faisant manuellement, la profondeur de la découpe est moins constante et les surfaces ne sont pas aussi lisses que celles découpées au microkératome. De plus, alors que la DLEK avec large plaie (9 mm) permet l'insertion d'une lame de trépan, la DLEK avec plaie courte (5 mm) ne permet l'insertion d'aucun autre instrument que le ciseau, rendant la dissection à main levée encore plus exigüe. Enfin, le temps de chirurgie est de deux à trois fois plus long que celui de la GTT.<sup>19</sup>

En postopératoire, la transparence de l'interface est variable. L'opacification de l'interface ou *haze* est rapportée après la kératoplastie lamellaire antérieure avec une diminution moyenne de l'acuité visuelle de 20/30.<sup>329, 330</sup> Dans la GLP, la cicatrisation de



la plaie après une dissection manuelle de la surface stromale peut limiter le résultat visuel final. Par contre, une dissection stromale plus postérieure produit une réaction cicatricielle moins importante et, conséquemment, la présence d'une interface claire, ce qui devrait entraîner de bons résultats visuels.

Melles et coll. ont trouvé une diminution de l'acuité visuelle chez 7 patients, une année après la GLP.<sup>21</sup> La meilleure correction de l'acuité visuelle au préopératoire était de 20/20 à 20/25, et au postopératoire, de 20/40 ou moins, avec une excellente topographie et sans atteinte maculaire. Les auteurs ont conclu que l'opacification de l'interface lamellaire était impliquée dans cette diminution de l'acuité visuelle.

Ainsi, on peut conclure que certaines complications sont associées au manque d'instruments adéquats. Avec le développement des nouveaux instruments chirurgicaux, et particulièrement avec l'utilisation du laser femto-seconde,<sup>331</sup> on s'attend à ce que ces problèmes se résolvent au moins en partie.

#### **2.4.2.5.1.2.2 *La conversion de DLEK à GTT***

La conversion à la GTT est une des complications observées dans la DLEK. En 2007, Terry a rapporté deux cas dans une série de 116 yeux où le greffon lamellaire postérieur a été remplacé par un greffon d'épaisseur totale, des années après DLEK de petite incision (5mm).<sup>332</sup> Dans un cas, le patient n'était pas satisfait de sa vision après une deuxième DLEK (20/80 6 mois après chirurgie) et a choisi de suivre une GTT, 9 mois après la deuxième DLEK et 3,75 années après la première. Un mois après la greffe transfixiante, l'acuité visuelle du patient était de 20/80 avec trou sténopéïque. Dans le deuxième cas, l'acuité visuelle du patient s'était améliorée de 20/200 dans le préopératoire à 20/50, 24 mois après DLEK. Trois années plus tard, le patient a subi un trauma avec rupture du globe oculaire au niveau de la plaie scléro-cornéenne dans l'œil

opéré. Malgré la réparation du globe oculaire suivie de GTT, vitrectomie et réparation de la rétine, le patient présentait une très mauvaise vision (perception lumineuse).

Hyams et coll. ont aussi décrit cette complication dans un cas (2,3 %, n total= 44 cas) à cause de la présence d'un œdème cornéen persistant 5 mois après DLEK.<sup>333</sup>

La perforation du tissu pendant la dissection lamellaire et lors de la trépanation du receveur est une autre complication qui exige la conversion de DLEK à GTT. Terry a rapporté la conversion intra-opératoire de DLEK de large incision (9 mm) à GTT (2 sur 32 cas), en raison de la perforation du tissu receveur.<sup>334</sup>

#### ***2.4.2.5.1.2.3 Le décollement et la dislocation du greffon du greffon***

Le décollement et la dislocation du greffon constituent les complications les plus fréquentes dans les cas de GLP. L'incidence après DLEK varie de 4 à 13,6% (Fig. 2.30 A et B).<sup>332, 334, 335</sup> On croit que le décollement du greffon peut être causé en tout ou en partie par un ou plusieurs des facteurs suivants: 1) la présence de liquide dans l'interface donneur-receveur; 2) la présence de matériel viscoélastique dans l'interface donneur-receveur; 3) l'échec primaire du greffon; 4) un disque donneur placé à l'envers avec la face endothéliale en contact avec le lit du receveur; 5) les patients ayant eu une vitrectomie ; 6) la décentration du disque donneur ; et 7) l'absence de sutures.

La présence de liquide dans l'interface donneur-receveur semble être le facteur le plus fréquent de décollement et dislocation du greffon après DLEK. Certains auteurs ont cité que la cause qui pourrait mener à l'accumulation du fluide dans l'interface serait le retard de fonctionnement de la pompe endothéliale dans la période postopératoire immédiate.<sup>333</sup> Ceci pourrait être provoqué par la basse température et le temps de préservation du tissu cornéen ou par la manipulation mécanique de celui-ci pendant l'acte chirurgical. Terry a remarqué la présence de liquide au niveau de l'interface dans onze

yeux (9%, 11 de 116) 24 heures après la chirurgie. Il a observé une réabsorption spontanée du liquide dans 5 cas (4,3%) et le décollement du greffon donneur dans 4 des ces yeux (3%).<sup>332</sup>

Le traitement du décollement du greffon consiste à injecter une bulle d'air à travers du site de la paracentèse réalisée pendant la chirurgie initiale. Ainsi, la bulle déplace le liquide en dehors de l'interface et pousse le disque donneur vers le lit du receveur.

Dans les yeux ayant eu une vitrectomie précédant à DLEK, la bulle d'air injectée au moment de la chirurgie ne servirait pas à faciliter l'adhérence entre le greffon et le receveur, car elle émigre dans le sens postérieur.<sup>333</sup> Hyams et coll. ont suggéré que dans les cas où le liquide n'ait pas été absorbé spontanément ou déplacé après l'injection de l'air, il est recommandé de l'aspirer à l'aide d'une aiguille de calibre 30, afin d'éviter l'apparition de fibrose au niveau de l'interface.<sup>333</sup>

Il faut mentionner que lorsque le décollement est petit et limité en superficie, l'attitude conservatrice est recommandée car avec le temps, le greffon finit par se recoller de lui même.

Dans le cas de la dislocation d'un donneur mal centré sur le lit du receveur, le crochet inverse de Sinsky (Bausch and Lomb Surgical, St. Louis, MO), est utilisé pour prendre le disque depuis la surface endothéliale, le centrer et le pousser vers le lit du receveur. Après l'injection d'air dans la chambre antérieure, le « Nick Pick » (Bausch & Lomb Surgical, St Louis, MO), est utilisé pour pousser les rebords du lit récepteur stromal afin de permettre le mouvement antérieur du greffon donneur, ce qui facilitera l'adhérence entre ce dernier et le lit receveur.<sup>334</sup>

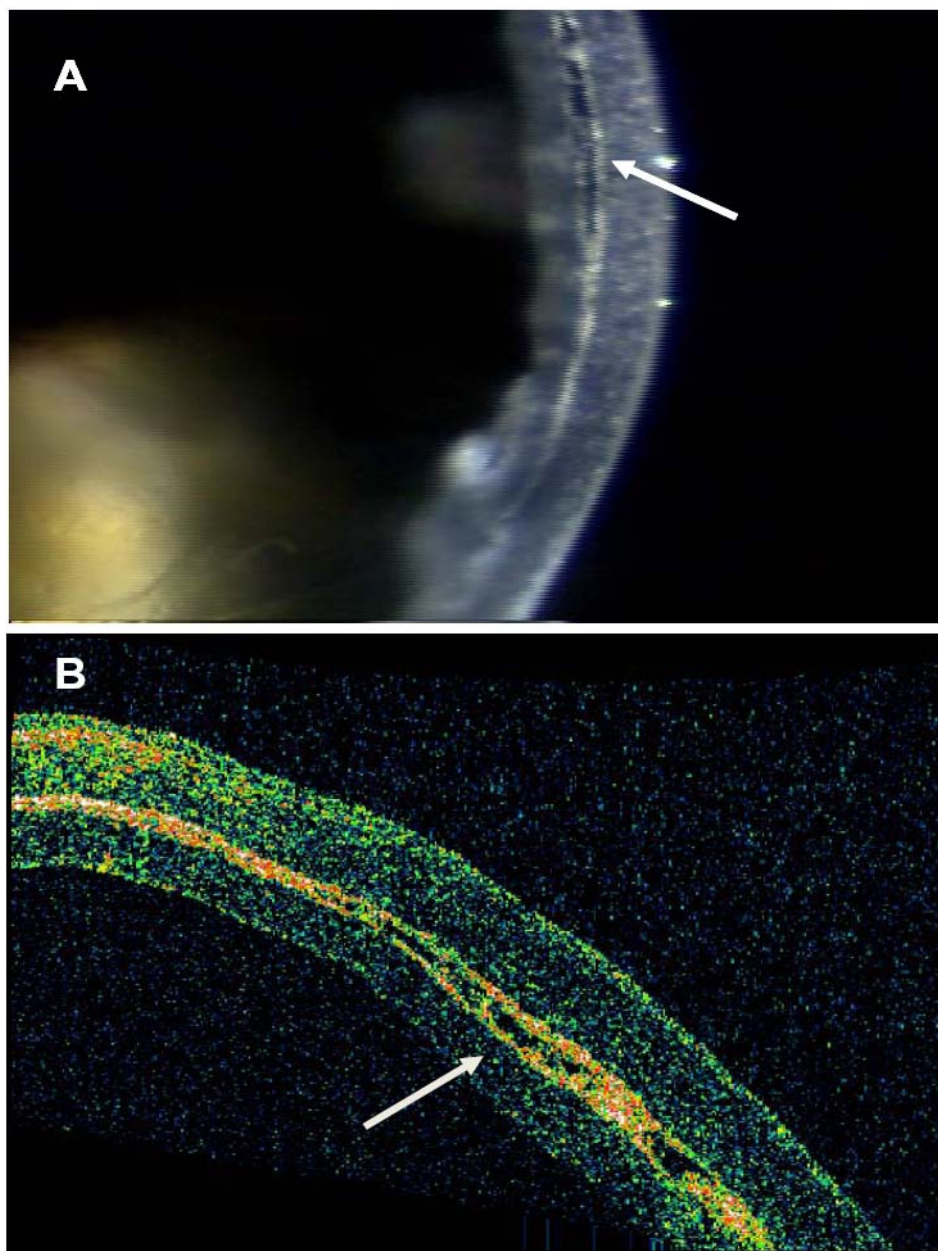


Figure 2.29: Micro-décollement du greffon dans la GLP: A montre la présence de micro-décollement du greffon dans un cas de DLEK observé par biomicroscopie. B montre une image du même décollement obtenue avec l'utilisation de l'OCT.

#### **2.4.2.5.1.2.4 L'échec primaire du greffon**

Cette complication a été observée après DLEK Terry et Ousley ont rapporté un cas d'échec primaire iatrogénique du greffon après DLEK (1 %, 1 sur 100) à cause de la trephination excentrique du donneur qui a mené à la présence d'un rebord d'épaisseur totale sur un côté du disque donneur.<sup>5</sup> Cette erreur a empêché l'adhérence du greffon au lit du receveur. En dépit des tentatives à corriger le problème, le tissu n'a pas survécu à la transplantation et a été remplacé par un autre greffon correctement préparé 2 jours après la première chirurgie.

Pour leur part, Bahar et coll.<sup>335</sup> et Hyams et coll.<sup>333</sup> ont trouvé une fréquence d'échec primaire du greffon de 2,2 % (1 cas sur 45) et de 2,9 % (2 cas sur 68) respectivement après DLEK.

L'incidence de cette complication résulte discrètement supérieure à celle rapportée pour la GTT (de moins de 1 % à 2 %).<sup>332, 333, 335</sup> Cette différence est due au fait qu'il existe plus de manipulations du tissu receveur dans la DLEK que dans la GTT, tant pendant leur préparation qu'au moment de leur implantation.<sup>333</sup> Le développement des nouveaux instruments chirurgicaux, particulièrement l'utilisation du laser femto-seconde pour la découpe du donneur,<sup>331</sup> pourrait résoudre ce problème, du moins en partie.<sup>331</sup>

#### **2.4.2.5.1.2.5 Le rejet du greffon**

Le rejet du greffon survient aussi avec la DLEK. Terry a observé cette complication dans 4 cas (6,2 %) d'une série de 64 yeux et a défini le rejet comme toute augmentation du nombre des cellules dans la chambre antérieure qui se produit après la résolution de l'inflammation postopératoire initiale.<sup>334</sup> Le même auteur a rapporté 3 cas (2,6 %) avec des épisodes de rejet du greffon après DLEK, dans une autre série de 116 yeux.<sup>332</sup> L'instauration d'une thérapie avec stéroïdes topiques a aidé à résoudre l'épisode inflammatoire. Bahar et coll.<sup>335</sup> et Hyams et coll.<sup>333</sup> ont aussi observé cette complication

dans 4,4 % (3 sur 68) et 2,2 % des cas respectivement (1 sur 44 cas). Dans l'étude de Hyams, le rejet s'est développé 6 semaines après que les stéroïdes aient été discontinués en raison de la présence de glaucome non contrôlé.<sup>333</sup>

La fréquence de cette complication après DLEK résulte inférieure à celle qui a été rapportée pour la GTT.<sup>332, 333, 335</sup> Claesson et coll.<sup>508</sup> ont publié une incidence de 13% de rejet du greffon (92 sur 708 cas) après greffe transfixiante dans 378 yeux avec diagnostic préopératoire de dystrophie de Fuchs et dans 330 yeux avec diagnostic préopératoire de kératopathie du pseudophaque.

L'exposition des antigènes endothéliaux du donneur à l'environnement aqueux du récepteur constitue le facteur principal capable de déclencher un épisode du rejet suite à la GTT. Néanmoins, il existe d'autres facteurs secondaires qui contribuent au rejet du greffon comme les sutures cornéennes lâches ou cassées et la transplantation du stroma antérieur du donneur qui contient des cellules de sensibilisation appelées de Langerhans.<sup>307</sup> Ces cellules sont caractérisées par un manque d'expression des molécules HLA de classe II (molécules formées de deux chaînes alpha et bêta synthétisées et exprimées uniquement par les cellules présentatrices de l'antigène ou CPA (essentiellement les macrophages qui captent les antigènes étrangers dans le liquide extracellulaire)), présentoirs des antigènes pour les lymphocytes T auxiliaires ou T CD4+ (qui stimulent la prolifération et induisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps (Immunoglobulines) et la prolifération et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques - identifiés par un marqueur de membrane appelé CD8 (lymphocytes T CD8+)).<sup>509</sup>

Les cellules de Langerhans restent cependant capables d'exprimer ces molécules en cas d'inflammation et de migrer alors vers les ganglions régionaux pour initier une réponse immunitaire (rejet), notamment s'il y a parallèlement apparition de néovaisseaux lymphatiques.<sup>509</sup> Le stroma présente aussi des récepteurs Toll-like qui sont exprimés par

les fibroblastes du stroma que l'on considère comme la principale source des chimiokines qui recrutent les leucocytes du limbe vascularisé vers la cornée avasculaire. Cette famille de récepteurs est l'une de celles qui permettent à l'immunité naturelle de reconnaître des motifs moléculaires conservés au sein des agents microbiens (pathogen associated molecular pattern, PAMPs), mais aussi parfois des motifs endogènes ; et leur mise en jeu différentielle intervient dans l'orientation de la réponse immunitaire.<sup>509</sup>

Les techniques de GLP, y compris la DLEK, éviteraient ces causes secondaires de rejet du greffon, car on n'a pas recours aux sutures et le stroma antérieur reste indemne après la chirurgie. Ainsi, il semblerait que la GLP pourrait tenir quelques avantages par rapport à la GTT en évitant le rejet du greffon. Cependant, il existe une variable de confusion qui devrait être considérée: l'utilisation des stéroïdes topiques. Dans certaines études publiées sur des résultats obtenus avec la technique DLEK, les stéroïdes avaient été utilisés pendant 24 mois dans la majorité des cas, comparativement à certaines études sur la GTT où les stéroïdes avaient été éliminés 6 mois après la chirurgie.<sup>332, 508</sup> Jusqu'à ce que la variable de confusion des stéroïdes topiques puisse être contrôlée dans une étude randomisée, l'avantage théorique des GLP en réduisant la complication du rejet comparée à GTT est une proposition intéressante, mais non fondée.

#### ***2.4.2.5.1.2.6 L'hypertension intraoculaire***

L'augmentation de la TIO est une autre des complications associées à la DLEK. L'incidence de variée entre 2,53 % à 29,6 %.<sup>333, 334, 335</sup> L'utilisation de stéroïdes topiques ou systémiques et le glaucome préexistant sont les principales causes de cette complication.

Rootman et coll. ont observé la fermeture progressive de l'angle irido-cornéen dans un cas (1 sur 44 cas) qui présentait une TIO élevée après DLEK, suggérant que celle-ci pourrait être aussi une cause d'hypertension oculaire.<sup>333</sup> Le facteur qui pourrait

contribuer à cette fermeture serait la manipulation de la chambre antérieure pendant la procédure chirurgicale, ce qui causerait l'apparition de synéchies antérieures périphériques et la fermeture éventuelle de l'angle. Ainsi, l'examen de l'angle par gonioscopie après DLEK pourrait révéler le développement de synéchies antérieures périphériques en l'absence de TIO élevée.

Le traitement de la TIO consiste à utiliser des médicaments anti-glaucomeux topiques et/ou systémiques et à diminuer l'utilisation des collyres corticoïdes (par exemple remplacement de la prednisolone par de la fluorométholone). La suspension des stéroïdes peut être recommandée quand on n'arrive pas à contrôler la TIO même avec un traitement hypotenseur associé. Toutefois, il faut considérer que l'interruption des corticoïdes peut entraîner l'apparition d'un épisode de rejet du greffon, ce qui nous amènerait à évaluer la possibilité de rétablir leur utilisation.<sup>332</sup>

La chirurgie filtrante du glaucome (trabéculéctomie, implants valvulaires) peut être prescrite dans les cas réfractaires au traitement médicamenteux anti-glaucomeux.<sup>332</sup>

#### ***2.4.2.5.1.2.7 Les complications infectieuses***

Ces complications sont très rares dans la DLEK. Terry et coll. ont observé un seul cas dans une série de 116 yeux qui a souffert un épisode de kératite par herpès simple 26 mois après la chirurgie.<sup>332</sup> Bien que ceci ait été résolu avec la thérapie antivirale, la surface périphérique de la cornée montrait une cicatrice qui n'a pas eu d'incidence significative sur la vision du patient. Il n'y avait aucune histoire de kératite par herpès simple chez le donneur ou d'évidence d'événements d'herpès simplex dans le greffon. Seulement le receveur présentait des antécédents de manifestations d'herpès buccal, mais jamais oculaire.



#### **2.4.2.5.2 Greffe endothéliale/membrane de Descemet (EDMG)**

Cette technique développée par Marc Muraine consiste à remplacer le tissu malade par un greffon donneur sain composé des mêmes éléments que le premier, en proportion différente (endothélium et membrane de Descemet, sur une très fine couche de stroma).<sup>336</sup>

##### **2.4.2.5.2.1 Technique chirurgicale**

Dans cette technique, la Descemet et son endothélium malades sont pelés sous agent viscoélastique, sur un diamètre  $\pm 8$  mm en passant par une incision limbique de 3,2 mm de large. L'agent viscoélastique est ensuite aspiré et une bulle d'air est injectée dans la chambre antérieure pendant la préparation du greffon.

La cornée du donneur est placée, surface endothéliale vers le haut, sur une chambre antérieure artificielle. La membrane de Descemet est disséquée doucement et progressivement avec l'aide d'une bulle d'air. Le fin disque donneur est alors roulé à l'intérieur d'un injecteur pour lentille intraoculaire utilisé en chirurgie de cataracte.

Le donneur est ensuite inséré dans la chambre antérieure du receveur par l'incision limbique. Un crochet inversé de Sinsky (Bausch and Lomb Surgical, St. Louis, MO) est introduit à travers une paracentèse localisée au côté opposé de celui de l'injecteur. Ce crochet permet de guider l'injection du donneur dans la chambre antérieure en exerçant une légère traction sur greffon. Une canule d'infusion est introduite à l'intérieur du greffon roulé et de l'air est injecté pour le dérouler et le stabiliser contre le lit receveur. La position du greffon est complétée grâce à l'injection d'air à partir d'une aiguille plié de 30 G, et la chambre antérieure est remplie d'un mélange air-SF<sub>6</sub> en proportion non expansible 80%-20%, afin de maintenir l'apposition du donneur contre le receveur.

#### **2.4.2.5.2.2 Avantages & inconvénients:**

Les avantages de la technique EDMG sont les mêmes que ceux des autres techniques de GLP (voir section 2.5.2.2).

Néanmoins, on pense que l'EDMG possède quelques avantages en comparaison avec la DLEK dont:

1) L'élimination de la dissection lamellaire et la trépanation du receveur. Tel que mentionné, ces deux facteurs sont la cause de la perforation du tissu receveur observée dans la DLEK (voir section 2.4.2.5.2).

2) Une meilleure conservation de la structure cornéenne chez le receveur, car le stroma n'est presque pas touché. Certains auteurs croient qu'en ôtant une partie du stroma tel qu'on le fait dans la technique DLEK, il pourrait se produire une ectasie de la cornée.<sup>327</sup> Pourtant, en touchant le moins possible la couche stromale (comme dans la technique EDMG), cette complication pourrait être évitée.

Toutefois, il faut mentionner que ces affirmations ne sont que spéculatives, car jusqu'à présent elles ne ont pas été appuyées par aucune publication scientifique.

La technique EDMG n'est par ailleurs pas exempte de complications. La plus fréquente est le décollement du greffon. Gardea et coll. ont rapporté un cas de décollement après la chirurgie. Ils ont pensé que celui était dû au rétablissement lent de la fonction de pompe des cellules de l'endothélium (insuffisance primaire du greffon) en cultures utilisées.<sup>336</sup>

Ensuite, il existe un risque élevé de perforation du disque donneur. Cette perforation peut se produire au moment du prélèvement et de l'insertion du tissu donneur, qui sont techniquement très difficile à réaliser.

Enfin, bien que cela n'ait pas encore été documenté, on peut supposer que le fait de rouler le disque donneur à l'intérieur d'un injecteur puisse être traumatisant pour l'endothélium cornéen et que, conséquemment, en résulterait une perte de cellules endothéliales. Ce phénomène a déjà été observé dans la DLEK avec incision de 5 mm (25 %, 29 % et 46% de perte de cellules endothéliales 6, 12 et 24 mois après la chirurgie respectivement)<sup>332, 337</sup> et dans d'autres techniques de GLP comme la DSEAK (46 % entre 7 et 12 mois après la chirurgie)<sup>328</sup> où on plie le greffon pour l'introduire à l'intérieur de la chambre antérieure de l'œil.

## **2.5 La cicatrisation de la cornée**

La guérison d'une plaie de la cornée peut être divisée en plusieurs étapes comprenant principalement trois mécanismes cellulaires qui s'entrecoupent et qui sont impliquée dans plusieurs phases: la migration, la prolifération et l'adhésion.<sup>338</sup> La contribution de chacun dans le processus de cicatrisation, dépend de la taille, de la profondeur et de la nature de la blessure.<sup>338</sup>

Ainsi, on décrira le mécanisme de la guérison des plaies perforantes afin de bien comprendre ce que l'on vient de mentionner. Il est à noter qu'on n'exposera pas les mécanismes de cicatrisation de greffes lamellaires postérieures car ils n'ont pas été étudiés en profondeur jusqu'à présent.

### **2.5.1 Étapes de guérison des plaies transfixiantes**

#### **2.5.1.1 Phase immédiate**

Cette phase qui survient immédiatement après la blessure est caractérisée par une série d'événements que l'on résume de la façon suivante:

##### **2.5.1.1.1 Facteurs mécaniques**

Après que l'incision pénétrante est faite, les rebords antérieur et postérieur de la plaie se rétractent. Cette rétraction est due à l'élasticité de la membrane de Bowman, de la Descemet et du collagène stromal qui se contractent de façon instantanée pendant la découpe. Celle-ci mène à l'apparition d'un espacement des rebords antérieur et postérieur de la plaie.<sup>339</sup>

### **2.5.1.2 L'apparition du bouchon de fibrine**

À la suite de la lésion perforante, un bouchon de fibrine apparaît aussitôt pour remplir et fermer le déficit postérieur en forme de V inversé. Ce bouchon se produit quand le fibrinogène de l'humeur aqueuse entre en contact avec les rebords de la plaie et qu'il se transforme en fibrine.<sup>339, 340</sup>

### **2.5.1.3 L'œdème du stroma**

Celui-ci se développe lentement dans la première heure suivant le traumatisme et ne semble pas avoir une grande importance dans la fermeture de la plaie. Après quelques heures, le gonflement est apparent et localisé au centre de la plaie dans le stroma. Ainsi, entre les portions du stroma affectées par l'œdème se forme une zone de séparation antérieure et postérieure.<sup>340, 341</sup>

### **2.5.1.4 Phase leucocytaire**

Après un délai d'une durée de 30 minutes à 5 heures, commence une migration active de leucocytes polymorphonucléaires (PMN) vers la surface de la lésion. Ceux-ci sont transportés passivement par le film lacrymal. La majorité des leucocytes PMN proviennent des vaisseaux conjonctivaux via la larme. Certains proviennent des vaisseaux péri limbiques (particulièrement dans le cas des plaies limbiques) ou de l'humeur aqueuse.<sup>341</sup>

Ces cellules ont une faible fonction phagocytaire de courte durée et secrètent aussi des protéases qui enlèvent les composantes endommagées de la matrice extracellulaire.

Les cellules mononucléaires qui proviennent de l'humeur aqueuse apparaissent au centre de la plaie cornéenne de 12 à 24 heures après l'incision.<sup>340, 341</sup> Ces cellules ont

pour fonction de phagocyter les bactéries et les produits de dégradation, mais elles peuvent être aussi transformées en fibroblastes (métaplasie).

### **2.5.1.5 Phase épithéliale**

Dans le cas d'une plaie profonde, la migration cellulaire initiale est rapidement suivie de l'induction de la prolifération des cellules amplificatrices transitoires qui fournissent un nombre suffisant de cellules pour recouvrir la plaie. Après de cette migration, la restratification épithéliale se produit.<sup>338</sup>

En plus, le processus de réparation tissulaire fait intervenir des interactions avec la matrice extracellulaire ainsi qu'entre différents types de cellules via la sécrétion de facteurs de croissance.<sup>342</sup>

Les étapes de la phase épithéliale sont les suivantes:

#### **2.5.1.5.1 Migration cellulaire**

Immédiatement après une blessure, l'épithélium réagit en déclenchant le processus de migration cellulaire le long de la membrane basale pour réparer la région affectée et restituer la fonction de barrière contre des agents infectieux (Fig. 2.31).<sup>338</sup>

Les mécanismes qui initient et contrôlent la migration cellulaire ne sont pas bien compris, mais plusieurs observations ont été faites concernant ce mécanisme.

##### **2.5.1.5.1.1 Phase latente**

Cette phase correspond au délai entre le moment où la blessure se produit et le début de la migration cellulaire.<sup>343</sup>

En effet, pendant les premières 4 à 6 heures suivant l'incident, aucune diminution appréciable de la taille de la plaie n'est observée.<sup>338</sup> La lésion peut aussi s'agrandir un peu, en raison de la rétraction et de la mort par nécrose des cellules situées au rebord de la plaie.

L'activité métabolique ainsi que la synthèse de protéines structurales telles que la vinculine, l'actine, la taline et les intégrines sont augmentées durant cette phase.<sup>343, 344</sup>

De plus, les filaments d'actines sont réorganisés et polymérisés du côté basal des cellules.

Les hémidesmosomes sont désassemblés afin de permettre la migration cellulaire.<sup>345</sup> Des expériences chez les lapins ont démontrées que moins de deux heures après la formation de la plaie, les hémidesmosomes reliant les cellules basales à la membrane basale disparaissent sur une distance d'environ 50 à 70  $\mu\text{m}$  à partir du rebord de la plaie et diminuent de façon significative sur une distance de 200  $\mu\text{m}$ .<sup>344</sup> En plus, la desquamation des cellules superficielles et la perte de l'aspect cuboïde des cellules basales produisent une diminution progressive de l'épaisseur de l'épithélium au niveau du rebord de la plaie.<sup>346</sup> L'épaisseur est alors réduite à deux ou trois couches de cellules, en diminuant jusqu'à une seule couche au front de la migration.<sup>338</sup> Ces cellules aplaties, disposent des filipodes et des lamellipodes ( qui sont composés de fibres d'actines polymérisées) qui leur permettent de se déplacer afin de couvrir la lésion.<sup>338, 343</sup>

Des changements se produisent aussi au niveau des constituants de la matrice extracellulaire. Sur la surface de la lésion on observe des accumulations de fibronectine, de fibrinogène et de fibrine, 8 heures après le traumatisme.<sup>343, 344</sup>

En plus, des protéines telles que le lumican, la ténascine et les laminines coupées et non coupées sont aussi synthétisées sur la surface traumatisée. Celles-ci servent de

matrice provisoire, supportant et stimulant la migration et l'adhésion des cellules de l'épithélium.<sup>338</sup>

Cependant, de toutes ces composantes de la matrice extra cellulaire, la fibronectine est la principale glycoprotéine ayant le rôle plus important dans la migration cellulaire.<sup>338</sup> Après d'une blessure, les fibroblastes du stroma ainsi que les cellules de l'épithélium bordant cette blessure, sont rapidement stimulés à synthétiser de la fibronectine.<sup>343</sup>

La fibronectine, comme les autres protéines de la matrice provisoire, possède un ou plusieurs sites de liaison pour la cellule. Celui connu par le nom de RGD est un tripeptide composé d'arginine, de glycine, et d'acide aspartique reconnu par les cellules via les intégrines. Celles-ci sont des molécules transmembranaires impliquées dans la plupart des interactions cellules-matrice et cellules-cellules.<sup>50, 338</sup>

Ainsi, la fibronectine participerait à la signalisation des différents processus cellulaires impliqués lors de la guérison des plaies cornéennes.

#### ***2.5.1.5.1.2 Phase linéaire migratoire***

Pendant cette phase les cellules aplaties se déplacent vers la plaie jusqu'à que celle soit complètement recouverte.

La migration commence cinq heures après la formation de la plaie et les cellules migrent à une vitesse constante de 60 à 80  $\mu\text{m}/\text{heure}$ . Cette vitesse garantie qu'une blessure épithéliale soit complètement couverte en moins de deux jours.<sup>338, 343</sup>

La migration cellulaire nécessite par contre de l'énergie provenant du glucose présent dans l'humeur aqueuse ainsi que des réserves de glycogène des cellules.<sup>347</sup>



Des études ont démontrée aussi, une augmentation considérable du contenu en eau des cellules de l'épithélium, ce qui augmente leur volume et leur permet de couvrir une plus grande surface.<sup>348, 349</sup> Ce sont des cellules supra basales et basales qui participent au processus de migration. La formation des lamellipodes et des filipodes marque le début de la migration cellulaire.<sup>338</sup>

Ensuite, contrairement aux hémidesmosomes, les desmosomes (jonctions cellules-cellules) restent intacts durant la migration ce que permet aux cellules basales de migrer en feuillet plutôt qu'en cellules individuelles.<sup>338, 343</sup> Toutefois, des cellules individuelles ou de petits groupes des cellules peuvent aussi migrer de façon indépendante.<sup>338</sup> Cette migration se fait de façon centripète, du limbe vers le centre de la cornée.<sup>338, 343</sup>

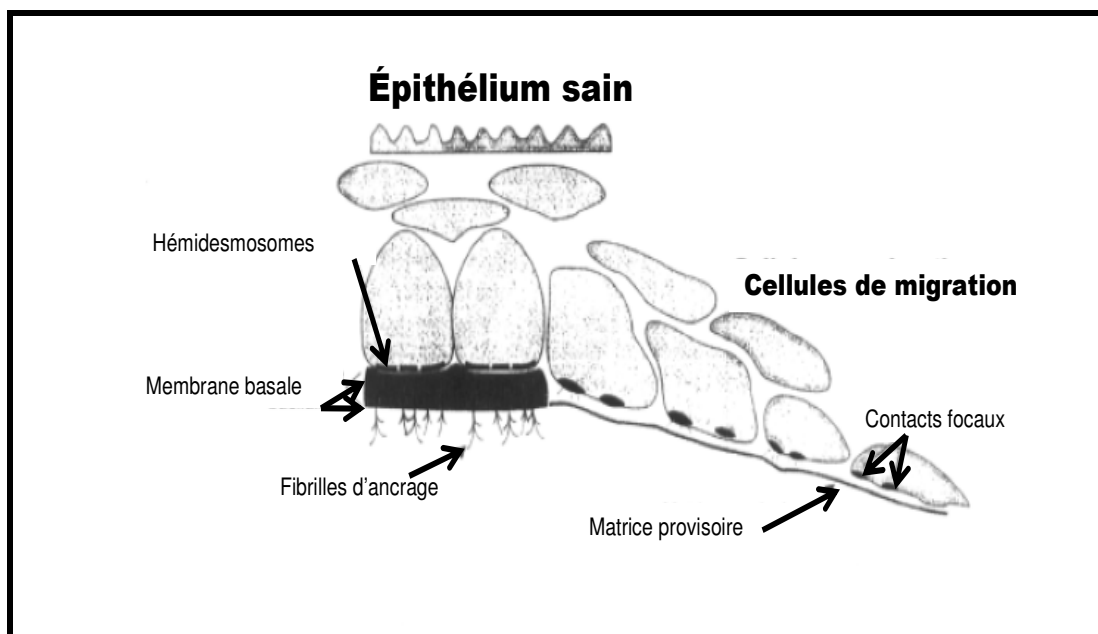


Figure 2.30: Schéma illustrant les processus de migration et adhésion des cellules épithéliales (Modifiée de Gipson, 1995 (327)).

#### **2.5.1.5.2 Prolifération cellulaire**

La prolifération cellulaire contribue à la restauration de l'épaisseur normale de la couche épithéliale (ce qui comprend entre 5 à 6 couches de cellules).

Après la création de la plaie, une pause de 24 heures se produit quant au processus naturel de desquamation. De plus, les cellules altérées au rebord de la lésion cessent de se diviser.<sup>338, 343</sup>

Alors, les cellules souches situées au limbe se divisent et se déplacent vers le centre de la cornée, le long de la membrane basale. Une succession de mitoses se déplacent donc du limbe vers la plaie. Ce processus se poursuit jusqu'à que la lésion soit complétée et que l'épithélium récupère son épaisseur originale.<sup>350</sup>

Afin d'y arriver, les cellules basales vont également se diviser, après avoir recouvert la blessure, afin de fournir des cellules plus différenciées pouvant restructurer l'épithélium.

#### **2.5.1.5.3 Adhésion cellulaire**

La guérison de l'épithélium est incomplète, pendant que celui-ci n'est pas attaché solidement au stroma. Cependant, cette adhésion permanente se produira lorsque la plaie sera totalement couverte.

Ainsi, les cellules de l'épithélium utiliseront, lors de la migration, un complexe d'adhérence provisoire qui est régulièrement assemblé et désassemblé afin de permettre le déplacement cellulaire.<sup>338, 343</sup>

Étant donné l'absence des hémidesmosomes, un autre mécanisme d'adhérence (appelé contact focal), doit être utilisé pour fournir la traction nécessaire à la migration

cellulaire. Ces contacts relient alors les protéines du cytosquelette et les filaments d'actine à la matrice extracellulaire via les intégrines. Ces assemblages induiront des changements de forme aux cellules impliquées dans l'étalement et la migration.<sup>351</sup> Les contacts focaux établis par les lamellipodes et les filipodes au niveau du front de migration, fournissent l'adhésion nécessaire des cellules à leur substrat afin qu'elles soient en mesure de migrer (Fig.2.32).<sup>352</sup>

Ensuite, les mécanismes contractiles intracellulaires tirent la cellule vers l'avant.<sup>338</sup> Finalement, il doit y avoir un relâchement de cette adhésion qui permet à la cellule de continuer d'avancer et de former de nouveaux complexes d'adhésion. Ce sont la fibronectine et la fibrine de la matrice provisoire qui stimulent la sécrétion de l'activateur du plasminogène. Celui-ci convertit le plasminogène en plasmine. Cette dernière brise à son tour l'adhérence entre les cellules et la matrice extracellulaire en effectuant le clivage de la fibronectine et de la fibrine. Ce cycle sera répété jusqu'à ce que la migration cesse.<sup>338, 343</sup>

Afin que l'épithélium soit fonctionnel après la fermeture de la blessure, le nouveau tissu doit bien se fixer au substrat pour rester en place de manière permanent. Les hémidesmosomes sont ainsi réassemblés. Ce phénomène se produit à la suite de la phosphorylation de deux de ses composantes, la sous-unité  $\beta 4$  de l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et l'antigène-1 de la pemphigoïde bulleuse. En plus, si la membrane basale avait été affectée, elle doit être aussi réassemblée.<sup>350, 351</sup>

De la même façon que pour ceux des hémidesmosomes, les autres constituants de la membrane basale sont synthétisés tôt par les cellules du front de migration. Nonobstant, leur assemblage commence seulement en périphérie de la plaie.<sup>351</sup>

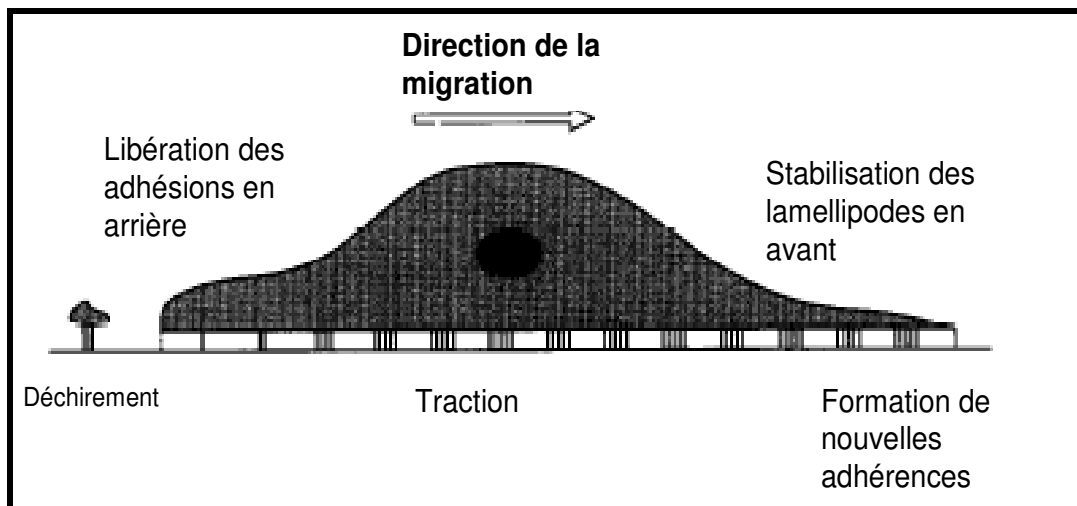


Figure 2.31: Schéma illustrant les processus d'adhésion des cellules épithéliales (Modifiée de Huttenlocher, 1995 (329)).

#### 2.5.1.6 Phase d'activation des kératocytes

Cette phase commence 12 heures après la blessure. Les kératocytes les plus près du rebord de la plaie et de l'épithélium subissent une apoptose et meurent, ce qui crée une zone hypocellulaire.<sup>340</sup> Il a été suggéré que cette mort cellulaire programmée pourrait être le signal initiant le processus de guérison. Des études récentes ont également révélé que cette apoptose serait modulée par des facteurs solubles tels que l'interleukine-1 (IL-1), le TNF (*Tumeur necrosis factor*) et le ligand FAD, qui sont sécrétés par les cellules épithéliales (Fig. 2.26).<sup>78, 353</sup>

Au-delà de la zone de kératolyse, les kératocytes en repos deviennent actifs et montrent des signes d'augmentation de synthèse de protéines et d'ADN. Les cellules actives se transforment en fibroblastes. Ces cellules qui possèdent un réticulum endoplasmique rugueux, migrent vers la zone blessée.

Ainsi, les kératocytes activés s'élargissent ou s'épaississent, se multiplient et synthétisent le dermatan sulfate et les kératan sulfates protéoglycanes. De plus, ces cellules forment un tissu activement fibroblastique qui fabrique des collagènes de type I, III, V et VI et une substance fondamentale.<sup>354</sup>

Quelques fibroblastes actifs semblent se différencier en myofibroblastes, avec un appareil contractile formé par des faisceaux de microfilaments intracellulaires (stress fibers) qui contiennent de la F-actine, de la myosine, et de la  $\alpha$ -actinine. En plus de ces derniers, des filaments de fibronectine extracellulaires et des récepteurs de la membrane externe pour la fibronectine ( $\alpha 5\beta 1$  integrine) permettent la contraction autour de la matrice.<sup>355</sup>

Ce tissu est structurellement similaire au tissu de granulation impliqué dans la guérison des plaies cutanées, mais se caractérise par l'absence des composantes vasculaires.

#### **2.5.1.7 Phase endothéliale**

Commence 24 heures suivant la blessure. Les leucocytes PMN sont les premières cellules qui arrivent à la plaie. Elles libèrent un facteur soluble (un polypeptide anionique), appelé facteur de modulation endothélial cornéen (CEMF), qui favorise la conversion des cellules endothéliales en cellules semblables aux fibroblastes.<sup>338, 356</sup>

Ces cellules migrent vers une matrice provisoire (composée principalement de fibronectine) et augmentent leur taille afin d'essayer de pallier au déficit. Les cellules maintiennent un contact étroit avec celles qui sont intactes à la périphérie.

Après quelques semaines, une nouvelle membrane de Descemet est produite par les cellules endothéliales.<sup>338</sup>

### 2.5.1.8 Phase tardive

La phase finale du processus de cicatrisation débute une semaine après la blessure. Elle est caractérisée par la présence d'un épithélium d'épaisseur normale attaché à une matrice stromale reconstruite. L'adhésion entre la membrane basale et les cellules épithéliales est retardée mais généralement bien établie six semaines après de la lésion.<sup>338</sup>

Le tissu fibroblastique produit de l'activation fibroblastique atteint d'abord une grande densité cellulaire et le collagène est distribué de façon désorganisée. Quelque temps après, la densité cellulaire (fibroblastes) diminue lentement et l'orientation des cellules résiduelles et des filaments s'approche de celle d'une cornée normale. De plus, celles qui restent ne sont pas actives et deviennent minces. Le tissu peut se rétracter à cause de la contraction active des myofibroblastes.<sup>357</sup>

Notons que les composantes de la matrice extra cellulaire se fondent grâce à l'action de la collagénase. Cet enzyme est une endoprotéinase dépendante du zinc, membre de la matrice métalloprotéinase (MMP), famille des enzymes en partie responsables des événements de remodelage normal du tissu conjonctif.<sup>338</sup>

## 2.5.2 Modulation de la guérison des plaies

En général, les fonctions cellulaires sont régulées par des signaux biologiques, tels que les hormones, les facteurs de croissance, les cytokines et les neurotransmetteurs. De plus, ces fonctions sont affectées par la matrice extracellulaire qui entoure les cellules.

Au niveau de la cornée, les signaux extracellulaires proviennent des larmes, de l'humeur aqueuse et des facteurs diffusés à partir de la circulation sanguine du limbe. Il existe aussi des facteurs qui sont sécrétés par les cellules cornéennes et qui en affectent ses fonctions ou celles des cellules avoisinantes (autocrine et paracrine).<sup>358</sup>

La condition du stroma est également importante dans la régulation des fonctions cellulaires des kératocytes et des cellules épithéliales et endothéliales. Les déficits épithéliaux prolongés peuvent mener à l'opacification du stroma. Ainsi, l'interaction des cellules épithéliales et stromales est un autre mécanisme à prendre en considération.

### 2.5.2.1 Facteurs qui ont une influence sur la guérison épithéliale

La migration cellulaire est un des processus les plus importants de guérison de l'épithélium. Deux facteurs peuvent l'influencer: les protéines de la matrice extracellulaire et les cytokines.<sup>358</sup>

Quand l'épithélium cornéen est absent, la fibronectine (une glycoprotéine adhésive) couvre la surface du stroma dénudé. Cette protéine sert alors de matrice temporaire pour la migration cellulaire. La fibronectine disparaît quand l'épithélium est complètement guéri.<sup>359</sup>

Durant cette phase, l'expression des récepteurs de la matrice extracellulaire protéinique joue un rôle important. Un des récepteurs majeurs est la famille des

intégrines. Vorkauf et coll.<sup>360</sup> ont comparé les différences de localisation des molécules d'adhésion entre les cornées normales, pathologiquement inflammées et dégénératives.

Dans l'épithélium des cornées inflammées l'expression de « very late » antigène-2 et de la molécule-1 d'adhésion intracellulaire est augmentée. Ensuite, la fonction associée de lymphocytes, antigène- 3, et « very late » antigène-1 est aussi augmentée dans les kératocytes.

Ainsi, ils ont conclu que les cytokines inflammatoires peuvent augmenter l'expression de « very late » antigènes, qui sont responsables de l'adhésion entre les cellules et la matrice cellulaire protéinique.

D'autres études ont aussi souligné le rôle des intégrines  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha 9$  et des intégrines  $\alpha 9\beta 1$  comme médiateurs de la différenciation terminale des cellules épithéliales.<sup>342</sup>

Par la suite, le collagène de type IV et la laminine apparaissent sous la nouvelle couche des cellules épithéliale ce qui forme une couche continue de la membrane basale. Des fibrilles d'ancrage sont ensuite formées afin de permettre à l'endothélium de rester sur la membrane basale et le stroma.<sup>361</sup> Cette membrane paraît être essentielle pour le maintien de l'organisation de l'épithélium et pour son processus de réparation.

Cependant des études ont démontré que les cellules épithéliales peuvent s'attacher et migrer même sans la présence de membrane basale, car les dépôts de fibronectine ou de ténascine assument la fonction de matrice temporaire jusqu'à ce que les cellules épithéliales soient capables de reformer cette membrane.<sup>362</sup>

Ainsi, la fibronectine peut être considérée comme une membrane basale temporaire d'urgence, tandis que le collagène de type IV et la laminine sont des composantes essentielles de la membrane basale permanente.



### 2.5.2.2 Interaction entre l'épithélium et les kératocytes

L'interaction entre les cellules de l'épithélium et du stroma est un des facteurs les plus importants dans la cicatrisation des plaies cornéennes. Manifestement, plusieurs cytokines sont impliquées dans de cette interaction.

Ces molécules ont en effet des rôles très importants lors de la guérison afin de préserver la transparence.

Li et Tseng<sup>363</sup> ont classifié les cytokines en 4 types:

- **Type I:** Facteur transformateur de croissance- $\alpha$  (*Transforming growth factor alfa, TGF- $\alpha$* ), interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), et facteur de croissance - $\beta$  dérivé des plaquettes (*Platelet-derived growth factor beta, PDGF $\beta$* ).
- **Type II:** Facteur transformateur de croissance semblable à l'insuline I (*Insulin-Like Growth Factor-I, IGF-I*), facteurs transformateur de croissance- $\beta$ 1 (*Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1*), facteurs transformateur de croissance- $\beta$ 2 (*Transforming growth factor- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2*), facteur inhibiteur de la leucémie (*Leukemia inhibitory factor, LIF*) et facteur de croissance basique de fibroblastes (*Basic fibroblast growth factor, bFGF*).
- **Type III:** Facteur de croissance des kératocytes (*Keratinocyte growth factor, KGF*) et facteur de croissance des hépatocytes (*Hepatocyte growth factor, HGF*).
- **Type IV:** Facteur stimulateur des colonies de macrophages (*Macrophage colony stimulating factor, M-CSF*) et interleukine-8 (IL-8).

Les cytokines de type I sont retrouvées exclusivement dans les cellules de l'épithélium et ses récepteurs au niveau des kératocytes. Les cytokines de type II et ses récepteurs s'expriment dans les deux types de cellules. Les cytokines de type III se trouvent, quant à elles, exclusivement au niveau des kératocytes et ses récepteurs dans les cellules épithéliales, tandis que les cytokines de type IV se trouvent dans les deux types

de cellules mais ces récepteurs sont présents dans les cellules immunes ou inflammatoires.

Les cytokines de type I et de type III forment un système d'interconnexions qui permettra des échanges de signal entre les cellules épithéliales et les kératocytes.

Des études *in vitro* ont montré l'existence de l'effet synergique entre ces deux types de cytokines. Trente minutes après l'excision de l'épithélium, des changements morphologiques ont été observés dans les kératocytes, tels que la perte de ceux situés dans le stroma antérieur. Cependant, après deux semaines, le nombre des kératocytes avait augmenté dans la plaie. Cette perte des cellules stromales n'a pas été associée à la lésion épithéliale.<sup>364-367</sup>

Wilson et coll.<sup>368</sup> ont noté que la perte des kératocytes suite à un débridement épithélial, est modérée par l'apoptose. Des études réalisées sur des kératocytes cultivés ont démontré que l'interleukine-1 provoque l'apoptose. Ces résultats suggèrent que cette cytokine peut être un des déclencheurs de cette mort cellulaire programmée. Cependant, les mécanismes d'interaction entre les cellules épithéliales et les kératocytes ne sont pas encore tout à fait compris.

### **2.5.2.3 Remodelage du stroma**

La structure normale du stroma est maintenue pour la synthèse et la dégradation de collagène et de protéoglycanes. Les métalloprotéinases de la matrice sont responsables du métabolisme du collagène dans les kératocytes. Fini et coll. ont noté que l'interleukine-1 stimule la synthèse du collagène, tandis que l'ester phorbolique stimule la collagénase qu'inhibe cette synthèse.<sup>369</sup>

De plus, l'expression de gélatinase B (métalloprotéinase-9 de la matrice) est régulée par d'autres types de métalloprotéinases, collagénase, stromélysine et gélatinase A.<sup>370</sup>

L'ester phorbol stimule l'expression d'ARN messenger des métalloprotéinases de la matrice. Le TGF- $\beta$  inhibe l'expression de collagénase, stromélysine et gélatinase A, mais n'a pas effet sur celle de la gélatinase B. De plus, le TGF- $\beta$  augmente la stimulation d'expression de l'ester phorbol de la gélatinase B.<sup>371</sup>

Les cellules cultivées de l'endothélium cornéen ont démontré l'expression de récepteurs antagonistes de TGF- $\beta$ 2 et d'interleukine-1.

Le TGF- $\beta$ 2 inhibe la synthèse de collagénase chez les kératocytes. Ainsi, l'expression de collagénase est régulée par des facteurs issus des cellules de l'épithélium.

D'un autre côté, le facteur activé par les plaquettes, une des cytokines inflammatoires, induit l'expression des métalloprotéinases-1 et 9 de la matrice.<sup>372</sup> Ces résultats démontrent à nouveau l'importance de l'interaction entre les cellules de l'épithélium et les kératocytes.

#### **2.5.2.4 Régulation neuronale**

Le rôle des neurotransmetteurs pour la guérison des plaies a été étudié. Le facteur opioïde de croissance, [Met5] enképhaline et ses récepteurs ont été trouvés dans les cellules de l'épithélium.<sup>373</sup>

De plus, l'inhibition de ce facteur et ses récepteurs par l'addition d'un puissant antagoniste des opioïdes (naltraxone) augmente la croissance externe et la migration des cellules endothéliales.<sup>373</sup> Ces résultats suggèrent que les opioïdes modulent la prolifération et la migration de cellules épithéliales.

Des études récentes ont aussi démontré que l'influence séparée de substance P et du facteur-1 de croissance semblable à l'insuline ne stimule pas la migration épithéliale. Seulement l'action combinée de ceux-ci pourra stimuler la migration cellulaire.<sup>374</sup>

#### **2.5.2.5 Participation des larmes dans le processus de cicatrisation des plaies**

Les larmes contiennent diverses substances biologiquement activées, tel que le facteur de croissance épidermique ou le TGF- $\alpha$ .<sup>375, 376</sup>

De plus, la présence d'ARN messenger du facteur de croissance de l'hépatocyte et son récepteur ont été détectés dans la glande lacrymale. Ils ont aussi été découverts dans les trois types des cellules cornéennes.<sup>377.</sup>

Quand l'épithélium est blessé, l'expression du facteur de croissance de l'hépatocyte est stimulée, ce qui suggère que ce facteur, présent chez les kératocytes, peut jouer un rôle important dans la guérison de l'épithélium.

Virtanen et coll. ont examiné les changements de concentration et de flux des protéines de la matrice extracellulaire, du gène peptide en relation avec la calcitonine, et de plasmine présente dans les larmes, après la PRK.<sup>378</sup>

Une des plus importantes protéines de la matrice cellulaire pour la guérison épithéliale est la fibronectine. Une augmentation rapide dans l'excrétion de fibronectine dans les larmes a été notée de 24 à 48 heures après la PRK. La concentration de ténasine diminue ensuite lentement à cause d'une élévation du volume de la larme; cependant son flux augmente quelque temps après la PRK. Ces protéines sont sensibles à la digestion protéolytique. Finalement, l'activité de la plasmine diminue après la lésion épithéliale.<sup>379.</sup>

### **2.5.2.6 Participation de l'humeur aqueuse dans le processus de cicatrisation des plaies**

La réaction inflammatoire qui apparaît après la lésion stimule la concentration des prostaglandines. Cette réaction, associée à l'action de plusieurs cytokines inflammatoires, peut mener à la perte ou la perturbation de la fonction des cellules endothéliales.<sup>381</sup>

En effet, la présence des facteurs de croissance 1 et 2 semblables à l'insuline (TGF- $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2) dans l'humeur aqueuse a été démontrée. Rotatori et coll. ont aussi noté que la concentration du TGF- $\alpha$  augmente dans l'humeur aqueuse après la blessure mécanique de l'endothélium de chats. Ils ont alors suggéré que ce facteur est responsable de la régulation autocrine des cellules de l'endothélium.<sup>382</sup>

Le facteur de croissance épidermique, similaire au TGF- $\alpha$ , augmente l'expression d'ARN messenger du transporteur-1 de glucose. Ce transporteur sert de pompe à eau des cellules de l'endothélium.<sup>383</sup>

Des études réalisées sur des cellules endothéliales bovines ont démontré que la matrice extracellulaire contient de la pro-gélatinase A, mais manque des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases-2. Le traitement de la matrice extracellulaire par gélatinase B induit la libération de la gélatinase A. Ces résultats suggèrent qu'un des rôles de la matrice extracellulaire produit par les cellules endothéliales peut être le réservoir de pro-gélatinase A, qui paraît être impliqué dans le mécanisme de migration cellulaire endothéliale.<sup>384</sup>

### **2.5.2.7 Facteurs qui ont une influence sur la migration des cellules endothéliales**

Certains facteurs tels que les protéoglycanes, les facteurs de croissance et les cellules souches du limbe, semblent favoriser la migration de cellules de l'endothélium cornéen humain.

Il semblerait que les protéoglycanes puissent servir de médiateurs dans la migration cellulaire mais leur rôle précis n'a pas été établi.<sup>385-387</sup>

Certains travaux suggèrent que les facteurs de croissance exogènes, tels que le facteur de croissance épidermique (*Epidermal growth factor, EGF*), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*PDGF*) et le facteur de croissance des fibroblastes (*FGF*), ainsi que ceux qui sont endogènes (facteur de croissance des fibroblastes basique (bFGF)) pourraient stimuler la prolifération cellulaire et favoriser la migration des cellules endothéliales de la cornée après une blessure.<sup>388-390</sup>

Le rôle des cellules souches dans le processus de guérison des plaies a été étudié. Certaines études suggèrent que les cellules souches peuvent être séquestrées dans la région limbique entre les cellules endothéliales de la cornée et le treilli trabéculaire. Ces cellules pourraient d'une part fournir de nouvelles cellules à la fois pour l'endothélium et pour le trabéculum, et d'autre part avoir la capacité de migrer vers la périphérie endothéliale et, éventuellement vers les zones blessées de l'endothélium cornéen.<sup>391</sup>

## 2.6 **Imagerie de la cornée par tomographie de cohérence optique**

La tomographie de cohérence optique (OCT) est une technique non invasive et sans contact qui permet d'obtenir et d'analyser des images des tissus *in vivo*.<sup>392-394</sup>

Le principe s'apparente à celui d'un échographe à la seule différence que la vitesse de la lumière est un million de fois plus élevée que celles des ultrasons, ce qui permet d'atteindre une résolution longitudinale théorique d'environ 10  $\mu\text{m}$  et une résolution transversale de 20  $\mu\text{m}$ .<sup>395, 396</sup>

L'enregistrement du signal se fait sous la forme de pics d'amplitude variable, comparable à un échogramme mode A.<sup>397, 398</sup>

L'OCT a été utilisée dans cette étude afin de caractériser l'anatomie des plaies de greffe lamellaire postérieure (GLP) et transfixiante (GTT), et son influence sur les structures voisines.

### 2.6.1 **Principes de fonctionnement**

Le principe de l'OCT repose sur le fait que la lumière infrarouge ( $\lambda=1300 \text{ nm}$ ) peut traverser un tissu biologique et ressortir avec l'information des microstructures qu'elle a traversées.<sup>398-401</sup> La pénétration peut être expliquée par les propriétés optiques des différents tissus,<sup>402, 403</sup> parmi lesquelles on peut mentionner:

**a) Le coefficient d'absorption  $\mu_a$  (en  $\text{cm}^{-1}$ ) :** L'absorption est le processus par lequel l'énergie lumineuse est absorbée par les molécules de l'échantillon avant d'être libérée sous forme de chaleur ou emmagasinée sous forme de liaisons chimiques. L'absorption d'un faisceau lumineux monochromatique dans un milieu homogène et

isotrope est proportionnelle à la longueur du trajet optique  $l$  (en  $cm$ ) et le coefficient d'absorption  $\mu_a$ . Cette loi se nomme la loi de Beer-Lambert et s'écrit comme suit :

$$I = I_0 e^{-\mu_a l} \text{ où } \mu_a = \varepsilon(\lambda)C.$$

Où  $I$  est l'intensité lumineuse résultante et  $I_0$  l'intensité lumineuse incidente. Le coefficient d'absorption  $\mu_a$  dépend du coefficient d'extinction molaire  $\varepsilon$  (en  $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ ) qui est fonction de la longueur d'onde  $\lambda$  et de la concentration molaire  $C$  (en  $mol \cdot L^{-1}$ ).<sup>404</sup>

**b) Le coefficient de diffusion  $\mu_s$  (exprimé en  $cm^{-1}$ ) :** La diffusion intervient lorsque la lumière est défléchie par les particules du milieu de manière à ne pas atteindre l'autre côté de l'échantillon. De manière analogue au coefficient d'absorption discuté précédemment, la probabilité de transmission  $T$  d'un photon sans qu'il y ait d'effet de redirection sur une distance  $l$  (en  $cm$ ) est donnée par :

$$T = e^{-\mu_s l} \text{ où } \mu_s = \sigma N.$$

Le coefficient de diffusion  $\mu_s$  est exprimé par le produit de la densité volumique des particules  $N$  (exprimé en  $cm^{-3}$ ) et la section efficace de celles-ci  $\sigma$  (exprimé en  $cm^2$ ).<sup>404</sup>

**c) Le paramètre d'anisotropie  $g$  :** La taille des composés tissulaires, fibres, cellules, membranes, noyaux ainsi que leur organisation ont une incidence sur la directionalité de la diffusion des photons dans le tissu. Or, le coefficient de diffusion tel que présenté ci-haut s'applique au cas de diffusion isotrope, i.e. qu'il représente le cas d'une distribution uniforme de la diffusion dans toutes les directions. Afin de tenir compte de l'anisotropie, on combine le paramètre d'anisotropie  $g$  au coefficient de diffusion, ce qui résulte en un terme unique, le coefficient de diffusion réduit donné par  $\mu_s' = \mu_s(1-g)$ . La valeur de  $g$  est généralement comprise entre -1 (totale diffusion vers



l'arrière) et 1 (totale diffusion vers l'avant), où une diffusion isotrope correspond à  $g = 0$ .<sup>404</sup>

La pénétration de la lumière dans les tissus biologiques est plus importante dans le proche infrarouge (900-1300 nm) que dans le visible. Ce phénomène est autant dû à une diffusion plus faible, qu'à un minimum d'absorption des tissus.<sup>400, 405</sup> Par conséquent, en-dessous de 600 nm, l'absorption par la mélanine et par l'hémoglobine est importante, alors qu'au-dessus de 1000 nm l'eau, est fortement absorbante.<sup>402</sup>

Dans la bande 900-1300 nm, les tissus biologiques ont un coefficient d'absorption faible ( $0,1 < \mu_a < \text{cm}^{-1}$ ), un paramètre d'anisotropie voisin de 0,9 et un coefficient de diffusion très faible ( $100 < \mu_s < 1000 \text{ cm}^{-1}$ ). Ce coefficient de diffusion faible garantit que la lumière se propage en suivant sa direction initiale.<sup>400</sup>

Les systèmes OCT, qui utilisent ce principe de faible diffusion, sont en général basés sur l'interféromètre de Michelson.<sup>395, 397</sup> Dans un tel système, une lame semi-réfléchissante appelée séparateur de faisceaux divise un train d'onde issu de la source lumineuse à large spectre en deux faisceaux perpendiculaires de même amplitude. Dans un bras de l'interféromètre, le train d'onde est rétrodiffusé par une couche de l'échantillon à imager, alors que dans l'autre bras, dit de référence, il est réfléchi par un miroir fixe (Fig.2.33).

Ensuite, les deux trains d'onde sont combinés sur un réseau de diffraction. Ce réseau distribue spatialement les différentes longueurs d'onde sur un photo-détecteur. À une position donnée du miroir de référence, les trains d'onde vont interférer sur le détecteur pour produire les franges d'interférence. En interférométrie à faible cohérence optique dans le domaine de Fourier, la transformée de Fourier du spectre d'interférence donne directement le profil axial de la structure sondée, à condition que la différence de

chemins optiques parcourus soit inférieure à la longueur de cohérence de la source lumineuse.<sup>396, 398</sup>

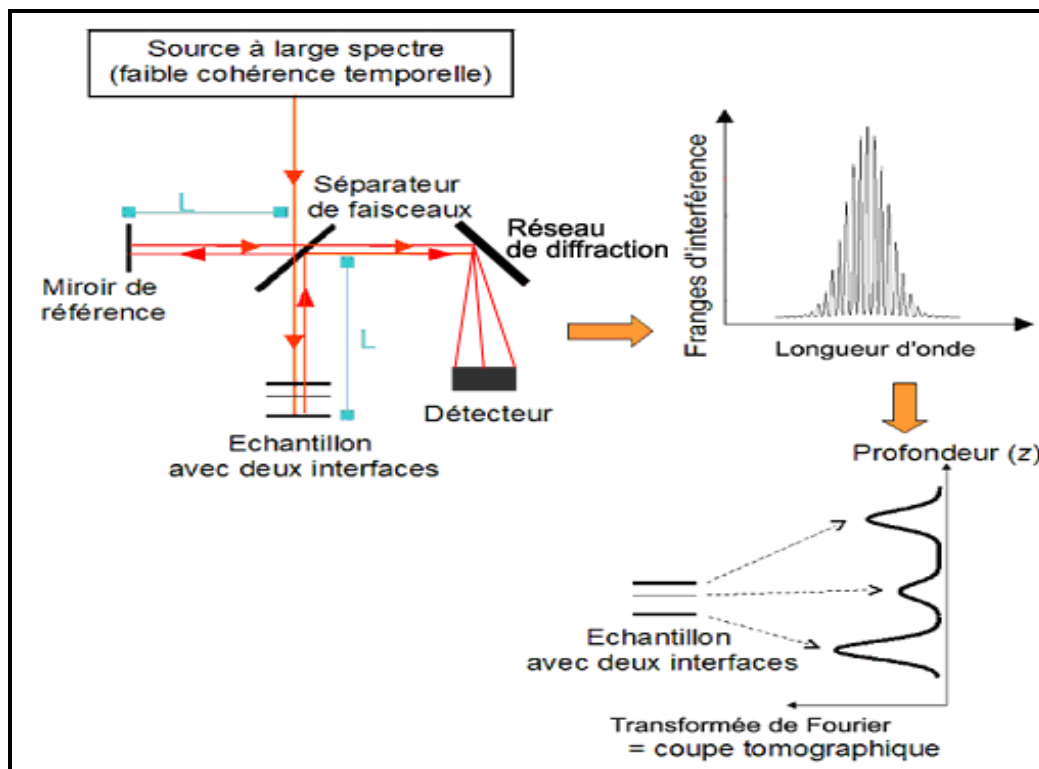


Figure 2.32: Principe de l'OCT, basée sur l'interférométrie à faible cohérence optique dans le domaine de Fourier : La transformée de Fourier du spectre d'interférence produit un profil axial de la structures de l'échantillon. (Modifié de [www.lesia.obspm.fr](http://www.lesia.obspm.fr)).

## 2.6.2 Prise des mesures

L'OCT peut réaliser des mesures longitudinales (axiales) analogues à celles obtenues par échographie A.<sup>405</sup>

La figure 2.34 illustre un exemple des mesures axiales réalisées du segment antérieur de l'œil. Le graphique montre l'intensité de la lumière réfléchiée par les

différentes structures qui s'y trouvent en fonction du retard de l'écho (direction axiale). Ces échos proviennent des surfaces antérieures et postérieures de la cornée aussi bien que de la capsule antérieure du cristallin.<sup>406</sup>

L'intensité de la réflexion est une mesure de la discontinuité des propriétés optiques des tissus. La réflexion du faisceau optique de la surface antérieure de la cornée est relativement importante, mais les réflexions de structures internes produites aux limites des différents types de tissus sont relativement faibles. La dispersion de la lumière provenant des différents tissus peut également être mesurée.<sup>401, 407</sup>

### **2.6.3 Construction des images**

Les images OCT sont obtenues en balayant transversalement le faisceau lumineux et en effectuant de multiples mesures à différentes positions et suivant l'axe longitudinal de la lumière rétro diffusée. Il en résulte un ensemble de données axiales, où chaque trace représente la magnitude de la réflexion du faisceau lumineux en fonction de la profondeur dans le tissu (Fig.2.35).<sup>406</sup>

Aux fins de visualisation, les données peuvent être digitalisées, filtrées, traitées par ordinateur et affichées (Fig.2.36) comme une image bidimensionnelle.<sup>395-398</sup>

Ces images peuvent être affichées dans une échelle de gris ou représentées par des fausses couleurs. Dans les deux cas, l'intensité du signal optique rétrodiffusé est représentée sur une échelle logarithmique avec différents degrés de luminosité.<sup>406</sup>

Dans le premier cas, la couleur blanche correspond à la plus grande rétrodiffusion du signal optique, et le gris foncé et le noir correspondent à la plus faible. L'image est montrée sur une échelle logarithmique avec une intensité maximale du signal optique d'environ - 50 dB et d'une minimale de -95 dB.<sup>406, 407</sup>

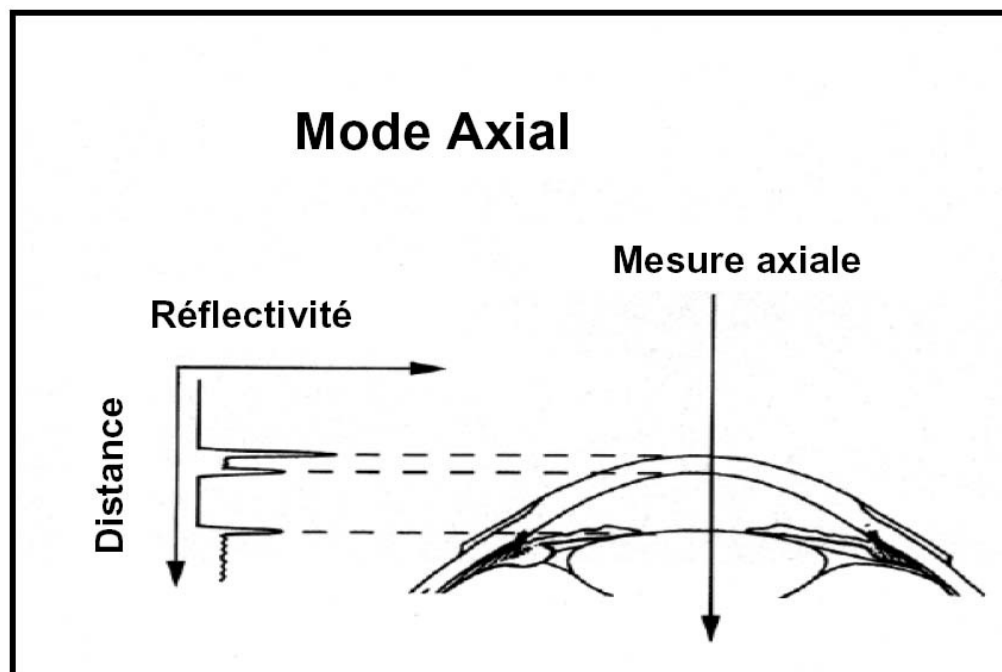


Figure 2.33: Schéma des mesures axiales du segment antérieur de l'œil: Le graphique montre l'intensité de la lumière réfléchiée par les différentes structures qui s'y trouvent en fonction du retard de l'écho. Ces échos proviennent des surfaces antérieures et postérieures de la cornée aussi bien que de la capsule antérieure du cristallin (Modifié de Puliafito., 2004 (386)).

Ainsi, les structures du segment antérieur, telles que l'épaisseur de la cornée, les surfaces antérieure et postérieure de la cornée, l'iris et le cristallin, sont bien définies. La profondeur de la chambre antérieure peut également être mesurée. Cependant, il faut remarquer que le faisceau lumineux est bloqué par les tissus fortement pigmentés.<sup>406, 408</sup>

Ces derniers présentent une dispersion optique élevée et les tissus plus profonds (situés derrière l'iris et la sclère) apparaissent obscurs dans l'image.

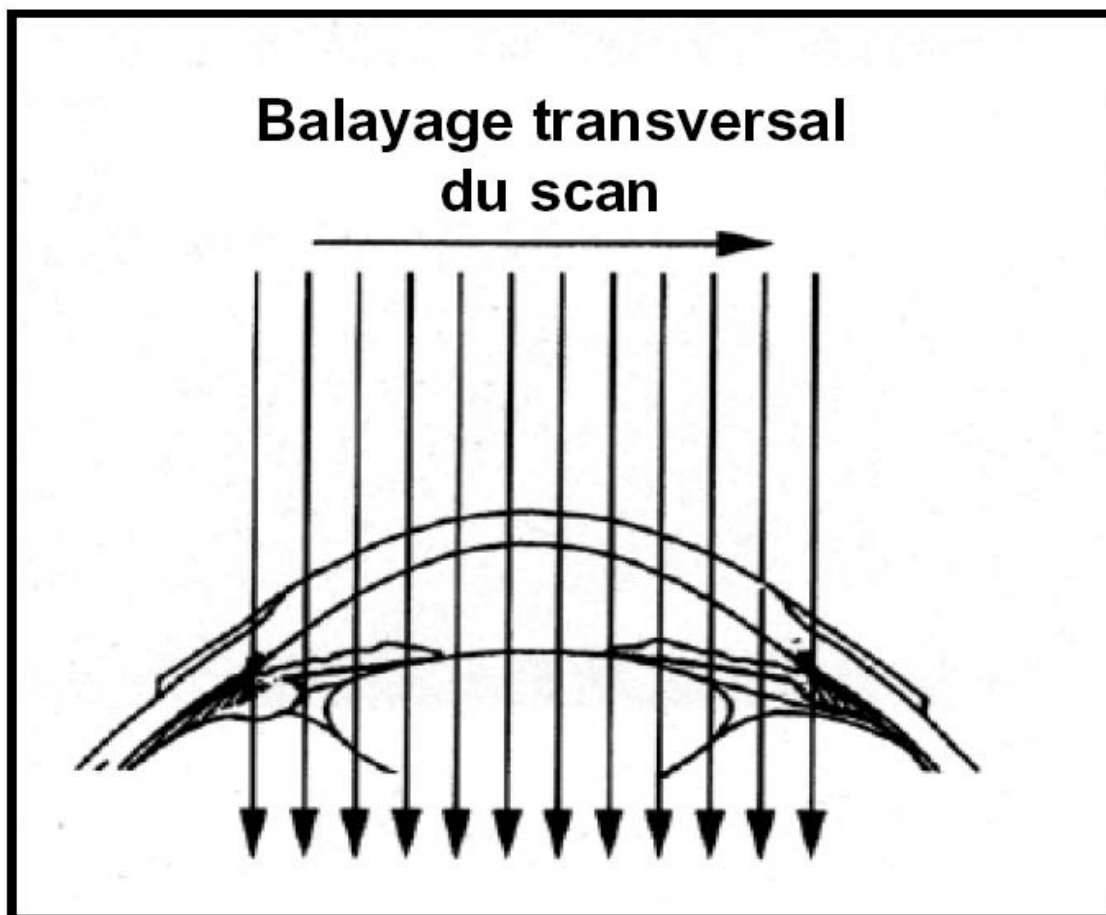


Figure 2.34: Schéma montrant le balayage transversal du faisceau lumineux: Les images OCT sont obtenues en balayant transversalement le faisceau lumineux et en effectuant de multiples mesures à différentes positions et suivant l'axe longitudinal de la lumière rétrodiffusée (Modifié de Puliafito, 2004 (386)).

L'image peut être également montrée comme une représentation de fausses couleurs qui aide à mieux différencier les différentes structures oculaires. Dans ce cas, l'échelle logarithmique est représentée par des couleurs différentes. L'intensité du signal optique est représentée par une échelle de couleurs basée sur les couleurs primaires de l'arc-en-ciel. La plus grande rétrodiffusion du signal optique (d'environ - 50 dB) est représentée par les couleurs rouge et blanche, tandis que la plus faible rétrodiffusion (d'environ - 100 dB) est représentée par les couleurs bleue et noire.<sup>406</sup> Ainsi, les tissus,

qui possèdent des propriétés distinctes de rétrodiffusion du signal optique, seront représentés par une couleur différente.

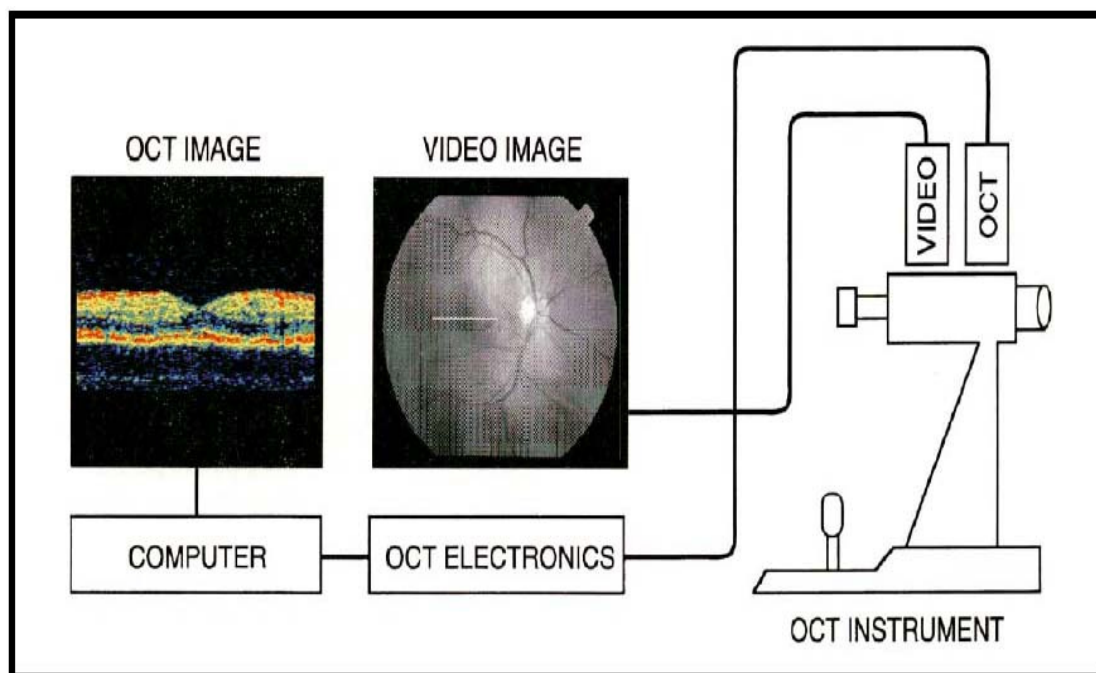


Figure 2.35: Schéma d'un système typique de tomographie de cohérence optique utilisé en ophtalmologie: L'OCT réalise des mesures axiales analogues à celles obtenues par échographie A. Ce type d'information, ainsi que les mesures de distance ou d'épaisseur tissulaire, sont déterminés en mesurant le signal à partir d'un détecteur sensible à la lumière, en le traitant électroniquement et, en le montrant par ordinateur (Modifié de Puliafito, 2004 (386)).

Donc, bien que l'image tomographique représente les vraies dimensions des structures mesurées (si on connaît les indices de réfraction de chacune de ces structures), la différence dans la coloration ne représente que les différentes propriétés optiques de celles-ci et ne reflètent pas nécessairement la morphologie des tissus.<sup>406</sup>

#### 2.6.4 Résolution des images

La résolution axiale d'une image OCT est déterminée par la largeur de cohérence de la lumière.<sup>409</sup> Cette largeur de cohérence de la lumière est déterminée par les propriétés physiques de la source lumineuse employée.<sup>402</sup> Pour le système typique, qui en général utilise une source lumineuse continue de faible cohérence, la résolution axiale est approximativement de 10 à 20 microns.<sup>26, 409</sup> Ce nombre représente la largeur apparente d'un écho isolé sur une échelle linéaire et est une mesure de la plus petite structure qui puisse être différenciée dans l'image.<sup>406</sup>

La résolution transversale de l'image est déterminée par la taille du faisceau optique focalisé. Il s'agit d'une fonction du système optique employée pour projeter le faisceau lumineux sur l'œil qui dépend de facteurs tels que: a) la prise d'images de structures des segments postérieur ou antérieur de l'œil, et b) l'utilisation d'un angle étroit de focalisation.<sup>406</sup> En règle générale, la résolution transversale est de l'ordre de 20 à 50 microns<sup>398</sup>

La résolution de l'image dépend aussi de la taille de l'image souhaitée. Si on examine un vaste secteur, l'image est construite à partir d'un plus grand nombre de mesures longitudinales qui correspondent aux points les plus transversaux (éléments ou Pixel) de l'image. Pour la plupart des structures intraoculaires, il n'est pas nécessaire d'obtenir des images de plus grande résolution axiale pour établir un diagnostic clinique.<sup>406</sup>

#### 2.6.5 Traitement d'images par ordinateur

L'OCT possède une résolution élevée. Cependant, pendant l'acquisition d'images, il est essentiel de compenser pour les mouvements oculaires. Ceux-ci sont dus notamment aux fluctuations de la pression intraoculaire, aux mouvements oculaires

micro-saccadés, aux tremblements et aux changements de fixation du patient.<sup>406, 407</sup> On résoudre ce problème à l'aide des techniques de traitement d'images simples mais robustes qui améliorent significativement la performance de cette technique d'imagerie, en éliminant ou compensant les images de mauvaise qualité dues au mouvement.<sup>407, 410</sup>

Le mouvement dominant à l'origine de l'apparition des images floues se produit dans la direction axiale, soit dans la direction d'incidence de la source lumineuse qui sonde les différentes structures de l'œil. Les changements de la position axiale de l'œil peuvent être corrigés puisque les scans axiaux de la partie de l'œil analysé sont caractérisés par des pics d'interfaces bien définis, qui sont attribuables aux différentes couches de cette partie.<sup>411</sup> L'image tomographique se construit à partir de mesures axiales séquentielles avec balayage transversal dans l'œil. Si l'œil se déplace sur une échelle macroscopique dans la direction axiale au moment de l'acquisition, les structures seront observées en différentes positions axiales.<sup>412</sup> Ainsi, le mouvement axial de l'œil du patient peut être mesuré en corrélant l'ensemble de données adjacentes.<sup>406</sup> Les scans de la tomographie optique peuvent ainsi être déplacés dans une direction axiale, de sorte que les micro-éléments structuraux seront réalignés.

Cependant, les changements de position transversale de l'œil ne peuvent pas être compensés. Ces changements se traduisent en un changement de la forme générale de l'image tomographique mais ils n'induisent pas de dégradation significative de la qualité de l'image. Ceci s'explique du fait que les caractéristiques du scan axial se reproduisent sur une échelle transversale millimétrique alors que les caractéristiques axiales elles-mêmes varient plutôt sur une échelle micrométrique.<sup>412</sup> Donc, un mouvement transversal de l'œil aura moins d'incidence qu'un mouvement axial sur la qualité de l'image tomographique obtenue.



### 2.6.6 Interprétation des images d'OCT du segment antérieur de l'œil

L'image est composée de 200 A-scans et de traces de logarithmes de réflectivité optique tracés à une échelle de fausses couleurs (voir section 2.6.3).

Les structures clairement identifiables incluent la cornée, le sclère, l'iris, et la capsule antérieure du cristallin (Fig.2.37). Les signaux les plus forts résultent de la réflexion de la lumière sur la surface épithéliale de la cornée et de la forte dispersion au niveau de la sclère et de l'iris.<sup>413</sup>

De plus petites quantités de rétrodiffusion de la lumière sont visibles au sein de la cornée transparente et du cristallin.<sup>406, 414</sup> L'intensité de rétrodiffusion diminue progressivement depuis le centre vers la périphérie cornéenne. Cette diminution de signal peut être attribuée à la rétrodiffusion fortement angle-dépendante des lamelles stromales de collagène, qui sont parallèles à la surface cornéenne.<sup>413</sup>

En rétrécissant le champ, l'OCT peut être employé pour obtenir des images de haute résolution de la microstructure cornéenne. Une image magnifiée d'OCT permet d'apprécier l'épithélium cornéen, le stroma et l'endothélium grâce aux différences de leurs propriétés optiques. La jonction de la cornée avec la sclère est clairement visible.<sup>26,</sup>  
412

Une vue de l'angle sclère-cornéen de l'œil permet d'observer le contour de l'iris et de l'épithélium, le limbe et la chambre antérieure. Le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm ne sont pas clairement visibles avec l'OCT car la lumière rétrodiffusée est fortement atténuée par le tissu recouvrant sclérotique.<sup>26</sup>

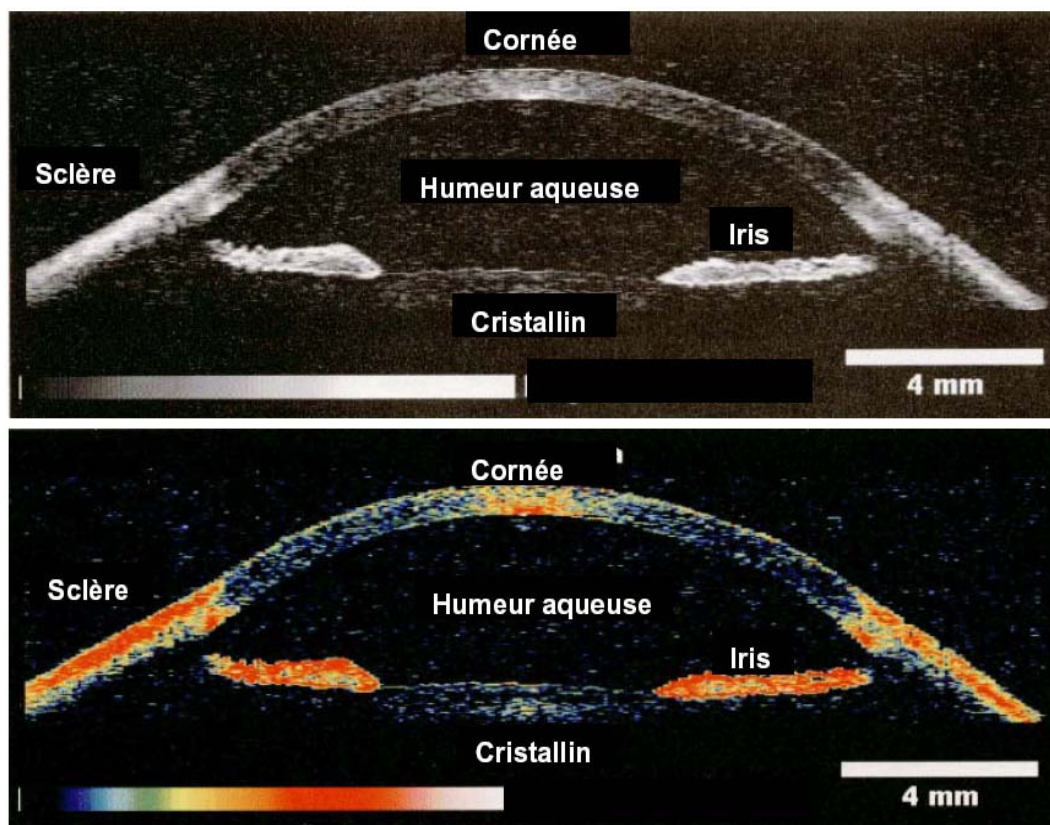


Figure 2.36: Images OCT du segment antérieur de l'œil: Les images peuvent être affichées dans une échelle de gris ou représentées par des fausses couleurs. Les structures clairement identifiables incluent la cornée, le sclère, l'iris, et la capsule antérieure du cristallin. (Modifié de Puliafito, 2004 (386)).

### 2.6.7 Utilité de l'OCT comme technique d'imagerie pour l'étude de la cornée

L'OCT a été utilisée pour la première fois pour l'étude de la cornée humaine par Izzat et coll. en 1994.<sup>415</sup> Ils ont été capables de distinguer les couches des cellules épithéliales et endothéliales et de réaliser l'analyse quantitative de l'épaisseur cornéenne et du rayon de courbure des surfaces antérieure et postérieure de la cornée. Plus tard, d'autres études ont démontré la fiabilité de différentes versions d'OCT pour l'étude des

pathologies de la cornée, des processus de guérison, de l'épaisseur de la cornée et d'autres structures du segment antérieur de l'œil.<sup>25, 416-418</sup>

Il existe de nombreuses applications cliniques à cette technique d'imagerie de la cornée. L'utilisation de l'OCT pour mesurer l'épaisseur centrale totale cornéenne, l'épaisseur du flap et du stroma résiduel après la *kératomileusis in situ assistée par laser* (LASIK) a été rapportée.<sup>419, 420</sup> De plus, Ustundag et coll.<sup>421</sup> et Maldonado et coll.<sup>422</sup> sont arrivés à observer l'interface entre le *flap* et le stroma résiduel, l'envahissement de l'interface par les cellules épithéliales (epithelial ingrowth), ainsi que des déplacements du *flap*.

L'OCT a également été employée pour étudier les changements de structure de la cornée après implantation d'anneaux intra-stromaux. En 2003, Wirbelauer et coll. ont proposé l'OCT pour évaluer la profondeur des anneaux, corrélérer les changements de réfraction et mesurer la réaction cicatricielle du stroma.<sup>423</sup> Lai et coll. en 2006, ont démontré l'utilité de cet appareil pour identifier les implants qui posent un plus grand risque de complications liées à la profondeur de l'anneau, telle que l'extrusion de l'implant.<sup>424</sup>

En outre, l'OCT a servi à étudier l'architecture de l'incision en cornée claire après la phacoémulsification, mettant en évidence des gaps antérieurs et postérieurs, un mauvais alignement endothélial et le décollement local de la membrane de Descemet.<sup>425-428</sup>

Rao et coll.<sup>429</sup> et Holz et coll.<sup>430</sup> ont fait usage de cet instrument pour évaluer les modifications de la courbure postérieure après la DSEK. Ils ont trouvé que la forme du greffon était susceptible d'induire une hypermétropie.

De plus, cet appareil a été utilisé pour mesurer l'épaisseur totale et résiduelle du stroma après la greffe lamellaire antérieure profonde (DALK).<sup>431</sup> Vengayil et coll.<sup>432</sup> ont rapporté la détection précoce de décollements de la membrane de Descemet après GTT grâce à l'OCT.

### 2.6.8 Stratus OCT

Dans le cas de la présente étude, nous avons utilisé le Stratus OCT (Version 3, Carl Zeiss Meditec Inc–Dublin, CA). Ce système de tomographie utilise une source lumineuse d'une longueur d'onde proche de l'infrarouge (820 nm).<sup>433, 434</sup> Fondé sur le principe de la cohérence optique, cet appareil fournit des images *in vivo* d'une résolution axiale de 10 µm et transversale de 20 µm (Fig.2.38).<sup>435</sup>

Le Stratus OCT est l'instrument de choix pour l'étude, le diagnostic, le traitement et la surveillance des différentes pathologies du nerf optique et de la rétine, tels que le glaucome,<sup>436</sup> le trou maculaire,<sup>437</sup> l'œdème maculaire,<sup>438, 439</sup> la chorioretinopathie séreuse centrale,<sup>440</sup> la dégénérescence maculaire liée à l'âge,<sup>441</sup> et les membranes épirétinales (Fig. 2.39).<sup>442</sup>

Cet outil possède des modes de balayage en ligne (qui reproduit les couches rétinienne sous la forme d'une vue en coupe transversale de haute résolution), en cercle (pour mesurer l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses de la rétine), en anneaux concentriques (pour mesurer l'épaisseur maculaire) et en lignes radiales (qui fournit des informations en coupe transversale sur l'excavation papillaire et sur l'anneau neurorétinien). La vitesse de balayage est de 2,5 ms / ligne balayée (A-Scan).

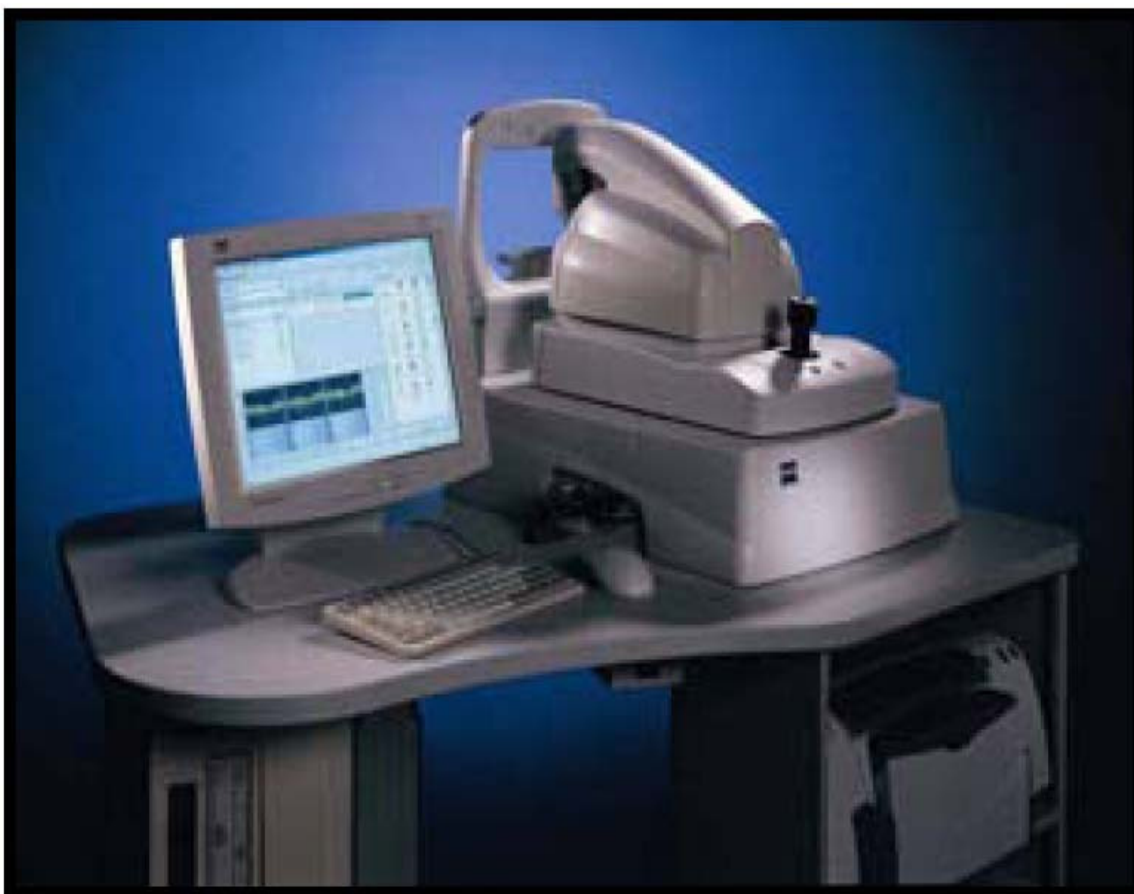


Figure 2.37: Stratus OCT (Tiré de <http://www.zeiss.fr>).

La taille des images (en pixels balayés) est réglable de 1024 axial x 128 transversal à 1024 axial x 768 transversal.<sup>435</sup>

De plus, avec quelques modifications, le Stratus OCT peut également être utilisé pour l'étude des structures du segment antérieur de l'œil. Ainsi a-t-il été utilisé pour la mesure de l'épaisseur de la cornée,<sup>443</sup> pour la détection d'hydrops spontané sur dégénérescence pellucide marginale<sup>444</sup> et pour l'analyse morphologique de l'anatomie des plaies cornéennes de phacoemulsification.<sup>428</sup>

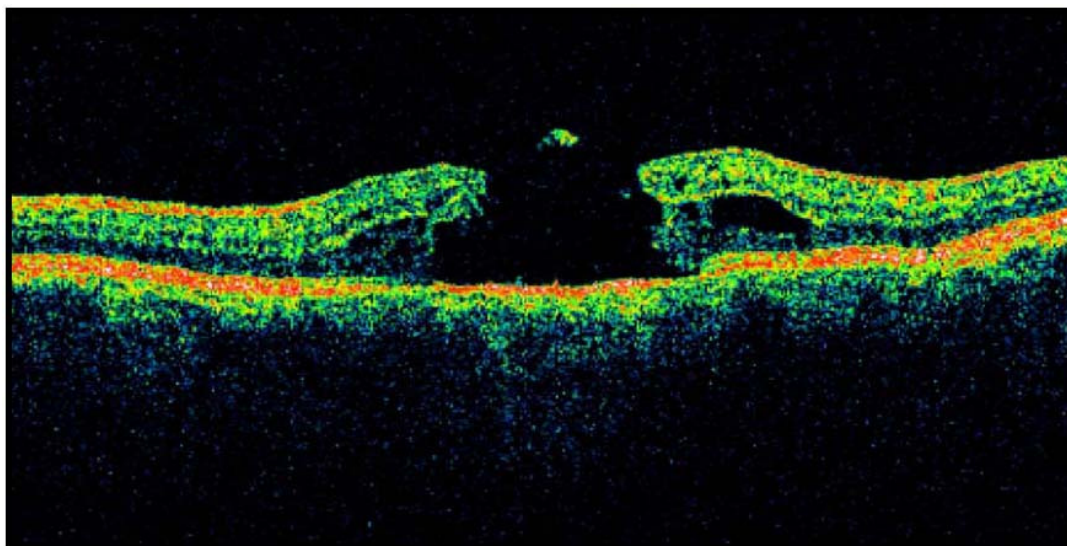


Figure 2.38: Image de trou maculaire obtenue avec Stratus OCT.

Pour conclure, ce deuxième chapitre nous a permis de réviser les principes les plus importants qui permettront de faciliter la compréhension des buts recherchés par ce travail. Nous avons d'abord décrit les aspects les plus significatifs de l'anatomie et de l'optique physiologique de la cornée, puis retracé les principales maladies qui affectent l'endothélium cornéen: la dystrophie de Fuchs et la kéropathie bulleuse de l'aphaque et du pseudophaque. Nous avons ensuite porté notre attention sur trois techniques chirurgicales utilisées comme traitement des pathologies qui nous intéressent: la greffe transfixiante traditionnelle (GTT), la greffe endothéliale lamellaire profonde (DLEK) et la greffe endothélium-membrane de Descemet (EDMG). Les mécanismes de guérison des plaies chirurgicales ont été exposés, afin de mieux comprendre les changements anatomiques engendrés par ces chirurgies. Puis nous avons décrit la technique d'imagerie employée pour l'étude de cette anatomie, la tomographie de cohérence optique (OCT).

Dans le chapitre suivant, nous traiterons de la planification de cette étude et nous présenterons le but de l'étude, les hypothèses dérivées, les devis et la validité scientifique.

## CHAPITRE 3

### Planification de l'étude

Ce chapitre sera dédié à décrire les quatre éléments de la planification opérationnelle utilisée pour mener cette étude: le but, les hypothèses dérivées, les devis de recherche et les facteurs qui pourraient influencer la validité scientifique.

#### 3.1 *But de l'étude*

**L'objectif de mon projet de doctorat était dans un premier temps, d'évaluer prospectivement l'anatomie de la plaie de greffe lamellaire endothéliale profonde (*Deep lamellar endothelial keratoplasty*, DLEK), technique chirurgicale de greffe lamellaire postérieure (GLP) développée par Mark Terry,<sup>19</sup> avant et 1, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie. Deuxièmement, l'objectif était de comparer les données de greffes de DLEK à celles de la greffe endothélium/membrane de Descemet (EDMG),<sup>22</sup> un autre type de GLP, et à celles de la greffe transfixiante traditionnelle (GTT), afin de caractériser les plaies et d'en cerner les avantages et désavantages.**

Nous avons décidé d'utiliser la tomographie de cohérence optique (OCT) pour documenter l'anatomie de la plaie de la cornée.

#### 3.2 *Hypothèses dérivées*

Des études réalisées par l'équipe de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont ont laissé entrevoir que le Stratus OCT (Version 3) s'avérait un outil utile dans l'étude de l'anatomie des plaies de greffe de cornée. La présence de certains vices de plaie de la

cornée a été visualisée avec cet appareil lors d'études préliminaires. L'analyse de ces données nous a permis d'énoncer les hypothèses suivantes:

1) On trouverait des espaces (« gaps ») au niveau de la surface postérieure entre le greffon et le tissu receveur dans les plaies cornéennes de GLP et GTT. Ceux-ci pourraient être causés par une dissection tissulaire inexacte dans la GLP et la GTT et par des effets de la suture cornéenne dans la GTT.

2) On observerait des dénivelés de la surface postérieure qui pourraient être causés par:

a) une dissection imparfaite du tissu donneur ou receveur dans la GLP.

b) des déplacements postérieurs des rebords de la plaie dû à la présence de sutures, à la diminution de la tension produite par les points de suture ou à l'instabilité de la plaie dans la GTT.

3) On observerait le décollement du greffon dans la GLP. Ceci pourrait être produit par le manque d'adhérence entre le tissu donneur et receveur, causé par la présence de matériel viscoélastique au niveau de l'interface, la mauvaise dissection du disque donneur et/ou du lit receveur, ou par la reprise tardive du fonctionnement de la pompe endothéliale du tissu transplanté. Il faut penser aussi aux traumatismes de la surface antérieure de l'œil ou du globe oculaire qui pourraient causer un décollement du greffon.

4) On repérerait des dénivelés au niveau de la surface antérieure des plaies de GTT. On croit que ceci pourrait être produit par:

a) les sutures qui déformeraient la surface antérieure cornéenne,

b) des déplacements antérieurs précoces ou tardifs des rebords de la plaie verticale.



5) On mesurerait des variations d'épaisseur cornéenne. On pense qu'elles pourraient être générées par trois mécanismes:

- a) mauvais fonctionnement préopératoire de la pompe endothéliale;
- b) décollement du greffon dans la GLP;
- c) différences d'épaisseur du donneur et du receveur dues à une dissection tissulaire inégale dans la GLP.

6) On quantifierait plus de compression tissulaire dans la GTT que dans la GLP, en raison de la tension excessive des sutures cornéennes. Ensuite, on s'attend à voir une compression tissulaire dans certains cas de DLEK lorsque le greffon est plus grand que le lit du receveur.

7) Autres hypothèses à explorer:

a) On prévoit que l'OCT3 permettrait de visualiser les sites d'augmentation de la densité tissulaire, grâce à sa capacité de détecter des changements de propriétés optiques des tissus. Ceci nous permettrait d'identifier et d'évaluer la présence de zones de compression tissulaire entre le donneur et le receveur dans la GLP.

b) On prévoit que la plaie de GLP permet de préserver la forme de la surface cornéenne antérieure mieux que plaie de GTT, dû à l'absence d'incision et de sutures au niveau de la cornée.

Tel que mentionné, la connaissance et l'étude de ces variables ont permis de mieux comprendre les avantages et limitations de chaque type de plaie de greffe de cornée dans un contexte d'évolution accélérée de ce type de chirurgie.

### **3.3 Devis**

Le devis proposé est une étude prospective, descriptive et comparative, de cas consécutifs, non randomisés.

### **3.4 Validité scientifique**

Il existe des facteurs qui pourraient influencer la validité scientifique de cette étude parmi lesquels on peut nommer: a) Les attentes du chercheur; b) Les antécédents d'échec de la greffe de cornée, le glaucome non contrôlé et/ou la présence des pathologies du segment antérieur de l'œil, c) le temps d'évolution postopératoire variable et ; d) les fluctuations de la précision de l'outil de collecte de données.

Afin d'essayer de neutraliser l'influence de ces facteurs sur notre travail de recherche, nous avons utilisé deux formes de contrôle:

- a) Le contrôle de la situation expérimentale: Afin de rendre cette recherche pleinement objective, on a appliqué deux mesures. La première a été d'avoir recours à un observateur unique n'ayant effectué aucune des chirurgies, afin d'analyser chacune des images OCT. De cette façon, nous avons évité que les résultats soient influencés par les attentes du chirurgien en éliminant en même temps la variabilité inter-observateur, ce qui aurait constitué un biais. La seconde mesure appliquée a été d'utiliser un appareil unique (Stratus OCT, Version 3) afin de réduire la variabilité inter-appareils. De plus, nous avons uniformisé l'utilisation de l'OCT par l'adoption d'un protocole d'utilisation et de calibration standardisées pour l'étude de la cornée.
- b) Le contrôle des variables parasites: Pour isoler l'effet de la variable principale (type de chirurgie), certains paramètres parasites ont été

contrôlés grâce aux critères d'exclusion, comme par exemple la présence de glaucome non contrôlé.

Les quatre éléments liés à la planification de l'étude tels que présentés dans ce chapitre nous ont amenés à choisir le matériel et la méthodologie à utiliser pour le déroulement de notre étude. C'est cette méthodologie qui sera exposée dans le chapitre suivant.

# CHAPITRE 4

## Matériel et méthodes

À cette étape de notre travail, nous présenterons d'abord les critères utilisés pour repérer et classier le matériel, c'est-à-dire la population à l'étude. Ensuite, nous décrirons la méthodologie mise en œuvre qui nous a permis de ramasser les données à analyser, à partir des paramètres étudiés.

### *4.1 Population à l'étude*

**Critères d'inclusion:** On a inclut dans cette étude les patients ayant eu un suivi préopératoire et 1 à 24 mois post greffe lamellaire postérieure avec la technique DLEK pour décompensation endothéliale irréversible (kératopathie bulleuse ou dystrophie de Fuchs).

Il s'agit de huit sujets consécutivement opérés par Dre. Isabelle Brunette, ophtalmologue du Département d'ophtalmologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (Hôpital affilié à l'Université de Montréal). Un œil par patient a été opéré.

**Critères d'exclusion:** Les patients regreffés, avec glaucome non contrôlé ou toute autre pathologie du segment antérieur et/ou externe (maladie inflammatoire, kératopathie de surface, vascularisation cornéenne) ont été exclus de cette étude.

Aux fins de comparaison, des patients opérés de greffe de cornée selon une technique autre que la DLEK ont été étudiés à différents temps postopératoires. Ils sont divisés en deux groupes:

**Groupe 1:** Neuf patients ayant eu une greffe lamellaire postérieure selon la technique de greffe endothéliale-membrane de Descemet (EDMG) du Dr. Marc Muraine, ophtalmologue l'Hôpital Charles Nicolle (Rouen, France).

Ils ont été divisés en deux sous-groupes selon l'intervalle de temps postopératoire:

1) Le premier sous-groupe était constitué de 2 patients avec < 6 mois d'évolution postopératoire;

2) Le deuxième sous-groupe a été constitué de 7 patients avec < 12 mois d'évolution postopératoire.

**Groupe 2:** Vingt-quatre patients ayant eu une greffe totale traditionnelle (GTT) par Dr Boisjoly, ophtalmologue du Département d'ophtalmologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Ces sujets ont été séparés en deux sous-groupes:

1) Le premier sous-groupe est constitué par 17 patients qui avaient encore leurs points de suture au moment de l'étude. Ces patients ont été aussi divisés en trois groupes selon l'intervalle de temps postopératoire:

a)  $\leq$  6 mois d'évolution; constitué de 5 cas.

b) 7 à 12 mois d'évolution inclusivement; constitué de 6 cas.

c) 14 à 24 mois d'évolution inclusivement, constitué de 6 cas.

2) Le deuxième sous-groupe est constitué de 7 patients qui n'avaient plus leurs points de suture. Ces sujets ont été divisés en deux groupes selon l'intervalle de temps postopératoire:

a) 20 à 31 mois d'évolution inclusivement; constitué de 4 cas.

b) 32 à 45 mois d'évolution inclusivement, constitué de 3 cas.

Les deux groupes ont été comparés de façon indépendante avec les sujets DLEK

Le tableau 4.2 résume la répartition des patients étudiés cette étude.

Note: Il faut remarquer que le nombre de sujets par groupe n'est pas égal en raison de la nouveauté et de l'évolution rapide des techniques de greffe lamellaire postérieure.

Groupe DLEK	Groupe EDMG		Groupe GTT				
N total = 8	Sous-groupes		Sous-groupe avec sutures			Sous- groupes sans suture	
	< 6 mois	< 12 mois	< 6 mois	7-12 mois	14-24 mois	20-31 mois	32-45 mois
	N=2	N=7	N=5	N=6	N=6	N=4	N=3

Tableau 4.2: Répartition dans chacun des groupes étudiés.

**Consentement des sujets:** Tous les patients qui ont participé à cette étude ont été informés oralement et par écrit de la nature de l'étude, des méthodes utilisées et des risques potentiels liés à leur participation. Ensuite, ils ont signé le formulaire de consentement leur permettant de participer à l'étude. Cette étude a été menée dans chacune des institutions (Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada et Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France) conformément aux exigences de leur Comité d'éthique de la recherche.

## **4.2 Techniques chirurgicales utilisées**

Trois techniques chirurgicales différentes ont été utilisées dans cette étude. Ces techniques ont été décrites antérieurement (voir sections 2.4.1 et 2.4.2). Néanmoins, on considère important de les mentionner une fois de plus, afin de rappeler au lecteur les différents concepts liés à chacune des chirurgies qui sont:

**1) La greffe totale traditionnelle (GTT):** Cette technique consiste à remplacer le tissu cornéen malade chez le receveur par un greffon donneur d'épaisseur totale (voir section 2.5.1).

**2) La greffe lamellaire postérieure (GLP):** Deux techniques de GLP ont été utilisées (voir section 2.5.2).

a) La greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK) consiste à remplacer uniquement le stroma postérieur et l'endothélium malade par un disque de tissu cornéen endothélial et du stroma sain donneur.

b) La greffe endothéliale-membrane de Descemet (EDMG) consiste à remplacer l'endothélium malade par un greffon sain composé d'un endothélium et de sa membrane de Descemet sur un soutien stromal plus mince que dans la technique DLEK.

## **4.3 Techniques d'évaluation et paramètres étudiés**

L'OCT et la pachymétrie à ultrasons ont été utilisées dans notre étude pour évaluer l'impact des différentes techniques chirurgicales sur l'anatomie des plaies de cornée. Des mesures d'acuité visuelle, de réfraction manifeste et de topographie ont aussi été acquises afin de corrélérer les résultats fonctionnels à ceux anatomiques.

### 4.3.1 Tomographie de cohérence optique

a) **Modèle utilisé:** Le Stratus OCT a été utilisé dans cette étude (voir section 2.6.7).

b) **Justification d'utilisation:** Le but principal de cet examen a été de caractériser l'anatomie de la plaie et son influence sur les structures voisines, tant du côté du donneur que celui du receveur.

c) **Fiabilité et validité des mesures:** La fiabilité de cet appareil dans le diagnostic des différentes pathologies du nerf optique et de la rétine à déjà été prouvée au fil du temps. Il a fallu un certain temps avant que cette technique soit utilisée pour l'étude de la cornée (voir section 2.6.7).

d) **Description de la technique d'utilisation:** On a standardisé la technique de prise d'images OCT de la plaie cornéenne selon le protocole suivant:

- La mise au point de l'appareil a été effectuée sur la cornée en tournant la roulette de la lentille jusqu'au zoom maximal.
- La largeur de fente utilisée a été de 5 mm.
- On a effectué une mesure centrale en croix (horizontale et verticale) pour documenter l'apposition du donneur dans le lit receveur, l'épaisseur des donneur et receveur à ce niveau et la présence d'un processus de cicatrisation exagérée (*haze clinique*) (Fig.4.1.).
- On a pris 4 mesures radiales perpendiculaires à la plaie aux 4 points cardinaux (12:00, 3:00, 6:00 et 9:00 heures). De plus, il a fallu tenir la paupière supérieure avec un coton-tige sans exercer de pression sur l'œil, afin de faciliter la prise des mesures à 12:00 heures (Fig.4.1.).



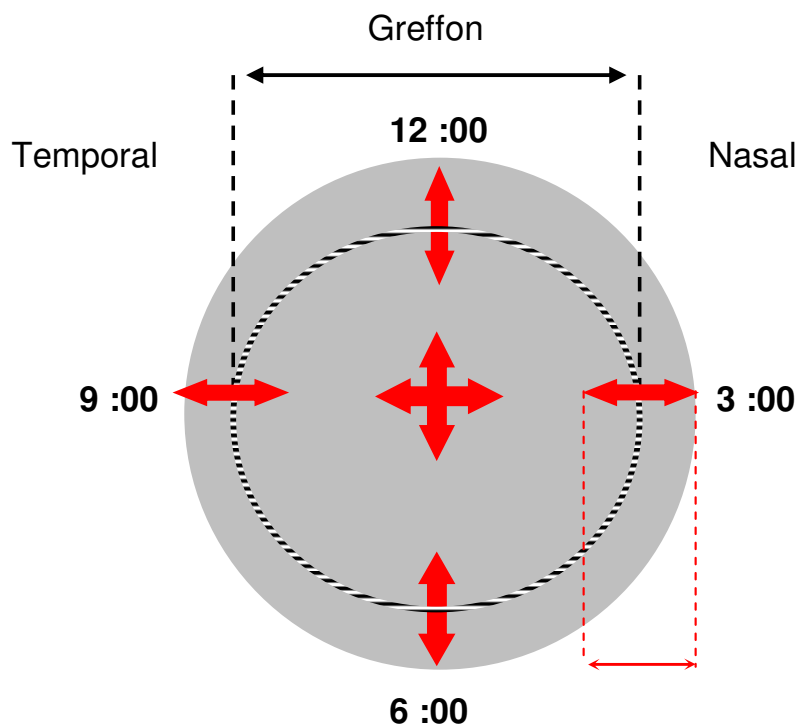


Figure 4.1: Schéma des mesures avec le Stratus OCT (Version 3).

- On a réalisé des mesures additionnelles au besoin pour toute anomalie détectée à la lampe à fente au niveau de la plaie.
- Toutes les images ont été prises perpendiculairement à la surface cornéenne.
- Afin de comparer les deux populations au niveau des différents sites de mesures, on a pris celles-ci au même endroit. Les mesures de pachymétrie centrale ont été prises au centre, tandis que celles des paramètres *gap et step* ont été prises à partir du rebord de la plaie. En présence de décollements, on a mesuré la hauteur maximale entre le greffon et le lit du receveur.

### e) Paramètres extraits des mesures:

Les paramètres suivants ont été analysés:

- **Pachymétrie centrale:** On a mesuré l'épaisseur totale centrale de la cornée (*Central Cornea Thickness, CCT*) en microns ( $\mu\text{m}$ ), ainsi que les épaisseurs du donneur et du receveur à ce niveau. Les mesures de CCT ont été comparées et corrélées avec les mesures de pachymétrie mesurées par ultrasons.
- **Gap postérieur:** Le gap est défini comme un espace latéral entre le rebord périphérique du donneur et le lit du receveur. On a pris des mesures de hauteur du donneur et du receveur ainsi que de largeur antérieure et postérieure du gap entre le donneur et le receveur en  $\mu\text{m}$ , afin de pouvoir calculer sa profondeur, son contour et sa largeur. (Fig.4.2. A)
- **Step postérieur:** Le step est un dénivelé de la surface postérieure (marche d'escalier) au niveau de la plaie (autant du côté du donneur que du receveur). La hauteur du step postérieur a été mesurée en  $\mu\text{m}$ . (Fig.4.2. B)
- **Élévation de la surface antérieure de la cornée:** Ce paramètre consiste en des dénivelés de la surface antérieure au niveau de la plaie. La hauteur des élévations antérieures a été mesurée en  $\mu\text{m}$ .
- **L'aire (en  $\mu\text{m}^2$ ) et le contour (en  $\mu\text{m}$ ) de la compression tissulaire:** La compression tissulaire a été définie comme une zone d'accroissement de la réflectivité de la lumière, adjacente à la plaie (autant du côté du donneur que celui du receveur) et qui est habituellement accompagnée d'un changement de couleur (présences de couleurs plus chaudes) comparativement aux tissus voisins.
- **Décollement du greffon:** En cas de décollement du greffon, la plus grande distance entre le greffon décollé et le lit receveur adjacent a été mesurée (en  $\mu\text{m}$ ) perpendiculairement à la surface cornéenne antérieure.

- **Rouleau périphérique du greffon (*Rolled-in*):** Il est la conséquence du décollement ou de l'enroulement périphérique de la membrane de Descemet au niveau du rebord du greffon. La hauteur du rouleau a été mesurée en  $\mu\text{m}$ .

**f) Ré-calibrage de l'image:** L'étude quantitative des images du segment antérieur est limitée par un calibrage  $(x,y)$  biaisée, calculée initialement pour les mesures rétinienne.

Pour résoudre ce problème, nous avons développé un algorithme de traitement d'image informatisé permettant de remettre les images du segment antérieur à l'échelle réelle. L'algorithme a été créé en collaboration avec Jean-François Laliberté et Jean Meunier, du département d'informatique et de recherche opérationnelle de l'Université de Montréal.

Nous avons d'abord analysé les déformations introduites par le système OCT3 à partir d'objets de calibrage de formes connues. Les mesures obtenues ont permis de déterminer l'étirement horizontal et vertical nécessaire au ré-calibrage de l'image.

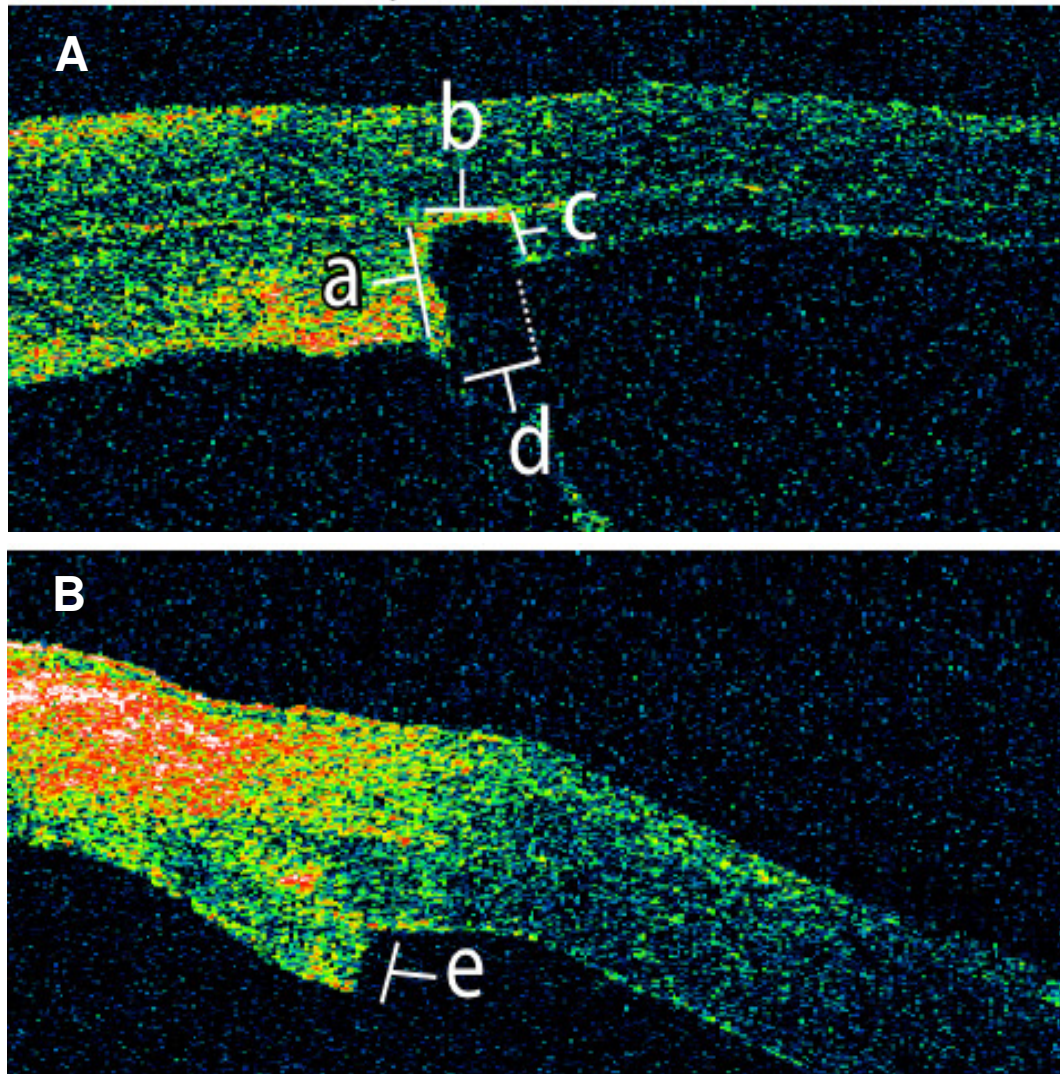


Figure 4.2: Étude de l'anatomie des plaies de greffe avec l'OCT: A et B illustrent les mesures prises au niveau du gap: a) La hauteur du donneur; b) la largeur antérieure du gap; c) la hauteur du receveur; d) la largeur postérieure du gap et; e) la hauteur du step. Ces mesures ont été utilisées pour calculer les paramètres du gap: Le contour du gap =  $(a + b + c)$ ; la profondeur du gap =  $(a + c) / 2$ ; la largeur du gap =  $(b + d) / 2$  et; la hauteur du step.

L'effet de la transmission de la lumière à travers les tissus de la cornée a ensuite été calculé en tenant compte de leur indice de réfraction (air: 1.000, stroma: 1.376, épithélium: 1.401, humeur aqueuse: 1.335).

Puis, les mêmes étirements ont été appliqués aux nouvelles images acquises afin de générer des images corrigées, tel que montré dans la figure 4.2.

Ce ré-calibrage a été validée en comparant les résultats obtenus par le Stratus OCT avec ceux du topographe Orbscan II (Bausch et Lomb, Rochester, NY, USA). Pour ce faire, le rayon d'une sphère ajustée sur l'image OCT corrigée a été comparé au meilleur ajustement de la sphère calculé par le logiciel Orbscan (Fig .4.3).

Finalement, les images traitées par l'algorithme avaient une taille de 963 x 450 pixels et une résolution de 150 pixels par mm. Le logiciel ImageJ (v 1.37, National Institute of Health, Maryland, USA) a ensuite été utilisé pour obtenir des mesures quantitatives.

Pour mesurer les paramètres gap et step on a calculé la moyenne des 4 mesures radiaires de chacun des patients, tandis que la moyenne des mesures d'épaisseur centrale verticale et horizontale ont servi pour obtenir les mesures de pachymétrie totale.

**g) Archivage des images originales sur l'appareil OCT:** Les images ont été archivées dans une base de données interne que possède l'appareil. Les images ont été systématiquement identifiées par un code tenant compte des renseignements du patient et de la visite.

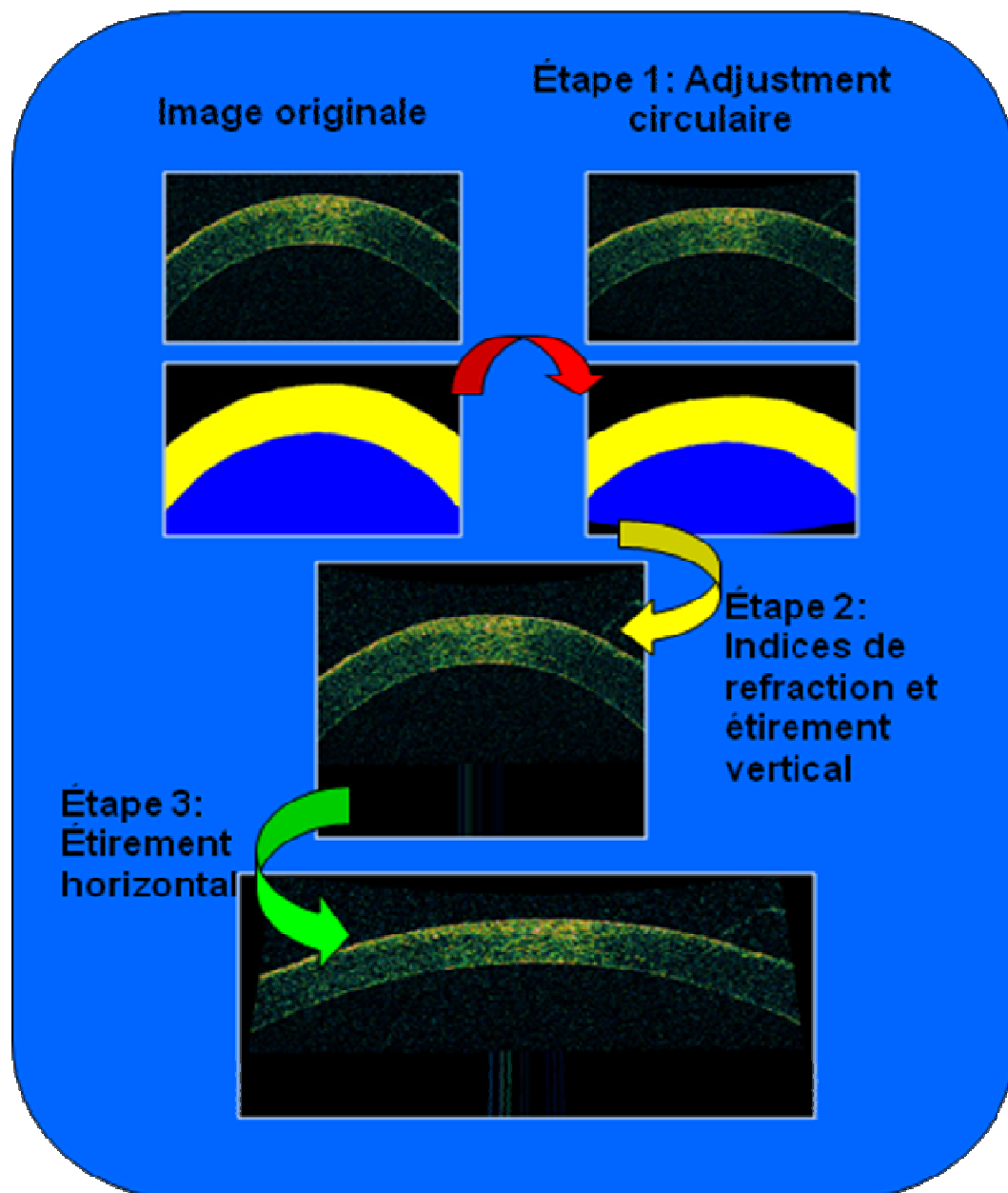


Figure 4.3: Schéma de calibrage de l'image OCT: À partir de l'analyse des déformations introduites par le système OCT3 à partir d'objets de calibrage de formes connues il a été possible de déterminer l'étirement horizontal et vertical nécessaire au ré-calibrage de l'image. Ces mêmes étirements ont été appliqués aux nouvelles images acquises afin de générer des images corrigées.

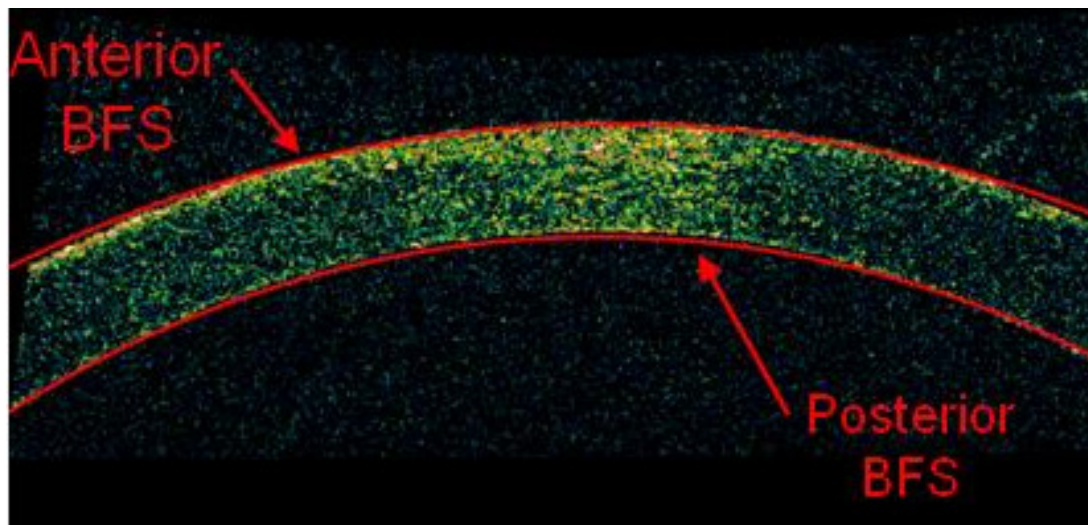


Figure 4.4: Le ré-calibrage a été validé en comparant les images obtenues par le Stratus OCT ré-calibrées avec celles du topographe Orbscan II (Bausch et Lomb, Rochester, NY, Etats-Unis).

**h) Copies de sauvegarde:** Le back up des images en format PDF provenant de l'appareil a été réalisé par Luis Alvarez Ferré. Les images ont été sauvegardées sur la base de données GLPH et aussi transférées sur le serveur de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

**i) Archivage des images exportées:** On a effectué l'exportation des images utiles, c'est-à-dire avec la meilleure résolution et le meilleur cadrage, en format jpg. Ensuite, l'algorithme de traitement des images a été appliqué pour obtenir les images corrigées à utiliser pour les mesures.

**j) Extraction des paramètres quantitatifs:** Les mesures ont été faites par Luis Alvarez Ferré. Ces résultats ont été transférés dans une base de données Excel construite selon nos besoins.

### 4.3.2 Pachymétrie à ultrasons

**a) Modèle utilisé:** Le pachymètre utilisé dans cette étude est le SP3000 (Tomey Corporation, NY, USA).

**b) Justification d'utilisation:** La mesure de l'épaisseur de la cornée constitue un indice du bon fonctionnement de la pompe endothéliale. Dans le cas d'une dystrophie de Fuchs comme dans celui d'une kératopathie bulleuse du pseudophaque ou de l'aphaque, le but de la greffe de cornée est de remplacer un endothélium malade, incapable de pomper suffisamment d'eau hors de la cornée pour la maintenir transparente. Le suivi de l'épaisseur cornéenne en pré et postopératoire permet de documenter la résolution de l'œdème grâce à la greffe et sa réapparition en cas de défaillance du greffon.

La pachymétrie à ultrasons demeure la référence standard pour les mesures de l'épaisseur cornéenne.

**c) Fiabilité et validité des mesures:** Les études ont démontré que la pachymétrie à ultrasons est l'instrument le plus utilisé pour mesurer l'épaisseur de la cornée.<sup>445</sup> Marsich et Bullimore ont rapporté que pour une moyenne de 5 mesures, il y avait une variation de l'écart-type d'entre 32 à 34 microns par œil.<sup>446</sup> Realini et coll. sont arrivés à la conclusion qu'une seule mesure est insuffisante pour estimer l'épaisseur cornéenne.<sup>447</sup> Des études réalisées par l'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) ont démontré que la prise de 5 mesures permet d'avoir des résultats fidèles de l'épaisseur de la cornée.<sup>448</sup>



**d) Description de la technique d'utilisation:**

Le protocole suivant a été suivi afin d'obtenir les mesures de l'épaisseur cornéenne:

- On a instillé une goutte d'hydrochloride de proparacaine 0,5 % afin d'anesthésier la surface de la cornée.
- On a désinfecté la sonde du pachymètre avant et après utilisation pour prévenir l'infection.
- On a réalisé 5 mesures au centre géométrique de la cornée afin d'obtenir des résultats fidèles.

**Note:** Le centre géométrique a été déterminé par le point où se croisent les méridiens horizontal et vertical au centre de la cornée.

**d) Paramètres extraits des mesures:** L'épaisseur centrale cornéenne (*Corneal central thickness, CCT*) mesurée en microns a été le paramètre étudié.

**f) Archivage des données:** L'information a été recueillie dans un formulaire individualisé pour chacun des patients dans lequel on a inclus le nom du patient, son numéro de dossier, la date de l'examen et les résultats obtenus. Les données ont été archivées dans le dossier de recherche de chaque patient.

**g) Extraction des paramètres quantitatifs:** L'extraction des données de recherche a été accomplie par Luis Alvarez Ferré. Ces dernières ont été transférées dans une base de données Excel créée selon nos besoins par le Dr Ferré.

### 4.3.3 La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA)

**a) Modèle utilisé:** On a utilisé les cartes ETDRS (Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study) avec un niveau de contraste 95% pour vision monoculaire afin d'obtenir des mesures de meilleure acuité visuelle (ETDRS 2000 translucent charts, Precision Vision, IL, USA). Seulement l'œil opéré a été examiné.

**b) Justification d'utilisation:** Cet examen permet d'estimer l'état fonctionnel de l'œil. La distorsion de la surface cornéenne causée par les sutures et l'instabilité de la plaie verticale de la GTT peuvent réduire l'acuité visuelle.<sup>9</sup> De plus, les cartes ETDRS constituent un outil important dans le diagnostic d'œdème de la cornée et d'opacification de l'interface (*haze*). Il est à noter cependant que ce ne sont pas là les seuls facteurs qui peuvent affecter l'acuité visuelle (les principales autres causes ont été notées).

**c) Fiabilité et validité des mesures:** La carte ETDRS a été développée par Ferris et coll. pour l'évaluation des patients avec rétinopathie diabétique.<sup>449</sup> Cependant, son utilisation est aujourd'hui élargie. Des études publiées ont largement démontré la fiabilité des cartes ETDRS pour mesurer l'acuité visuelle et la sensibilité au contraste dans le cadre de diverses pathologies ophtalmiques.<sup>450-452</sup>

#### **d) Description de la technique de mesure:**

Le protocole suivant a été suivi afin d'obtenir les mesures de BCVA:

- On a effectué la mesure de l'AV avec la correction du patient.
- La salle d'examen était en pénombre et on a seulement utilisé la lumière du cabinet illuminé, dont la puissance est de 1400 LUX.
- Le patient était assis à 2 mètres du cabinet illuminé et les cartes calibrées pour cette distance ont été utilisées.

➤ Durée totale de l'examen: 10 minutes.

\* Lorsque le patient portait des verres corrigés à sa vue, ceux-ci étaient utilisés et la mesure de la BCVA n'était pas répétée.

**e) Paramètres extraits des mesures:** Le paramètre extrait a été l'acuité visuelle en unités LogMAR.

**f) Archivage des données:** L'information a été recueillie sur un formulaire individualisé pour chacun des patients où on a inclus le nom du patient, son numéro de dossier, la date de l'examen et les résultats obtenus. Les données ont été archivées dans le dossier de chaque patient.

**g) Extraction des paramètres quantitatifs:** L'extraction des données de recherche a été accomplie par Luis Alvarez Ferré. Ces dernières ont été ensuite transférées dans une base de données Excel créée selon nos besoins par Dr Ferré.

#### 4.3.4 Réfraction manifeste

**a) Modèle utilisé:** Le phoropter model 11635 (Leica Microsystem INC, Buffalo, NY, USA) a été utilisé dans cette étude.

**b) Justification:** La réfraction est la mesure de la force des lunettes qui corrige le mieux l'amétropie du patient. Le but de la réfraction est de quantifier les changements de la sphère et d'astigmatisme induits par les chirurgies utilisées dans cette étude. Rappelons que dans la GLP, on n'incise pas la surface antérieure de la cornée. Contrairement à la GTT, on s'attend donc à ce que les risques d'induire un fort astigmatisme, une amétropie sévère et une anisométrie élevée soient diminués. On s'attend de plus à une plus grande prévisibilité de la réfraction postopératoire.

**c) Fiabilité et validité des mesures:** La réfraction manifeste permet de prendre des mesures fidèles de l'acuité visuelle corrigée après la greffe.<sup>332, 453</sup>

**d) Description de la technique de mesure:**

Le protocole suivant a été suivi afin d'obtenir les mesures de réfraction manifeste:

- On n'a pas utilisé de gouttes pour paralyser l'accommodation du cristallin ou qui dilateraient la pupille, car l'un comme l'autre sont susceptibles d'affecter la réfraction.
- On a réalisé la skiascopie afin d'obtenir des mesures objectives.
- La salle d'examen était en pénombre.

\* Lorsque le patient portait des verres corrigés à sa vue, ceux-ci étaient utilisés et la réfraction n'était pas répétée.

**e) Paramètres extraits des mesures:** Des mesures de la sphère, le cylindre et l'axe ont été extraits. Cependant, le paramètre de réfraction manifeste le plus utilisé a été

le cylindre (en dioptries). Les valeurs obtenues du cylindre ont permis de quantifier des changements réfractifs, dus à l'impact des différents types de plaie sur la forme de la cornée.

**f) Archivage des données:** L'information a été récoltée dans un formulaire individualisé pour chacun des patients où on a inclus le nom du patient, son numéro de dossier, la date de l'examen et les résultats obtenus. Les données ont été archivées dans le dossier de chaque patient.

**g) Extraction des paramètres quantitatifs:** L'extraction des données de recherche a été accomplie par Luis Alvarez Ferré. Ces dernières ont été ensuite transférées dans une base de données Excel créée selon nos besoins par le Dr Ferré.

### 4.3.5 Topographie de la cornée

**a) Modèle utilisé:** Le topographe Orbscan II (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) a été utilisé dans notre étude.

**b) Justification d'utilisation:** Cet appareil permet d'évaluer la forme de la surface antérieure de la cornée de façon quantitative et qualitative.<sup>453</sup> Ainsi, la topographie Orbscan facilite l'analyse de l'impact de la plaie sur la forme de la cornée. L'irrégularité de la surface, le fort cylindre et l'imprévisibilité de la puissance centrale de la cornée sont des difficultés communément associées à la GTT et que l'on espère résoudre, du moins en partie, avec la GLP.

**c) Fiabilité et validité des mesures:** Diverses études portant sur les caractéristiques topographiques des surfaces antérieure et postérieure de la cornée normale et après chirurgie réfractive ont prouvé l'efficacité de cet outil de mesure.<sup>454, 455</sup> La topographie s'est aussi avérée d'une grande utilité dans l'évaluation anatomo-fonctionnelle du tissu cornéen après la GLP et la GTT. Ousley et coll. ont publié des résultats de topographie cornéenne chez des patients un et deux ans après la GLP et Touzeau et coll. ont aussi publié leurs résultats de topographie après l'exérèse des sutures dans la GTT.<sup>5, 453</sup>

#### **d) Description de la technique :**

Le protocole suivant a été suivi afin d'obtenir les mesures de topographie de la cornée:

- On a calibré et aligné l'appareil avant de l'utiliser.
- La salle d'examen était en pénombre.
- On a examiné uniquement l'œil inclus dans l'étude.

- Le patient devait regarder le point de fixation situé au milieu du disque de Placido.
- Le patient devait ouvrir le plus possible ses paupières afin de ne pas interférer avec la prise des mesures.
- On a réalisé trois prises et on a utilisé l'image dont le centrage était le meilleur et qui contenait le moins de données manquantes.

#### **d) Paramètres étudiés:**

Les paramètres suivants fournis par le logiciel Orbscan ont été étudiés:

- **La kératométrie simulée :** La kératométrie simulée mesure la puissance cornéenne en dioptrie, calculée sur le ou les anneaux dont l'image a un diamètre de 3 mm. Le méridien qui possède la puissance la plus élevée (**SimK max**) correspond au méridien le plus courbe. Le méridien situé à  $90^0$  de ce méridien le plus courbe est appelé méridien plat (**SimK min**). La différence entre les deux méridiens correspond à l'astigmatisme (**SimKAst**). Ce paramètre permet de corréliser les résultats topographiques d'astigmatisme avec ceux de la réfraction.
- **L'index d'irrégularité de surface (Orbscan: Irreg Value 5.0 mm):** Cet attribut quantifie les irrégularités de surface antérieure dans les 3 mm et entre les 3 à 5 mm centrales de la cornée. Nous avons décidé de façon arbitraire, d'utiliser celui de 3 à 5 mm pour comparer l'état de la surface antérieure après chaque type de chirurgie.

**Note:** Les paramètres kératométrie simulée et l'index d'irrégularité de surface seront exprimés en dioptries (D).

**e) Archivage des images originales sur l'appareil Orbscan:** Les images ont été archivées dans la base de données interne de l'appareil. Les renseignements du patient, tels que le nom, le prénom, la date de naissance, le sexe et le numéro de dossier, ont été correctement identifiés.

**f) Copies de secours:** Le back up des images a été réalisé par Dr. Denis Sherknies, spécialiste en analyse d'images.

**g) Archivage des images exportées :** On a effectué l'exportation des images utiles, c'est-à-dire le meilleur centrage et qui contenait le moins de données manquantes, en format .bmp.

**h) Extraction des paramètres quantitatifs:** L'extraction des données de recherche à partir des images a été accomplie par Luis Alvarez Ferré. Ces dernières ont été transférées dans une base de données Excel construite selon nos besoins.



#### **4.4 Calendrier de mesures**

Tous les patients DLEK ont été suivis prospectivement selon le même calendrier pré et postopératoire: L'OCT et la pachymétrie à ultrasons ont été réalisées avant et 1, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie. La BCVA a été mesurée préopératoirement et 3, 6, 12 et 24 mois postopératoirement. Les résultats de la réfraction manifeste ont été obtenus avant et 3, 6, 12 et 24 après la chirurgie et ceux de la kératométrie ont été mesurés préopératoirement et à 6, 12 et 24 mois du postopératoire.

Dans le cas d'EDMG, l'OCT a été effectuée seulement une fois après la chirurgie, dans deux cas dans les six premiers mois (à 1 et 4 mois) et dans 7 cas entre 6 et 12 mois (6 cas à 6 mois et 1 cas à 8 mois). Les mesures de BCVA et de réfraction étaient disponibles pour la plupart des visites pré et postopératoires. Par contre les mesures de pachymétrie n'étaient pas disponibles.

Pour les patients GTT, les mesures OCT ont été obtenues une seule fois après la chirurgie. Dans le groupe de 17 patients qui avaient les sutures, ces mesures ont été prises dans 5 cas dans les 6 premiers (2 cas à 1 mois, 1 cas à 2 mois, 1 cas à 3 mois et 1 cas à 6 mois), dans 6 cas entre 7 et 12 mois (3 cas à 7 mois, 1 cas à 8 mois, 1 cas à 10 mois et 1 cas à 12 mois) et dans 6 cas entre 14 et 24 mois (2 cas à 14 mois, 1 cas à 18 mois, 1 cas à 21 mois, 1 cas à 22 mois et 1 cas à 24 mois).

Dans le groupe sans suture, les mesures OCT ont été prises dans 4 cas entre 20 et 31 mois (1 cas à 20 mois, 2 cas à 25 mois et 1 cas à 31 mois) et dans 3 cas entre 32 et 45 mois (1 cas à 32 mois, 1 cas à 36 mois et 1 cas à 42 mois).

Les mesures de BCVA étaient disponibles pour la plupart des visites pré et postopératoires. Cependant, les mesures de réfraction et de pachymétrie US étaient disponibles seulement pour les visites postopératoires.

#### **4.5 Analyses statistiques**

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS pour Windows version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Les valeurs de moyenne et d'erreur-type de la moyenne (SEM) ont été rapportées.

L'analyse a inclus la comparaison non-paramétrique de valeurs moyennes pré et postopératoires utilisant le test de Friedman ( $\chi^2$ ) (pour comparer trois observations ou plus répétées sur les mêmes sujets), le test de Wilcoxon (Z) (pour évaluer les différences entre les moyennes de 2 groupes appariés), le test de Kruskal-Wallis ( $\chi^2$ ) (pour comparer les moyennes de trois groupes indépendants ou plus) et le test U de Mann-Whitney (Z) (pour tester si deux échantillons indépendants sont issus d'une même population).

Le test de Spearman (Rho) a été utilisé afin de corrélérer les mesures de CCT, OCT et US. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées significatives.

Dans ce chapitre, nous avons présenté le matériel et la méthodologie utilisés pour le déroulement de cette étude. Nous avons décrit la population étudiée, les différentes techniques chirurgicales et d'évaluation utilisées, ainsi que la fréquence de leur utilisation (calendrier de mesures). Enfin, nous avons nommé les paramètres étudiés avec les techniques d'évaluation et nous avons expliqué les différentes méthodes d'analyse statistique à privilégier pour l'analyse des résultats. Le chapitre suivant contient les résultats obtenus à partir de l'analyse des données ramassées suite à l'étude de plaies chirurgicales de trois techniques de greffe de cornée, à différentes périodes évolutives, pré et postopératoires.

## CHAPITRE 5

### Résultats

#### **5.1 Anatomie de la plaie de cornée après 2 techniques de greffe endothéliale avec l'OCT 12 mois après la chirurgie**

Dans l'introduction, nous avons décrit que l'objectif principal de ce travail était d'évaluer prospectivement la morphométrie de la plaie DLEK afin de la décrire et d'en cerner ses avantages et désavantages. Ainsi, cette section a pour but d'exposer les résultats obtenus avant et durant la première année après la chirurgie, qui a été comparés à ceux de la technique EDMG. Pour y arriver nous avons utilisé l'OCT.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication qui a été soumise à la revue *Cornea* et qui a pour titre: Optical coherence tomography anatomy of the corneal endothelial transplantation wound

## ARTICLE 1

### Optical coherence tomography anatomy of the corneal endothelial transplantation wound

Luis Alvarez Ferré MD, MSc<sup>1,2</sup>, Etienne Gardea MD<sup>3</sup>, Denis Sherknies PhD<sup>1</sup>,  
Ossama Nada MD<sup>1</sup>, Marc Muraine MD<sup>3</sup>, Hélène Boisjoly MD, MPH, FRCSC<sup>1,2</sup>, Isabelle  
Brunette MD, FRCSC<sup>1,2</sup>

#### Affiliations

<sup>1</sup> Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, Charles Nicolle Hospital, Rouen, France

#### Corresponding author

Isabelle Brunette MD, FRCSC, Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, CA-F117, 5415 boulevard de l'Assomption, Montréal, QC Canada H1T 2M4; Phone: (514) 252-3400 #4959; Fax: (514) 251-7094; Email:



**This work was supported by:** The Canadian Institute of Health Research (CIHR), Ottawa, ON, Canada; the FRSQ Research in Vision Network, Montreal, QC, Canada; and the Fond de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM) Montreal, QC, Canada.

**Key words:** Cornea, Fuchs dystrophy, endothelial keratoplasty, penetrating keratoplasty, optical coherence tomography, corneal wound

## ABSTRACT

**Purpose:** The goal of this study was to prospectively assess the deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK) wound anatomy and its evolution during the 12 months after surgery, using optical coherence tomography (OCT).

**Methods:** The eyes of eight patients (one eye per patient) who consecutively underwent DLEK for Fuchs' dystrophy or pseudophakic bullous keratopathy were prospectively studied before and 1, 6 and 12 months after surgery. The Stratus OCT apparatus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) was used to acquire central and radial scans perpendicular to the wound at 3:00, 6:00, 9:00 and 12:00 o'clock positions. The following parameters were analyzed: Central total thickness; Posterior donor-recipient edges gap; Donor-recipient height mismatch; Tissue compression, and Graft detachment. Results were compared to those of another type of posterior lamellar keratoplasty, the Endothelial-Descemet's Membrane Graft (EDMG), in which the endothelium and Descemet are transplanted on a much thinner stromal support.

**Results:** A posterior gap was observed in 4 of the 8 DLEK eyes. At 12 months, the mean gap contour, depth, and width were  $242 \pm 67 \mu\text{m}$ ,  $101 \pm 45 \mu\text{m}$ , and  $87 \pm 29 \mu\text{m}$ , respectively. A step was documented in all DLEK eyes (average step height  $108 \pm 24 \mu\text{m}$ ). Micro-graft detachment was observed in one case and tissue compression in one other case. Mean central corneal thickness returned to normal range after both, DLEK and EDMG. The posterior corneal surface was less disturbed after EDMG than after DLEK. All corneas progressively returned to an almost normal anatomy with time after surgery.

**Conclusion:** OCT revealed posterior wound irregularities, which were more marked after DLEK than after EDMG. OCT showed to be a very useful tool to document the posterior corneal wound anatomy after DLEK and EDMG.

## RÉSUMÉ

**Objectif:** Le but de cette étude était d'évaluer prospectivement l'anatomie de la plaie de la greffe lamellaire endothéliale profonde (DLEK) et son évolution pendant 12 mois après la chirurgie utilisant la tomographie de cohérence optique (OCT).

**Méthodologie:** Le Stratus OCT (Version 3, Carl Zeiss Meditec Inc.) a été adapté pour l'analyse du segment antérieur de l'oeil. Huit yeux de 8 patients avec un diagnostic de décompensation endothéliale irréversible (Dystrophie Fuchs ou kératopathie du pseudophaque) ont été examinés avant et 1, 6 et 12 mois après la chirurgie. Des images cornéennes centrales verticales et horizontales, ainsi que 4 mesures radiaires perpendiculaires à la plaie à 12:00, 3:00, 6:00 et 9:00 heures ont été obtenues. Les paramètres suivants ont été analysés: (1) La présence d'espaces (gap) entre le donneur et receveur, (2) la présence de dénivelés de surface (step) entre le donneur et le receveur, (3) l'indice de compression au niveau de la plaie, (4) la pachymétrie centrale du donneur et du receveur et (5) la présence de décollement du greffon. Quelques exemples de plaies de greffe endothélium-membrane de Descemet (EDMG) ont été rapportés pour fins de comparaison.

**Résultats:** À 12 mois le contour, la profondeur et la largeur moyens ( $\pm$  SEM) des gaps étaient de  $242 \pm 67 \mu\text{m}$ ,  $101 \pm 45 \mu\text{m}$  et  $87 \pm 29 \mu\text{m}$ , respectivement. La hauteur moyenne des steps était de  $108 \pm 24 \mu\text{m}$ . Un cas de détachement léger du greffon et un autre de compression tissulaire ont été observés. L'épaisseur centrale moyenne est revenue à la normalité après DLEK et EDMG. La surface postérieure de la cornée a été mieux conservée après EDMG. De plus, avec le temps les cornées ont progressivement acquis une anatomie presque normale

**Conclusion:** L'OCT a révélé la présence d'irrégularités des plaies de greffe lamellaire postérieure, qui ont été plus marquées dans la DLEK que dans l'EDMG.

Ensuite, l'OCT a montré être un outil très utile pour documenter l'anatomie des plaies cornéennes postérieures après DLEK et EDMG.

## INTRODUCTION

Fuchs' dystrophy and pseudophakic bullous keratopathy are two pathologies associated with aging and leading to painful blindness. They are responsible for 42% of the 42,000 corneal transplantations carried out annually in the United States and Canada.<sup>1</sup> Until recently, penetrating keratoplasty (PK) was the only treatment recognized for these patients.<sup>8</sup> However, PK is not free of complications<sup>6, 7</sup> and in order to overcome these difficulties, various techniques of posterior lamellar keratoplasty were developed during the past decade.<sup>4, 15-17</sup> The advantages of these techniques are numerous, including preservation of the recipient's corneal surface free of incisions or sutures, a more regular topography, as well as quicker visual rehabilitation. The problems related to sutures are eliminated and wound stability is greater than with PK.<sup>19, 21</sup>

The goal of this study was to prospectively assess the anatomy of the deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK) wound and its evolution during the 12 months following surgery. These results were compared to another type of posterior lamellar keratoplasty, the endothelial-Descemet's membrane graft (EDMG), in which the endothelium and Descemet are transplanted on a much thinner stromal support. This anatomical study was based on optical coherence tomography (OCT).

## METHODOLOGY

### **Population**

This prospective non randomized clinical study comprised a series of eight consecutive patients (8 eyes) operated for irreversible endothelial decompensation by one surgeon (IB) using the DLEK technique developed by Mark Terry.<sup>321</sup> Patients were followed for a period of 12 months after surgery. For comparison purposes, a series of

nine consecutive patients (9 eyes) who underwent endothelial-Descemet membrane graft (EDMG) by another surgeon (MM) were studied at different time periods during their first postoperative year. The EDMG technique is described below. In all cases, exclusion criteria were re-grafts, uncontrolled glaucoma, and anterior segment pathology (including inflammatory disease, surface keratopathy or corneal vascularization). This study was conducted in each institution (Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, QC, Canada and Charles Nicolle Hospital, Rouen, France) in conformity with the local Institutional Review Board/Ethics Committee.

### **Surgical techniques**

#### *Deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK)*

In the large incision DLEK technique used in this study, a 9 mm posterior limbal incision was made superiorly and a total corneal stromal lamellar pocket was created.<sup>321</sup> The internal side of this pocket was trephined using an intrastromal circular Terry trephine and Cindy I scissors (Bausch & Lomb, St. Louis, MO), and the recipient posterior stromal disk was excised. A stromal lamellar dissection of similar depth and size was performed on the donor cornea and the recipient diseased button was replaced by the donor button through the limbal pocket. The graft was then stabilized against the recipient bed using an air bubble and a reverse Sinsky hook to tuck the donor edges anterior to the recipient bed edges to prevent disc dislocation. The endothelial pump function of the newly transplanted endothelium allowed the donor disk to adhere to the recipient anterior cornea without sutures. The scleral wound was closed with 7 10-0 nylon sutures and the air bubble in the anterior chamber was partly removed. A triple procedure (DLEK, cataract surgery and posterior chamber implant) was performed in 5 cases (63%).



### *Endothelial-Descemet's membrane graft*

This technique has been developed by Marc Muraine.<sup>22</sup> The recipient Descemet's membrane was first stripped through a 3.2 mm limbal incision. The corneoscleral donor button was then placed, endothelium up, on an artificial anterior chamber (Moria SA, Antony, France) and an 8 mm trephine blade was used to superficially cut the cornea from its endothelial side. The cornea was everted and mounted, endothelium up, on the artificial anterior chamber. A lamellar dissection was carried out just below Descemet's membrane with a spatula to isolate the 8 mm-graft. This thin graft was rolled-up into the barrel of a cataract cartridge and inserted into the anterior chamber through the limbal incision, guided by a mild traction using a bent needle through a paracentesis on the opposite side. Once transferred into the anterior chamber, the graft was unfolded and stabilized against the recipient bed with air. At the end of surgery, a mixture of gaseous sulphur hexafluoride and air (20% - SF<sub>6</sub> / 80% air) was injected in the anterior chamber and the patient was asked to lie down facing up for 24 hours. Phacoemulsification with posterior chamber intraocular lens insertion was performed in 3 EDMG cases (33%).

### **Optical coherence tomography**

The Stratus OCT apparatus (Carl Zeiss Meditec Inc-Dublin, CA) was used for corneal imaging. Two 5 mm central corneal scans (vertical and horizontal) and four 5 mm peripheral radial scans were obtained at the level of the wound in the 3:00, 6:00, 9:00 and 12:00 o'clock positions. All images were acquired perpendicular to the surface. Wound irregularities were also photographed at the slit lamp. An examination lasted from 15 to 30 minutes.

### **OCT image calibration and analysis**

Since the Stratus OCT has been designed for retinal imaging, high precision corneal measurements necessitated recalibration. All corneal images were thus processed

with an image correction algorithm developed as follows. Objects of known shape were imaged on the Stratus OCT. The horizontal and vertical image correction factors were determined by comparing real versus imaged measurements. The refractive indices of each layer (air: 1.000, stroma: 1.376, epithelium: 1.401, aqueous humor: 1.335)<sup>456-459</sup> were taken into account in the image correction algorithm. Calibration surfaces of known radius (R) and asphericity (Q) in the range of standard normal corneas were used for the validation of the image correction algorithm and ultrasound pachymetry (SP3000, Tomey Corporation, AZ) was used as the gold standard for validating corneal thickness measurements on the corrected images. The corrected images had a size of 963 x 450 pixels and a resolution of 150 pixels per mm. ImageJ software (v 1.37, NIH) was used to study the corrected images. For each patient, the posterior wound gap contour, depth, and width and step height were averaged over the 4 radial measurements, while central pachymetry measurements were averaged over the vertical and horizontal central images.

### **Pachymetry and wound morphology parameters**

The following parameters were used to study the OCT images (Fig. 5.1 A-K):

(1) Central corneal thickness (CCT) ( $\mu\text{m}$ ) and donor and recipient thicknesses were measured. OCT and ultrasound pachymetry CCT measurements were compared.

(2) Posterior gap ( $\mu\text{m}$ ) was defined as a lateral space between the donor peripheral edge and the recipient bed. Gap contour (sum of donor height, recipient height and donor-recipient anterior gap width), gap depth (average of donor and recipient height), and gap width (average of donor-recipient anterior and posterior gap) were measured (Fig. 5.1 A and B).

(3) Posterior step ( $\mu\text{m}$ ) consisted in graft-recipient height mismatch, taken at wound level and represented the antero-posterior height differential between donor and recipient tissue (Fig. 1 C).

(4) Tissue compression area ( $\mu\text{m}^2$ ) and contour ( $\mu\text{m}$ ) were measured. Tissue compression was defined as a zone of increased light reflectivity adjacent to the wound

(donor and recipient sides) and usually accompanied by a change in color (warmer colors) compared to the surrounding tissues (Fig. 5.1 D and E).

(5) Graft detachment ( $\mu\text{m}$ ) was measured perpendicular to the anterior surface at the level of its greatest importance (Fig. 5.1 F and G).

(6) Rolled-in rim height ( $\mu\text{m}$ ). In some EDMG cases, an incomplete flattening of the thin donor disc edge was observed and the height of this rolled-in rim was measured (Fig. 5.1 H and I).

### **Refractive and keratometric astigmatism**

Two topography parameters provided by the Orbscan software were studied to evaluate the impact of the wound on the corneal shape: the simulated keratometric astigmatism (SimKAstig) in diopters calculated for the 3 mm central zone and the irregularity index Irreg[KD] calculated for the 5 mm diameter central zone.

### **Best corrected visual acuity (BCVA)**

The best corrected visual acuity (BCVA) was measured in LogMAR units with a 95% contrast ETDRS chart (ETDRS 2000, Precision Vision, IL).

### **Calendar**

All DLEK patients were followed according to the same pre- and postoperative schedule: OCT and US pachymetry were performed before and at 1, 6 and 12 months after surgery. BCVA was measured preoperatively and 3, 6 and 12 months postoperatively. Refractive and keratometric astigmatism were obtained prior to surgery and 6 and 12 months after surgery. In EDMG patients, OCT was performed only once after surgery, in two cases within six months after surgery (at 1 and 4 months) and in seven cases between 6 and 12 months (at 6 (n = 6) or 8 months (n = 1)). BCVA and refraction data were available for most of the pre and postoperative visits.

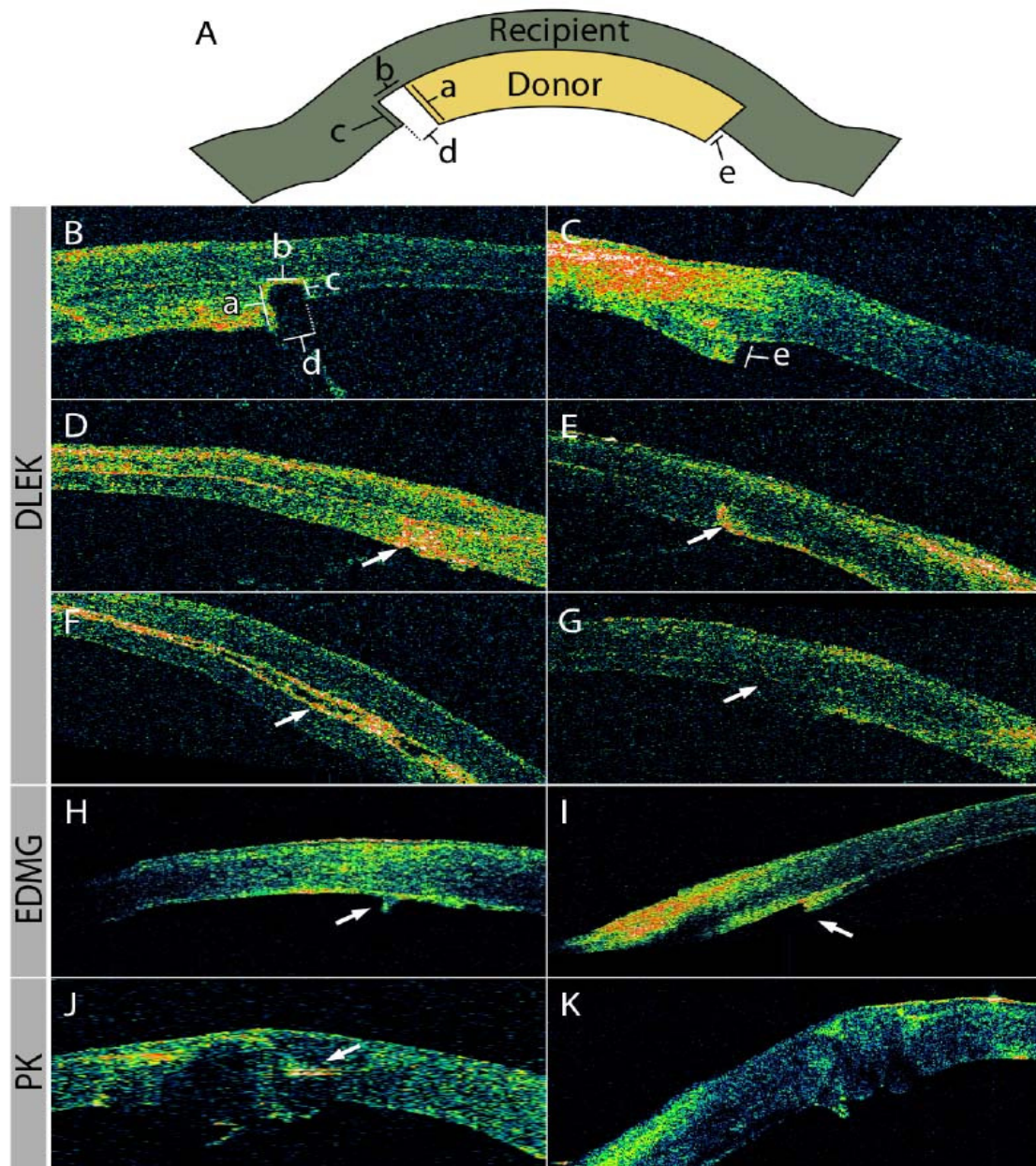


Figure 5.1 . OCT wound anatomy after deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK), endothelial Descemet's membrane graft (EDMG) and penetrating keratoplasty (PK). A, B and C illustrate wound measurements: a) Donor height at gap level; b) Donor-recipient anterior gap

width; c) Recipient height at gap level; d) Donor-recipient posterior gap width; (e) step height. These measurements were used to calculate the gap and step parameters: gap depth =  $(a + c) / 2$ ; gap contour =  $(a + b + c)$ ; gap width =  $(b + d) / 2$ ; and step = e. D and E. Tissue compression was documented in one DLEK case. The area of compression regressed from  $951 \mu\text{m}^2$  at 1 month (D) to  $160 \mu\text{m}^2$  at 12 months (E), while the contour of the compressed tissues decreased with time from  $200 \mu\text{m}$  to  $50 \mu\text{m}$ . F and G. A localized graft detachment was present in one case immediately after DLEK (F) and progressively resolved during the first postoperative month (here shown at 12 months) (G). H. and I. EDMG donor disc rolling-in (H) and thickening (I). J. and K. OCT anatomy of a typical PK wound 12 months after surgery, all sutures remaining in (J) and 18 months after surgery without suture (K). Both anterior and posterior surfaces are distorted, with gaps and steps.

### **Statistical analysis**

Statistical data analysis was performed with SPSS version 16.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Mean and standard error of the mean (SEM) are reported. Analyses included nonparametric comparison of pre and post-operative values using Friedman's test ( $\chi^2$ ) (to compare three or more observations in the same subject) and Wilcoxon signed-rank test (Z) (to assess median paired difference between two groups). Spearman's Rho correlation was used for OCT and US pachymetry comparison. P values less than 0.05 were considered significant. No statistical analyses could be performed for the EDMG group because of the insufficient amount of data in the <6 months (n = 2) vs. 6 to 12 months (n=7) follow-up groups.

## **RESULTS**

### **DLEK and EDMG wound anatomy**

#### *Total central corneal thickness*

OCT and US CCT values were highly correlated, whether the measurements were taken before (Rho = 0.762) or after surgery (1 month: Rho = 0.881; 6 months: Rho =

0.916; 12 months:  $Rho = 0.976$ ). No significant difference between OCT and US CCT values were found at any time period (Table 5.2).

Patient ID	Eye	Time after surgery							
		Preop		1 Month		6 Months		12 Months	
		OCT	US	OCT	US	OCT	US	OCT	US
1	OS	783	762	480	366	533	535	500	517
2	OD	733	769	533	560	567	530	521	518
3	OS	975	1000	500	502	450	461	483	512
4	OD	700	700	550	575	567	525	550	590
5	OD	901	959	433	438	450	444	430	454
6	OS	825	848	507	425	593	550	452	407
7	OD	800	756	650	693	630	652	651	669
8	OD	717	777	521	522	617	556	632	596
<b>Average</b>		804	821	522	510	551	532	527	533
<b>SEM</b>		34	38	22	36	24	22	28	30

\* No significant difference was found between OCT and US CCT using Wilcoxon test.

Table 5.3 . OCT vs US pachymetry in DLEK eyes.

Central corneal thickness (CCT) values measured by OCT before and at 1, 6, and 12 months after surgery are listed in Table 1 for the 8 DLEK patients. High preoperative CCT values (mean  $\pm$  SEM:  $804 \pm 34 \mu\text{m}$ ) decreased to normal shortly after surgery (1 month:  $522 \pm 22 \mu\text{m}$ ; 6 months:  $551 \pm 25 \mu\text{m}$  and 12 months:  $527 \pm 28 \mu\text{m}$ ). This decrease was significant from the first postoperative month ( $Z = -2.524a$ ,  $p = 0.012$ ) and remained stable afterwards ( $\chi^2(2) = 1.742$ ,  $p = 0.419$ ).

In one case (Patient ID #5), the cornea was quite thin after surgery ( $433 \mu\text{m}$ ;  $450 \mu\text{m}$  and  $430 \mu\text{m}$  at 1, 6, and 12 months), with donor / recipient thicknesses of 115/318, 117/333, and 116/314, respectively). In another case (#7), the cornea remained thicker than normal, although very clear ( $650 \mu\text{m}$ ,  $630 \mu\text{m}$  and  $650 \mu\text{m}$  at 1, 6 and at 12 months, with donor / recipient thicknesses of 183/467  $\mu\text{m}$ , 163/467  $\mu\text{m}$ , and 187/464  $\mu\text{m}$ , respectively).

After EDMG, the mean corneal thickness was  $515 \pm 1.4 \mu\text{m}$  in the <6 months group and  $551 \pm 22 \mu\text{m}$  in the 6 to 12 months group.

#### *Donor and recipient central thicknesses*

After DLEK, donor and recipient central thicknesses remained stable in all 8 cases, with a mean donor to total thickness ratio of 0.33, 0.32 and 0.33 at 1, 6 and 12 months, respectively (Fig. 5.2). After EDMG, the interface between the very thin donor and the recipient was visualized in only two cases (donor / recipient:  $80 / 433 \mu\text{m}$  and  $106 / 500 \mu\text{m}$ ).

#### *Posterior wound gap and step*

A posterior gap between donor and recipient edges was observed by OCT in 4 DLEK cases (50%), while slit lamp allowed detection in only 3 cases. In 3 cases (#1(OS), #4(OD) and #7(OD)) gaps were found at 9:00 o'clock, whereas in one patient (#8) it was maximum at 6:00 o'clock. This space resulted from a recipient bed larger than the donor disc, with no donor-recipient overlap on the opposite side. No stromal or epithelial edema was seen at the level of these gaps.

In these 4 cases, the average gap contour (Fig 5.1A, B) gradually decreased from  $401 \pm 107 \mu\text{m}$  at 1 month to  $295 \pm 74 \mu\text{m}$  and  $242 \pm 67 \mu\text{m}$  at 6 and 12 months. Gap depth also decreased from  $158 \pm 60 \mu\text{m}$  at 1 month to  $119 \pm 45 \mu\text{m}$  and  $101 \pm 45 \mu\text{m}$  at 6 and 12 months, as well as gap width, from  $126 \pm 33 \mu\text{m}$  to  $96 \pm 28 \mu\text{m}$  and  $87 \pm 29 \mu\text{m}$ . Overall changes with time were significant for gap contour ( $\chi^2 (2) = 17.543$ ,  $p < 0.001$ ), depth ( $\chi^2 (2) = 14.889$ ,  $p = 0.001$ ), and width ( $\chi^2 (2) = 14.889$ ,  $p = 0.001$ ). Paired comparisons confirmed that these progressive changes were more marked between months 1 and 6 (Wilcoxon test;  $p < 0.05$ ). Figure 5.3 illustrates the evolution of mean gap parameter values in the 8 DLEK eyes.

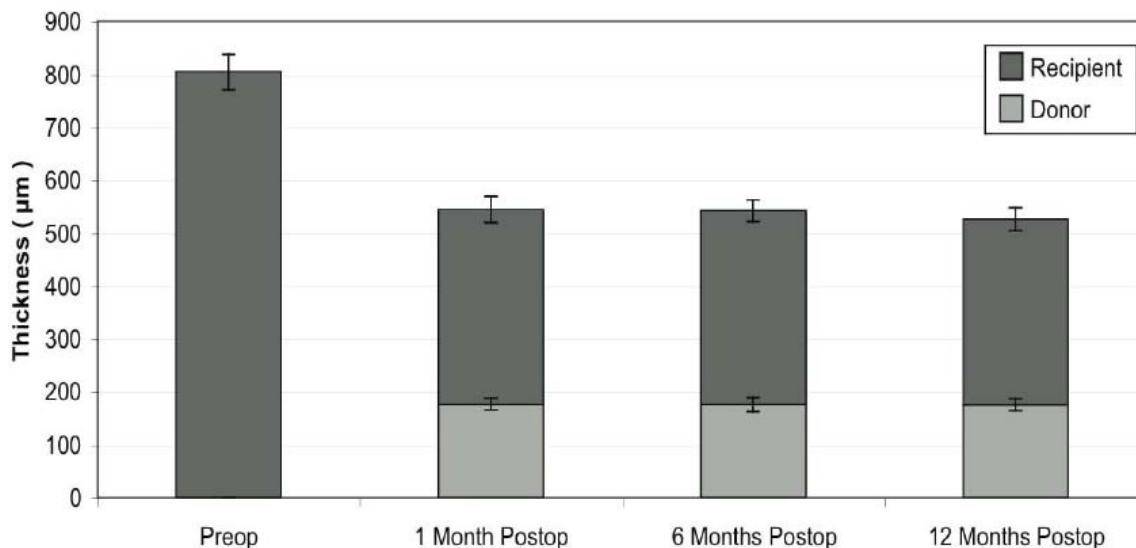


Figure 5.2 . OCT donor, recipient and total central thicknesses before and at 1, 6 and 12 months after DLEK (n = 8 eyes). Mean values are represented with SEM error bars.

A step was detected in all DLEK cases. It involved 2 (cases #1, #2 and #3), 3 (#4, #6 and #7), or 4 quadrants (cases #5 and #8) and was usually observed in the nasal and inferior quadrants. They were either found alone (cases #2, #3, #5 and #6) or combined with a posterior gap (cases #1, #4, #7 and #8). The recipient edge was always thicker than the donor edge (Fig. 5.1C). Step height decreased with time ( $\chi^2 (2) = 16.000, p < 0.001$ ) ( $242 \pm 41\mu\text{m}$ ,  $151 \pm 29 \mu\text{m}$ , and  $108 \pm 24 \mu\text{m}$  at 1, 6 and 12 months) (Fig. 5.3) and this progressive decrease was significant at each visit (Wilcoxon test;  $p < 0.05$ ).

In EDMG cases, a variant of a step was observed, consisting in a thickening or rolling-in of the thin donor disc edge. This was seen in 3 cases (1 eye < 6 months and 2 eyes between 6 and 12 months) (Fig. 5.1D and E) and the thickness of these edges ranged from  $94 \mu\text{m}$  to  $220 \mu\text{m}$  (mean:  $149 \pm 37 \mu\text{m}$ ).



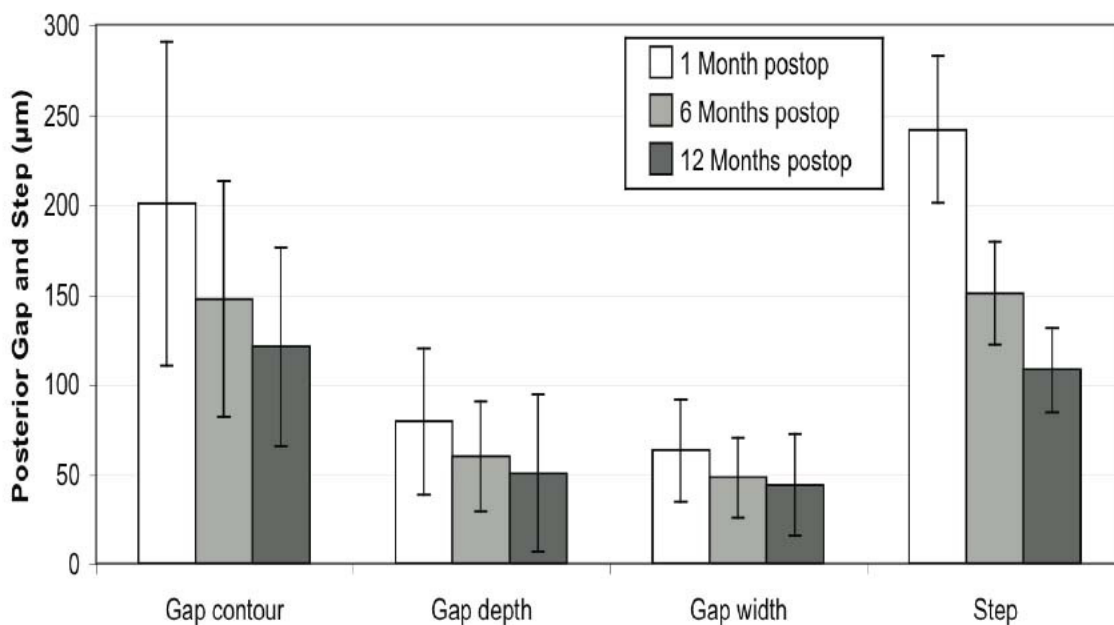


Figure 5.3 . OCT posterior gap and step at 1, 6 and 12 months after DLEK (n = 8 eyes). Mean values are represented with SEM error bars.

#### *Micro-graft detachment and interface opacification*

One case (case #1) of temporal micro-graft detachment was observed immediately after DLEK, without dislocation of the donor disc in the anterior chamber. The greatest perpendicular distance between the detached graft and the recipient bed was 166 µm. This discrete detachment responded minimally to the injection of air in the anterior chamber, which was performed on three occasions (24 h, 48 h, and 72 h after surgery) and resolved slowly on a 3 month period. A dense haze also appeared at the donor-recipient interface, which took 12 months to completely clear. Discrepancy was observed between US and OCT corneal thickness measurements at the detachment level, with values of 333 µm vs. 587µm at 1 week, respectively. After reattachment, correspondence was restored (US: 535 µm and OCT: 533 µm at 6 months) (Fig. 5.1 F and G). No graft detachment was seen after EDMG.

### *Tissue compression*

One case of tissue compression was observed after DLEK, involving a mean cross-sectional area of 951  $\mu\text{m}^2$  at 1 month and 160  $\mu\text{m}^2$  at 12 months. Mean contour also decreased from 200  $\mu\text{m}$  at 1 month to 50  $\mu\text{m}$  at 12 months (Fig. 5.1 D and E). Tissue compression was caused by mild donor disc oversize rather than malpositioning of the graft, with no gap on the opposite side.

No tissue compression was observed after EDMG. An increase in reflectivity of the graft edge was observed, which was rather felt to correspond to tissue retraction due to wound healing and scarring.

### *BCVA*

Mean BCVA in DLEK cases were  $1.28 \pm 0.31$  LogMAR units preoperatively and  $0.54 \pm 0.11$ ,  $0.47 \pm 0.04$ , and  $0.34 \pm 0.05$  LogMAR units at 3, 6, and 12 months ( $\chi^2(3) = 11.250$ ,  $p = 0.010$ ) (Fig. 5.4). The progressive postoperative improvement became significant at 6 months (Wilcoxon test,  $p = 0.036$ ). In the case of graft micro-detachment (#1), VA remained low until the graft reattached and the interface haze faded off ( $1.4$ ;  $1.2$ ;  $0.62$ , and  $0.36$  LogMAR units at 1, 3, 6, and 12 months).

Before EDMG, the mean BCVA was  $0.79 \pm 0.10$  LogMAR units. After surgery, it was  $0.25 \pm 0.04$  LogMAR units in the < 6 months group and to  $0.24 \pm 0.05$  in the 6 to 12 months group (Fig.5. 4). In 2 cases, the BCVA decreased after surgery due to progressive opacification of the lens (#2) or epimacular membrane formation (#7).

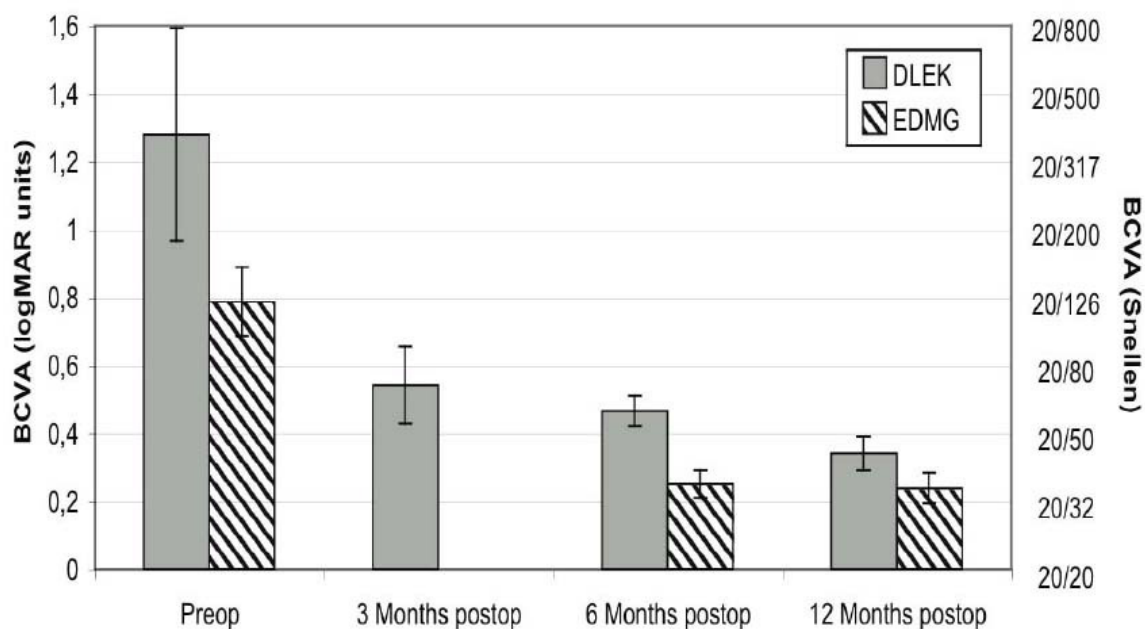


Figure 5.4: Best corrected visual acuity (BCVA) for DLEK and EDMG cases. All DLEK measurements were taken before and at 3, 6, and 12 months after surgery (n = 8). For EDMG, measurements were taken before surgery, within 6 months, and between 6 to 12 months after surgery (n = 9).

#### *Refractive and keratometric astigmatism*

In DLEK patients, mean astigmatism values were  $0.97 \pm 0.30$  D preop, and  $2.91 \pm 0.72$  D,  $2.66 \pm 0.44$  D and  $2.41 \pm 0.32$  D at 3, 6, and 12 months. This significant increase at 3 months ( $Z = -2.524a$ ,  $p = 0.012$ ) was followed by a mild, progressive and non significant decrease afterwards (Wilcoxon test,  $p > 0.05$ ) (Fig. 5). Corneal topography data corroborated manifest refraction. An increase in keratometric astigmatism was found early after surgery (SIMKAstig preop vs 6 months:  $Z = -2.117a$ ,  $p = 0.034$ ), followed by a non significant progressive decrease (Fig. 5). No significant change in surface irregularity was observed. In EDMG patients, the mean refractive astigmatism was  $1.13 \pm 0.26$  D in the < 6 months and  $1.06 \pm 0.23$  D in the 6 to 12 months group) (Fig.5.5).

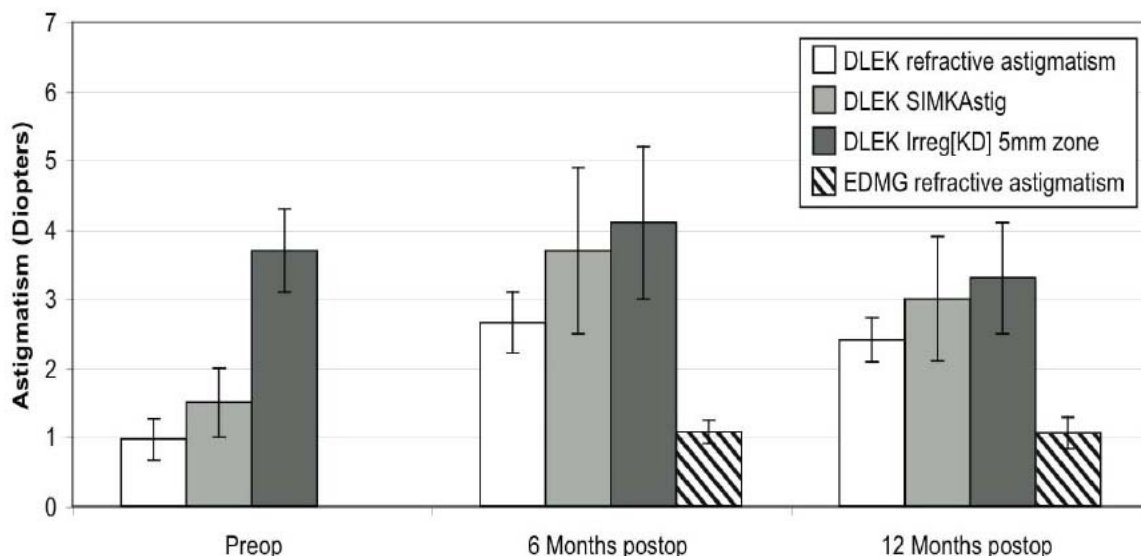


Figure 5.5: Refractive and keratometric astigmatism in DLEK and EDMG eyes. Two topography parameters provided by the Orbscan software were studied: SimKAstig represented the simulated keratometric astigmatism calculated for the 3 mm central zone, and Irreg[KD] the irregularity index for the 5 mm central zone. All DLEK measurements were taken before and at 3, 6, and 12 months after surgery (n = 8). For EDMG, the refractive astigmatism was assessed before surgery, within 6 months, and between 6 to 12 months after surgery (n = 9).

## DISCUSSION

### OCT for corneal imaging

Descriptive analysis of the human cornea by OCT was first performed in 1994 by Izzat et al.<sup>415</sup> It has since been used to study the structure of normal and pathological corneal and anterior segment structures.<sup>26</sup> The OCT corneal clinical applications are mainly focused on laser in situ keratomileusis (LASIK), to assess flap and residual stromal thickness,<sup>422</sup> interface epithelial ingrowth and flap displacement.<sup>421</sup> OCT is also useful to assess intrastromal corneal ring segment (ICRS) depth and identify implants at greater risk for extrusion.<sup>424</sup>

OCT was used to measure total and residual stromal thickness after deep anterior lamellar keratoplasty (DALK)<sup>431</sup> and for early detection of retained Descemet's membrane after Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK)<sup>460</sup> and penetrating keratoplasty.<sup>432</sup> It has also been used to evaluate changes in the posterior corneal curvature after posterior lamellar keratoplasty, which may account for induced hyperopia.<sup>461</sup>

OCT is a useful and safe non contact device for high quality imaging of the cornea for various types of corneal surgeries. To the best of our knowledge no study has been reported on the comparative anatomy of posterior lamellar corneal transplantation wound using the Stratus OCT.

In this work, we used the Stratus OCT (Version 3) to study the DLEK and EDMG corneal wounds. While this non contact device was originally designed and validated for retinal and optic nervehead imaging,<sup>462</sup> it has also proved to be very useful for anterior segment imaging.<sup>428, 443, 444, 463</sup> For precise numerical calculations, however, image recalibration is recommended (software available on request). While a new version of OCT has been specifically designed for anterior segment imaging, the Stratus OCT is already available in numerous ophthalmology clinics, and at no additional cost.

### **OCT corneal thickness**

OCT CCT measurements repeatability and inter-operator reproducibility have been demonstrated elsewhere.<sup>464</sup> In this study, OCT confirmed the magnitude of postoperative corneal thinning. One thin and one thick post-DLEK clear corneas were seen with similar good visual acuity results. This is in agreement with Marcon et al. who found no relevant correlation between visual acuity and corneal thickness in 155 consecutive eyes 6 months after DLEK ( $p = 0.312$ ).<sup>465</sup>

EDMG cases showed less variability than DLEK in postoperative CCT values, which is not surprising considering the very thin and uniform layers of tissue removed and replaced. OCT showed that the donor to recipient ratio remained constant, both corneal layers behaving as one unit which swells or dehydrates proportionally. It also confirmed the preservation of the anterior cornea integrity.

### **OCT vs. US pachymetry**

In this study, OCT and US pachymetries were highly correlated and the mean difference between the two were non significant. Bechmann et al. also measured CCT using an OCT device originally designed retinal thickness measurements (OCT model 2000, Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Dublin, CA) and an US pachymeter (Pachette 500; DGH technology Inc, Exton, PA)<sup>466</sup> and found a significant correlation between the two methods in normal (standardized regression coefficient beta = 0.988,  $p < 0.001$ ) and edematous corneas ( $r$  value not given;  $p < 0.001$ ). This was confirmed by Wong et al. ( $r = 0.945$ ,  $p < 0.001$ ),<sup>467</sup> Fishman et al.<sup>463</sup> ( $r = 0.981$ ,  $p < 0.0001$ ) and Leung et al.<sup>468</sup> ( $r = 0.934$ ;  $p < 0.0001$ ).

### **Gap, step and tissue compression**

In the present study, the magnitude of wound distortion was found to be proportional to the incision depth. It was less after EDMG than after DLEK, and in both cases, wound distortion was less than typically reported after a penetrating keratoplasty (Fig. 5.1 J-K). In both types of posterior lamellar corneal transplantation, the anterior surface of the cornea was left intact. Our study demonstrated suboptimal posterior apposition of the posterior lamellar graft to the recipient bed on the microscopic scale. With wound healing and tissue remodeling, however, a corneal profile closer to that of a normal healthy cornea was gradually restored.

In the EDMG cases, no gaps or steps were observed, indicating a better preservation of the corneal anatomy compared to DLEK. The relative absence of stromal support allowed the thin EDMG donor edge to roll on itself, a tendency well documented in traumatic Descemet's tears.<sup>469</sup>

### **Graft detachment**

Graft detachment and dislocation, an unknown complication with PK, now constitute the most frequent complication encountered after posterior lamellar transplantation, with reported rates of 0.4% to 13.6 % after DLEK<sup>332-335</sup> and 10% to 25% % after DSAEK.<sup>328, 335, 470</sup> The graft poor adhesion has been attributed to the absence of sutures, the presence of viscoelastic or fluid in the donor-recipient interface, as well as slow recovery of the donor's endothelial pump function.<sup>241, 334</sup>

DSEK/DSAEK higher dislocation rate is attributed to the smoothness of the post-Descemet stripping recipient bed surface.<sup>335</sup> A case of microscopic graft detachment was observed in one DLEK patient. Although no cases of EDMG graft detachment were documented in this small series, the same group has described a case of EDMG detachment 5 days after surgery.<sup>336</sup>

OCT is very useful for the diagnosis and follow-up of microscopic detachments. It allows full thickness pachymetry measurements, contrary to the US pachymeter, which confuses the interface liquid with the aqueous humor and consequently gives only the recipient thickness.

### **BCVA and astigmatism**

Visual recovery after DLEK and EDMG was rapid. Post-DLEK BCVAs were similar to those reported in the literature. Terry and Ousley reported an average BCVA of  $0.91 \pm 0.48$  LogMAR (about 20/162) preoperatively,  $0.50 \pm 0.21$  LogMAR (about 20/63) at 3 months,  $0.45 \pm 0.25$  LogMAR (20/56) at 6 months, and  $0.41 \pm 0.23$  12 months after a

large incision DLEK in 30 patients.<sup>18</sup> Visual recovery after DLEK or EDMG was considerably faster than typically reported for PK.<sup>471</sup>

The refractive astigmatism reported herein also agreed with that reported in the literature after large incision DLEK (2.28 D  $\pm$  1.03 at 6 months and 2.31 D  $\pm$  0.38 at 12 months).<sup>4</sup> Lower values of astigmatism were observed after EDMG than after DLEK, which was attributed to the much smaller incision size (9 mm sutured limbal incision in DLEK vs. no stitch 3.2 mm incision in EDMG). These values were much lower than typically reported after PK (between 4 and 6 D with high standard deviation).<sup>472, 473</sup> Keratometric astigmatism was also similar to that reported by Ousley and Terry after large incision DLEK (mean 2.3 D  $\pm$  1.1 at 12 months, n = 20).<sup>5</sup>

Posterior lamellar corneal transplantation is in continuous evolution and in spite of the anatomical imperfections described in this study, these techniques pioneered by Guerrit R.J. Melles<sup>15</sup> and Mark Terry<sup>321</sup> have revolutionized corneal transplantation history. Even with small numbers, documenting transitional surgical techniques is important for a better understanding of their impact on the anatomy and biomechanics of the cornea. The presence of gaps, steps and tissue compression demonstrates the physical limitations of blades and knives manual dissection, for both donor and recipient.

With the high precision of its ultrashort pulses, the femtosecond laser is expected to allow greater precision and repeatability in the cut, better congruence between the donor and the recipient bed, and greater graft stability and optical results.

OCT was shown to be a very useful tool for the assessment of microscopic corneal wounds defects. The newer versions of OCT (AC-OCT) developed for anterior segment imaging<sup>474</sup> as well as spectral domain OCT (SD-OCT)<sup>475</sup> hold even greater promise for corneal wounds anatomy imaging.



## ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank Miguel Chagnon, Marie-Eve Choronzey, Ellen Freeman, Alvine Kamdeu Fansi, Jean-François Laliberté, and Solmaz Moghadaszadeh, for their technical assistance.

## **5.2 Addendum: Résultats complémentaires concernant la plaie de DLEK 24 mois après la chirurgie**

Dans cette section on décrira les résultats obtenus à partir de l'étude des paramètres des plaies DLEK 24 mois après la chirurgie. Cette information est complémentaire à celle déjà présentée dans la section 5.1 et constitue un élément important pour mieux comprendre la morphologie des plaies de cornée et leur évolution après cette technique de GLP.

### **Résultats de l'étude de l'anatomie des plaies DLEK**

#### ***Épaisseur totale centrale de la cornée (CCT)***

L'épaisseur cornéenne postopératoire moyenne mesurée avec l'OCT a été de  $532 \pm 26 \mu\text{m}$  à 24 mois. Dans la figure 5.6, on observe que les valeurs préopératoires de CCT étaient élevées, mais qu'elles sont diminuées après la chirurgie ( $\chi^2(4) = 17,333$ ;  $p = 0,002$ ). Cette diminution a été significative depuis le premier mois du postopératoire ( $Z = -2.524a$ ,  $p = 0.012$ ) et est restée stable après (Test de Friedman,  $p > 0,05$ ).

#### ***Épaisseur donneur-receveur***

L'épaisseur centrale du donneur et du receveur dans les 8 cas DLEK étaient respectivement de  $168 \pm 9 \mu\text{m}$  et  $364 \pm 21 \mu\text{m}$  à 2 ans du postopératoire. Elles sont demeurées stables deux ans après la chirurgie, avec un ratio entre l'épaisseur du donneur et l'épaisseur centrale totale de la cornée de 0,32 (Fig. 5.7).

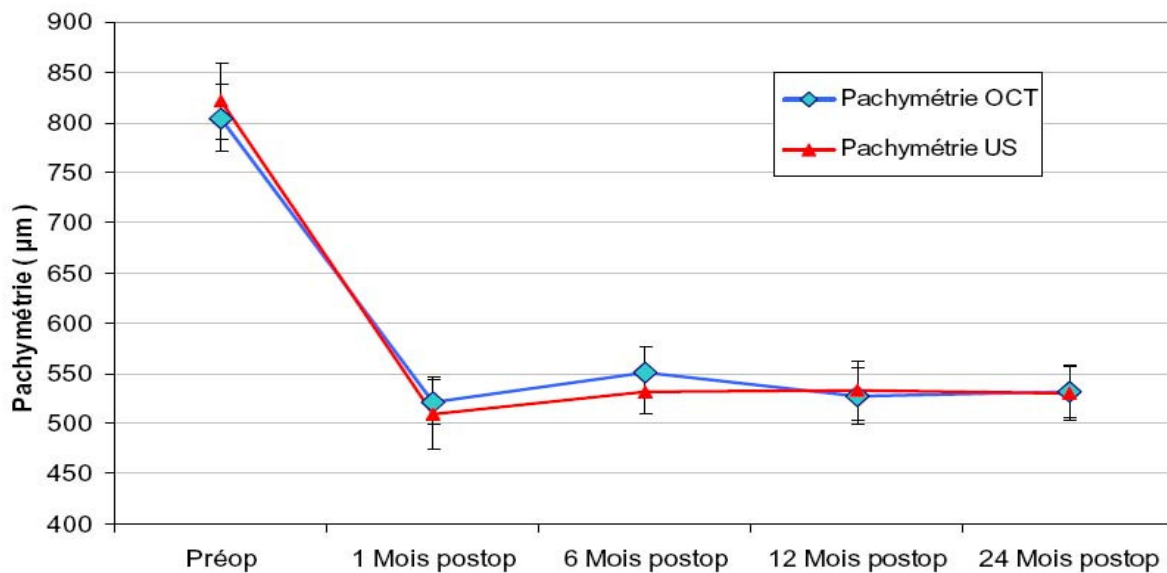


Figure 5.6: Pachymétrie totale centrale OCT vs OCT avant et 1, 6 ,12 et 24 mois après DLEK (n = 8). Des valeurs moyennes avec des barres d'erreur SEM sont rapportées.

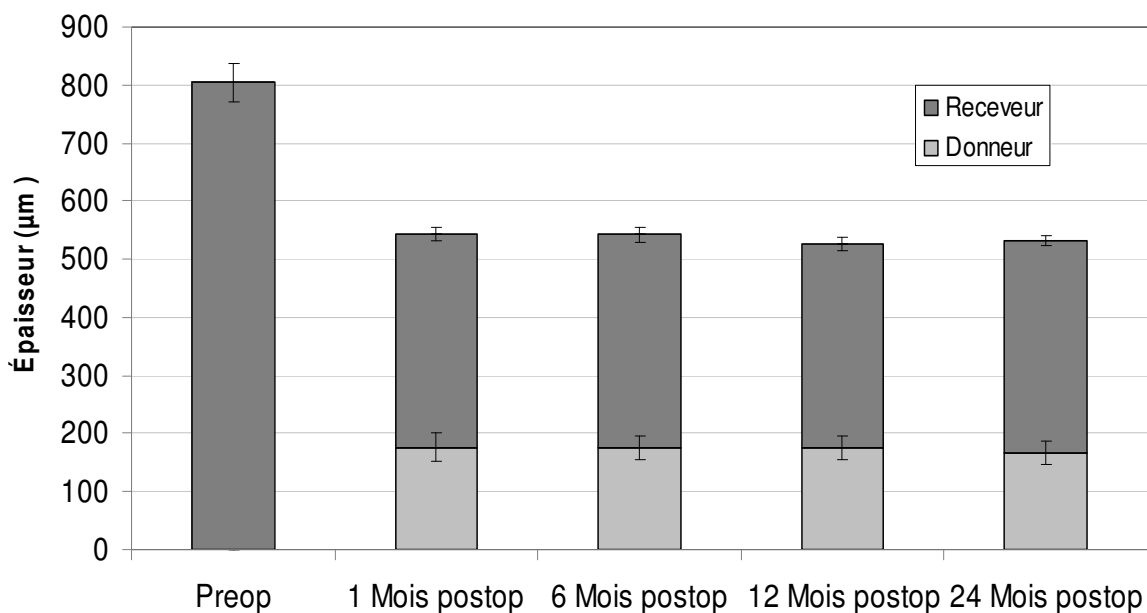


Figure 5.7: Pachymétrie OCT donneur -receveur centrale 1, 6 ,12 et 24 mois après DLEK (n = 8). Des valeurs moyennes avec des barres d'erreur SEM sont rapportées.

### ***Corrélation des valeurs de pachymétrie OCT vs US***

Tout comme ce qu'on avait trouvé à 1, 6 et 12 mois après la chirurgie, des valeurs postopératoires de pachymétrie OCT et US à 24 mois ont été fortement corrélées ( $Rho = 0,989$ ;  $p < 0,001$ ). En plus, on n'a pas trouvé de différences significatives en comparant les valeurs de pachymétrie OCT avec celles obtenues avec le pachymètre à ultrason. ( $p > 0,05$ ).

### ***Gap postérieur et step***

Comme décrit dans la section 5.1, un espace postérieur entre les rebords du greffon et ceux du receveur (GAP) a été observé dans les mêmes quatre cas (4 sur 8, 50 %) décrits dans nos résultats 12 mois après la chirurgie DLEK, où on avait observé une diminution de tous les paramètres GAP. Les espaces étaient localisés à 9:00 heures dans 3 cas (#1(OS), #4(OD) et #7(OD)) et à 6:00 heures dans un autre cas (#8) (Fig.5.8).

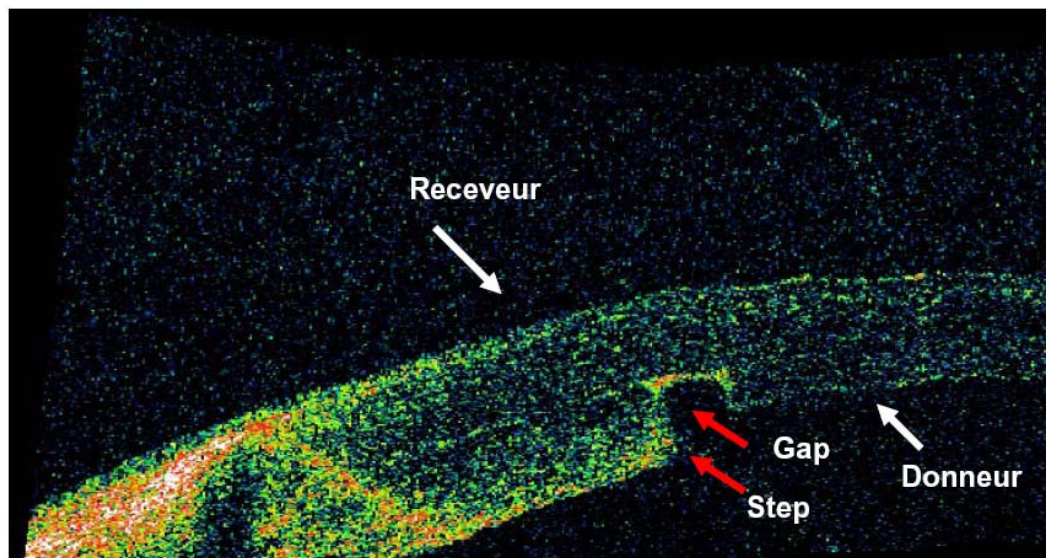


Figure 5.8: L'image OCT montre la présence de gap et de step 24 mois après la chirurgie.

À 24 mois postopératoire, les valeurs moyennes de contour, de profondeur et de largeur étaient de  $243 \pm 68 \mu\text{m}$ ,  $100 \pm 44 \mu\text{m}$  et  $86 \pm 29 \mu\text{m}$  respectivement. La figure 5.9 montre qu'il y a eu une diminution graduelle des paramètres contour ( $\chi^2 (3) = 23,899$ ,  $p < 0,001$ ), profondeur ( $\chi^2 (3) = 15,886$ ,  $p = 0,001$ ) et largeur ( $\chi^2 (3) = 19,100$ ,  $p = 0,001$ ) entre 1 et 24 mois après la chirurgie. Une comparaison deux par deux a confirmé que cette diminution était marquée entre 1 et 6 mois (Test de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ), alors qu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre 12 et 24 mois après la chirurgie (Test de Wilcoxon,  $p > 0,05$ ). Aucun signe d'œdème du stroma ou de l'épithélium n'a été observé au-dessus du gap.

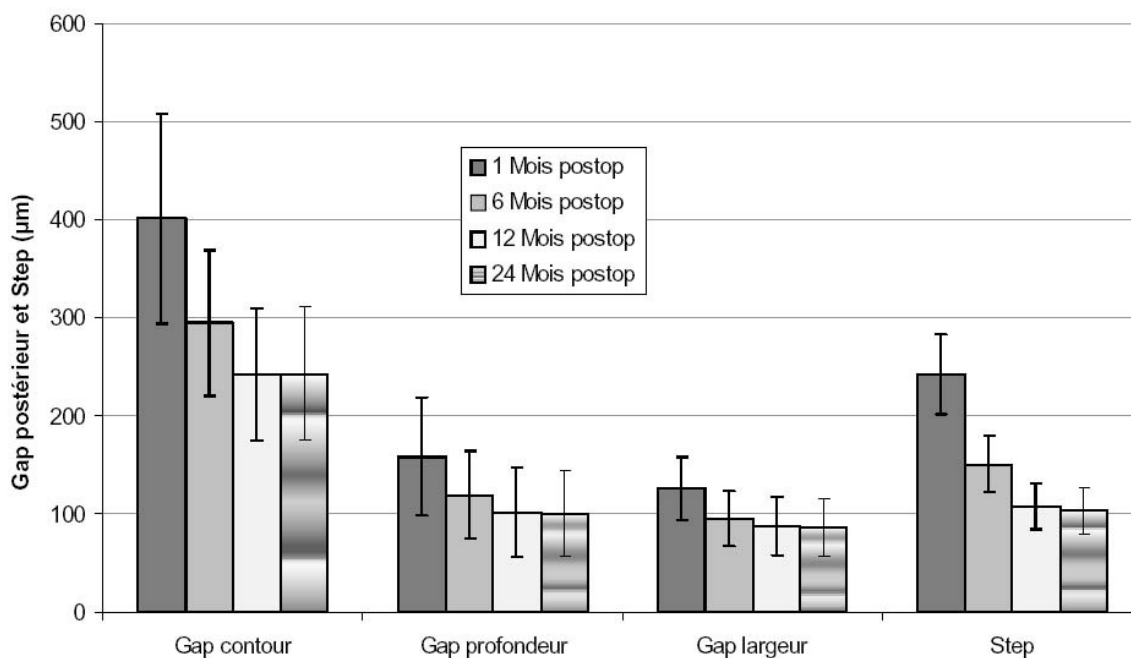


Figure 5.9: Gap postérieur et step 1, 6, 12 et 24 mois après DLEK. Des valeurs moyennes avec barres d'erreur SEM des cas avec gap ( $n=4$ ) et step ( $n=8$ ) ont été rapportées.

Un step postérieur (moyenne  $103 \pm 24 \mu\text{m}$  à deux ans) a été repéré dans 100 % des cas de DLEK, affectant de 2 (cas #1, #2 et #3), 3 (cas #4, #6 et #7) à 4 quadrants (cas #5 et #8) et fréquemment localisé dans les secteurs nasal et inférieur (Fig.5.10). Dans tous les cas, le rebord du receveur était plus épais que celui du donneur. Aussi, dans

100% des cas, la hauteur du step a diminué significativement dans le temps ( $\chi^2 (3) = 22,950, p < 0,001$ ). Cette diminution a aussi été significative, en comparant les différents intervalles de temps entre eux, deux par deux (Test de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ) (Fig.5.9).

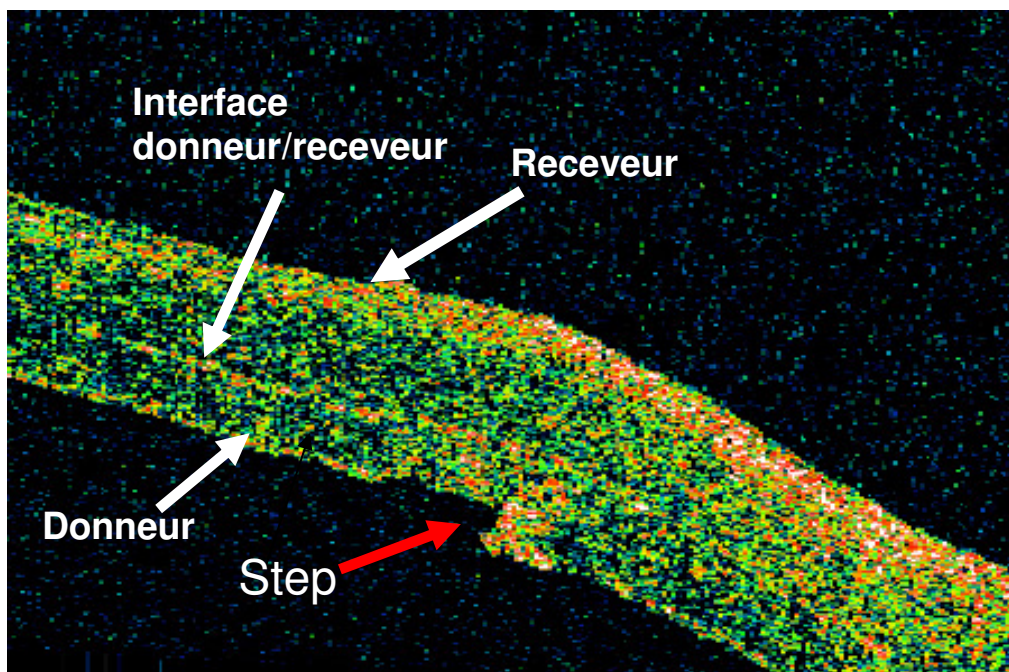


Figure 5.10: L'image OCT montre la présence step postérieure 24 mois après la chirurgie.

### ***Décollement du greffon et opacification de l'interface***

Un seul cas (cas #1) de décollement du greffon donneur sans dislocation dans la chambre antérieure avait été observé en postopératoire immédiat. Celui-ci était complètement résolu 3 mois après la chirurgie, alors que l'opacification de l'interface donneur-receveur (*haze*), apparue un mois après la chirurgie, n'était complètement résorbée qu'à 12 mois. Vingt-quatre mois après la chirurgie, on a observé toujours une apposition correcte entre le donneur et le receveur, sans présence de *haze*.



### *Compression tissulaire*

Un cas de compression tissulaire (cas # 4) avait été observé après DLEK. Cette compression est complètement disparue 24 mois après la chirurgie (Fig.5.11. A et B).

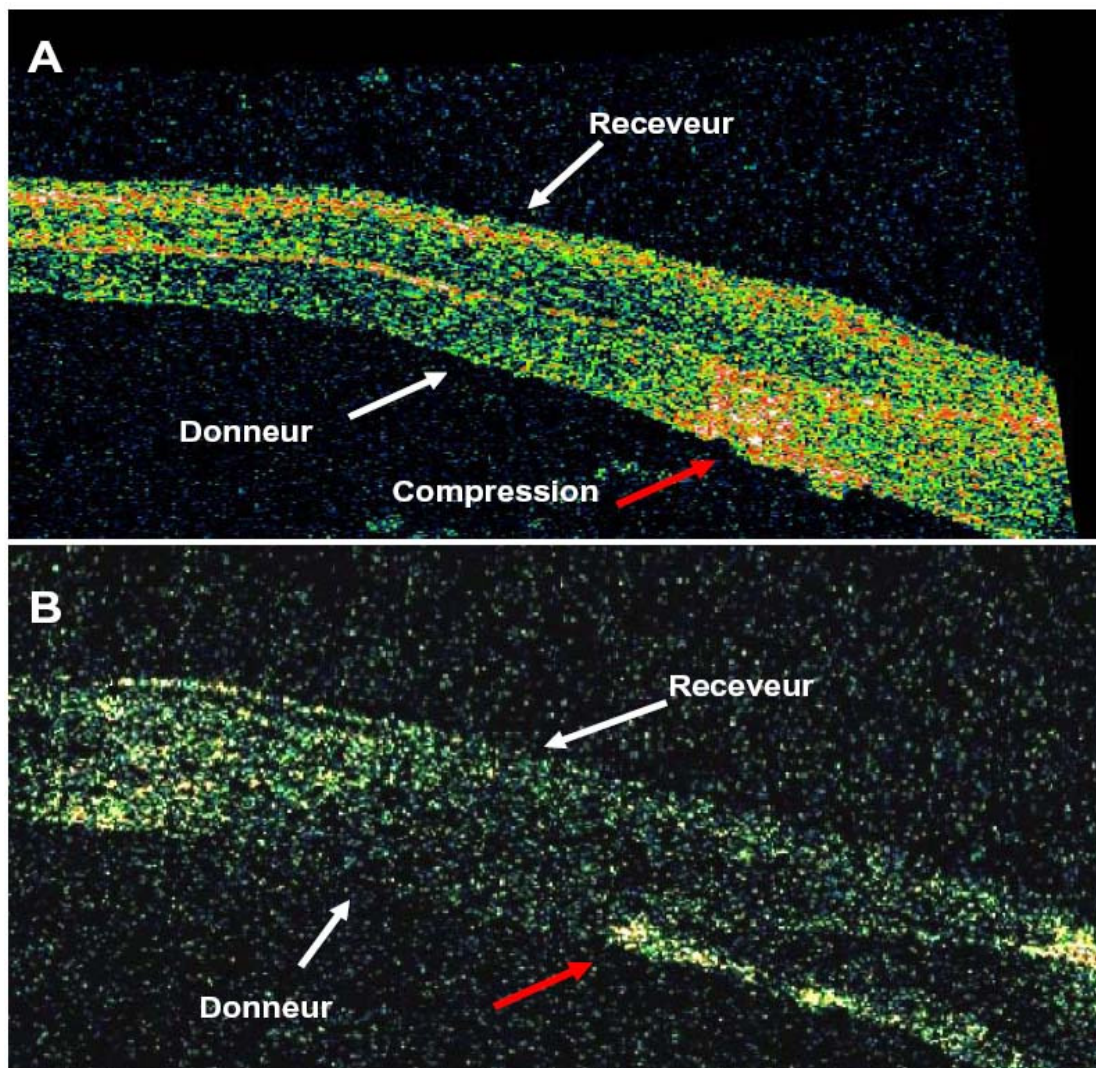


Figure 5.11: Compression tissulaire: A montre la présence de compression tissulaire dans un cas DLEK à 1 mois du postopératoire. Cette compression avait complètement disparu (B) 24 mois après la chirurgie.

## Résultats fonctionnels

### *Meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA)*

Les valeurs moyennes de BCVA étaient de  $1,28 \pm 0,31$  unités LogMAR avant la chirurgie, avec une amélioration significative de l'acuité visuelle à  $0,54 \pm 0,11$ ,  $0,47 \pm 0,04$ ,  $0,34 \pm 0,05$  et  $0,25 \pm 0,06$  unités LogMAR 3, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie ( $\chi^2(4) = 19,139$ ,  $p = 0,001$ ). Cette amélioration avait commencé à être significative 6 mois après la chirurgie ( $Z = -2,100a$ ,  $p = 0,03$ ) puis s'est stabilisée entre 12 et 24 mois ( $Z = -1,590a$ ,  $p = 0,112$ ) (Fig.5.12).

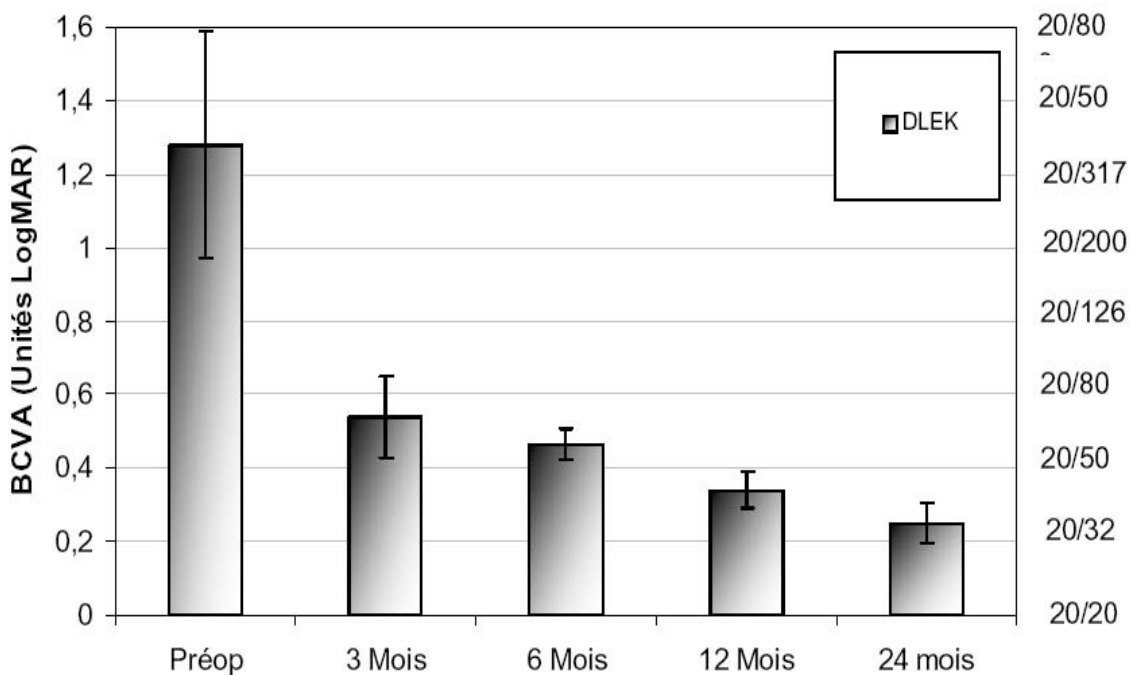


Figure 5.12: Meilleure acuité visuelle corrigée avant et 3, 6, 12 et 24 mois après DLEK. Des valeurs moyennes avec barres d'erreur SEM ( $n = 8$ ) ont été rapportées.



### *Astigmatisme réfractif et kératométrie topographique*

Vingt-quatre mois après la chirurgie, l'astigmatisme réfractif était de  $1,75 \pm 0,28$  D. En observant l'évolution de ce paramètre, on a constaté une diminution lente, progressive et non significative après le sixième mois du postopératoire ( $\chi^2(3) = 5,014$ ;  $p = 0,171$ ).

Tel que mentionné dans la section 5.1, une augmentation significative de l'astigmatisme a été observée 3 mois après la chirurgie (Préop:  $0,97 \pm 0,30$  D; 3 mois:  $2,91 \pm 0,72$  D;  $Z = -2,524a$ ;  $p = 0,012$ ). L'astigmatisme moyen 2 ans après la chirurgie demeurait supérieur à la valeur préopératoire ( $Z = -1,973$ ;  $p = 0,05$ ) (Figure. 5.13).

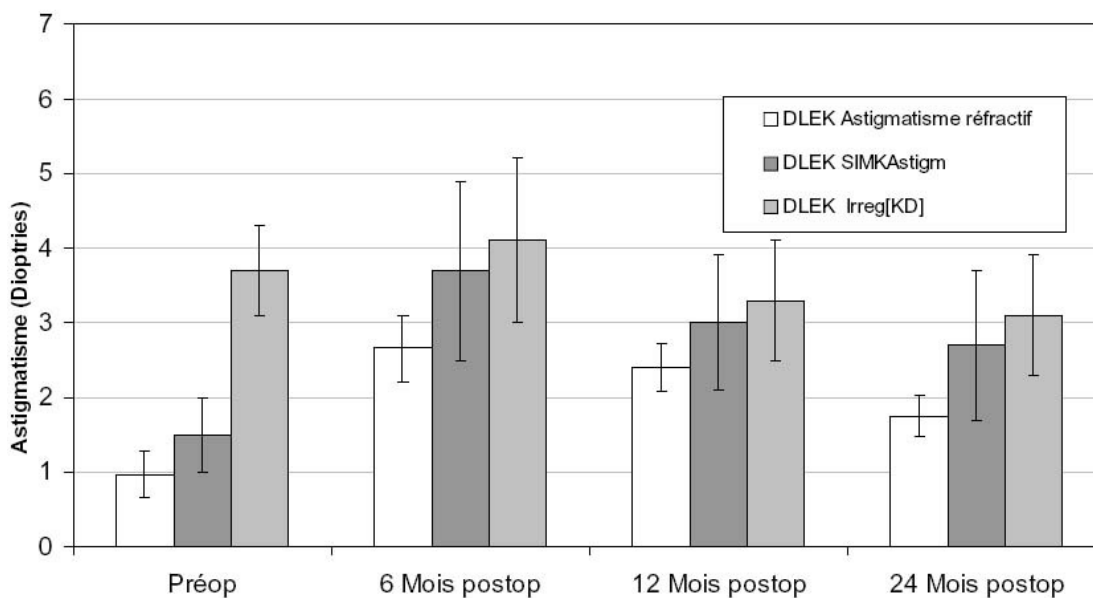


Figure 5.13: Astigmatisme réfractif et kératométrie chez les patients DLEK. Deux paramètres de topographie fournis par le logiciel Orbscan ont été étudiés: la kératométrie simulée (SimKAstigm) et l'index d'irrégularité (Irreg [KD]). Ces mesures ont été prises avant et 3, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie.

Des valeurs moyennes de kératométrie simulée (SIMKAst) et l'index d'irrégularité (Irreg [KD]) (deux paramètres de topographie Orbscan) de  $2,70 \pm 1,02$  D et  $3,11 \pm 0,83$  D ont été obtenues 24 mois après la chirurgie. La figure 5.2.4 montre une augmentation de la kératométrie simulée 6 mois après la chirurgie ( $Z = -2,117a$ ;  $p = 0,03$ ), suivie d'une diminution non significative ( $\chi^2 (2) = 5,600$ ;  $p = 0,61$ ). Des changements non significatifs de l'index d'irrégularité ont aussi été observés en comparant les valeurs moyennes pré et postopératoires (6, 12 et 24 mois) (Irreg[KD]):  $\chi^2 (3) = 5,810$ ;  $p = 0,121$ ).

Il est important de mentionner que les mesures d'astigmatisme préopératoire ne sont pas complètement fiables car la présence des bulles sur la surface antérieure de la cornée oedematisée originent un astigmatisme irrégulier difficile à mesurer. Cependant, ces mesures nous permettent d'avoir une idée de l'état fonctionnel de l'œil avant la chirurgie.

### **5.3 Anatomie de la plaie de greffe totale traditionnelle (GTT) avec et sans suture**

Tel qu'expliqué dans la section 4.1, les sujets étudiés ont été divisés en deux groupes en tenant compte de la présence (GTT avec sutures) ou non de points de suture (GTT sans suture).

Les sujets du groupe GTT avec sutures ont été regroupés en trois sous-groupes, selon le temps d'évolution postopératoire au moment de la mesure ( $\leq 6$  mois: 5 cas (# 1 à # 5); de 7 à 12 mois inclusivement: 6 cas (# 6 à # 11); et de 14 à 24 mois inclusivement: 6 cas (# 12 à # 17)). D'autre part, les participants du groupe GTT sans suture, ont été divisés en deux sous-groupes (de 20 à 31 mois (cas # 1 à # 4) et de 32 à 45 mois (cas # 5 à # 7)).

Les caractéristiques générales des sujets et les mesures obtenues pour les paramètres étudiés chez les patients constituant les deux groupes principaux sont résumées dans le tableau 5.3.

### **Résultats de l'étude de l'anatomie des plaies GTT avec et sans sutures**

#### ***Épaisseur totale centrale de la cornée (CCT)***

Les épaisseurs cornéennes moyennes obtenues avec l'OCT après GTT en présence de sutures étaient les suivantes:  $\leq 6$  mois:  $515 \pm 10 \mu\text{m}$  ( $n = 5$ ); de 7 à 12 mois:  $513 \pm 17 \mu\text{m}$  ( $n = 6$ ); de 14 à 24 mois:  $505 \pm 7 \mu\text{m}$  ( $n = 6$ ).

Chez les 7 sujets sans suture, des valeurs normales de pachymétrie OCT ont aussi été observées (20 à 31 mois:  $549 \pm 22 \mu\text{m}$  ( $n = 4$ ); 32 à 45 mois:  $551 \pm 14 \mu\text{m}$ ,  $n = 3$ )).

	Patient	Âge	Sexe	Oeil	Dx. préopératoire	Postopératoire (# mois au moment de l'étude)	Paramètres OCT					
							Gap largeur ( $\mu\text{m}$ )	Gap profondeur ( $\mu\text{m}$ )	Gap contour ( $\mu\text{m}$ )	Step postérieur ( $\mu\text{m}$ )	Élévation antérieure ( $\mu\text{m}$ )	Pachy OCT ( $\mu\text{m}$ )
Avec sutures	1	53	F	OS	Décompensation du greffon	1	0	0	0	0	59	524
	2	72	F	OS	Dystrophie de Fuchs	1	0	0	0	0	0	480
	3	82	M	OD	Décompensation du greffon	2	0	0	0	153	0	502
	4	82	F	OS	Dystrophie de Fuchs	3	173	141	361	100	62	530
	5	70	F	OD	Kératopathie bulleuse	6	0	0	0	0	42	537
	6	63	F	OD	Dystrophie de Fuchs	7	322	231	718	156	82	588
	7	71	F	OD	Dystrophie de Fuchs/Cataracte	7	0	0	0	73	51	500
	8	83	M	OS	Kératopathie bulleuse	7	0	0	0	0	0	490
	9	65	F	OD	Kératopathie bulleuse	8	0	0	0	118	39	469
	10	72	M	OS	Dystrophie de Fuchs	10	254	130	419	62	55	513
	11	63	F	OS	Dystrophie de Fuchs	12	81	114	316	85	76	520
	12	71	F	OD	Décompensation du greffon	14	0	0	0	0	0	500
	13	42	F	OS	Dystrophie Grillagée	14	0	0	0	0	0	540
	14	84	M	OD	Dystrophie de Fuchs	18	0	0	0	225	37	490
	15	49	F	OD	Kératopathie bulleuse	21	0	0	0	94	0	500
	16	74	M	OS	Dystrophie de Fuchs/Cataracte	22	0	0	0	0	0	500
	17	65	M	OS	Dystrophie de Fuchs	24	122	99	169	42	0	502
Sans suture	1	53	F	OD	Dystrophie de Fuchs	20	0	0	0	93	75	585
	2	72	F	OS	Dystrophie de Fuchs	25	0	96	258	21	0	495
	3	82	M	OD	Dystrophie de Fuchs	25	0	0	0	60	68	529
	4	82	F	OS	Kératite interstitielle/Cataracte	31	0	0	0	85	55	587
	5	70	M	OS	Kératopathie bulleuse	32	0	0	0	81	0	556
	6	63	F	OS	Kératopathie bulleuse	36	0	0	0	45	0	524
	7	71	F	OD	Dystrophie maculaire récidivante	45	0	0	0	24	0	573

	Patient	Âge	Sexe	Oeil	Pachy US ( $\mu\text{m}$ )	Acuité Visuelle préopératoire (LogMAR)	Acuité Visuelle postopératoire (LogMAR)	Astigmatisme: Cylindre (Dioptries)	Kératométrie: SIMKast (Dioptries)	Kératométrie: Irreg [KD] (Dioptries)
Avec sutures	1	53	F	OS	527	1,78	1,40	Pas de donnée	9,10	12,20
	2	72	F	OS	460	0,5	0,60	3,00	9,00	9,30
	3	82	M	OD	512	1,78	1,19	Pas de donnée	7,5	13,3
	4	82	F	OS	524	0,7	0,58	3,50	8,2	11
	5	70	F	OD	542	0,6	0,30	7,50	7,30	19,10
	6	63	F	OD	570	0,7	0,60	5,00	1,80	15,70
	7	71	F	OD	490	1,3	0,80	1,00	4,20	10,90
	8	83	M	OS	500	1	1,26	Pas de données	Pas de données	Pas de données
	9	65	F	OD	480	0,88	1,79	Pas de données	5,6	7,7
	10	72	M	OS	495	1,78	0,08	2,50	4,7	9,8
	11	63	F	OS	516	1	0,30	1,75	7,80	15,80
	12	71	F	OD	493	1,78	0,40	2,25	5,10	14,70
	13	42	F	OS	545	0,54	0,52	1,50	2,7	5,5
	14	84	M	OD	500	1,78	0,48	1,75	6,6	13
	15	49	F	OD	502	1,22	0,74	2,00	4,2	10,6
	16	74	M	OS	485	0,98	0,72	3,25	14,6	14,6
	17	65	M	OS	508	2	0,00	1,75	1,60	4,60
Sans suture	1	53	F	OD	590	0,5	0,20	2,25	4,20	17,80
	2	72	F	OS	500	0,7	0,42	1,00	1,70	7,30
	3	82	M	OD	530	1,78	0,80	0,25	5,5	8,7
	4	82	F	OS	593	1,78	0,80	3,00	9,9	9,9
	5	70	M	OS	550	0,9	0,32	5,50	8,10	6,20
	6	63	F	OS	535	0,48	0,30	6,00	3,20	7,10
	7	71	F	OD	580	1,78	0,56	6,00	6,50	5,80

Tableau 5.4: Caractéristiques générales des sujets et les mesures obtenues pour les paramètres étudiés chez les patients constituant le groupe GTT.

Il semble exister une différence significative entre les valeurs de pachymétrie OCT des deux groupes de GTT, avec suture et sans suture. Cependant, il n'a pas été possible de les comparer avec un test statistique compte tenu de la très grande différence du nombre de sujets appartenant à chacun des groupes (GTT avec sutures:  $n = 17$  vs. GTT sans suture:  $n = 7$ ). De plus, en raison de l'absence des mesures préopératoires il a été impossible de comparer les résultats avec ceux obtenus avant la chirurgie comme nous l'avons fait dans l'étude des greffes lamellaires postérieures.

#### ***Corrélation des valeurs de pachymétrie obtenues avec OCT vs US***

Les valeurs postopératoires de pachymétrie OCT et US étaient fortement corrélées, tant dans le groupe GTT avec sutures ( $\leq 6$  mois:  $Rho = 0,900$ ; entre 7 et 12 mois:  $Rho = 0,829$ ; entre 14 et 24 mois:  $Rho = 0,880$ ) que dans le groupe GTT sans suture (20 à 31 mois:  $Rho = 1,000$ ; 32 à 45 mois:  $Rho = 1,000$ ). De plus, aucune différence significative n'a été trouvée entre les valeurs de CCT OCT et US.

#### ***Gap, élévations antérieures et step postérieur de la cornée***

Un gap ou espace postérieur entre les rebords du greffon et du receveur a été observé dans 5 cas GTT sur 17 avec sutures (24%) (Fig.5.14. A et B).

Dans 3 cas (#4 (OS), #11 (OS) et #17 (OS)), le gap était situé trouvé à 9:00 heures, alors que dans 2 cas (#6 (OD) et #10 (OS)), cet espace a été observé à 3:00 et 12:00 heures, respectivement. Les mesures de contour, profondeur et largeur des gaps sont listées dans le tableau 5.3. On n'a pas trouvé de chevauchement entre le donneur et le receveur du côté opposé au gap (par exemple à 3:00 heures lorsque le gap est à 9: 00 heures). Tous les cas ont été visualisés par OCT et par biomicroscopie. Aucun signe d'œdème du stroma ou de l'épithélium n'a été observé au-dessus du gap.

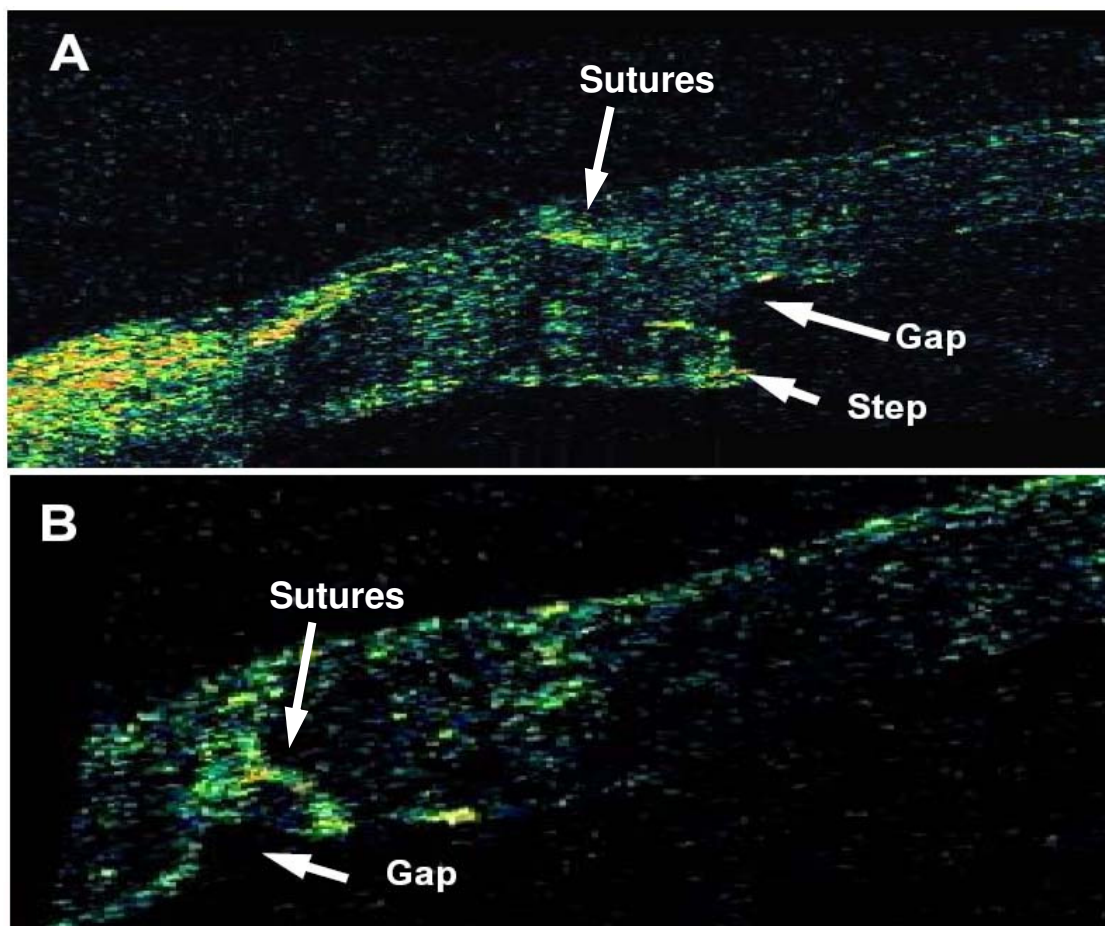


Figure 5.14: Gap postérieur dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) avec sutures: A montrent la présence de gap et step à 3 mois, et B illustre la présence du gap 12 mois après la chirurgie.

Dans la GTT sans suture, un gap n'a été observé que dans un seul cas 25 mois après la chirurgie (Fig.5.15).

Des élévations de la surface antérieure de la cornée ont été observées dans 9 cas de GTT sur 17 avec sutures (53%). Celles-ci affectaient entre 1 (cas # 1, # 6 et # 14), 2 (cas # 1, # 7, # 9 et # 10) et 3 quadrants (cas # 4 et # 5) et étaient plus fréquemment localisées dans les quadrants nasal et inférieur de la cornée. La hauteur moyenne des

élevations antérieures était de  $54 \pm 6 \mu\text{m}$  dans le sous-groupe  $\leq 6$  mois ( $n = 3$ ) et de  $61 \pm 8 \mu\text{m}$  dans le sous-groupe de 7 à 12 mois ( $n = 5$ ). Un seul cas du sous-groupe de 14 à 24 mois (# 14) a présenté des élévations de la surface antérieure avec une hauteur de  $37 \mu\text{m}$ .

Dans les cas des GTT sans suture, 3 cas présentaient une élévation antérieure, avec une hauteur moyenne de  $66 \pm 6 \mu\text{m}$ , localisée dans le quadrant nasal (cas # 1, # 3) ou temporal (cas # 4) de la cornée. De telles élévations n'ont pas été observées plus tardivement après la chirurgie (sous-groupe 32 à 45 mois). On n'a pas observé aucune corrélation entre ce paramètre et l'astigmatisme régulier ou irrégulier.

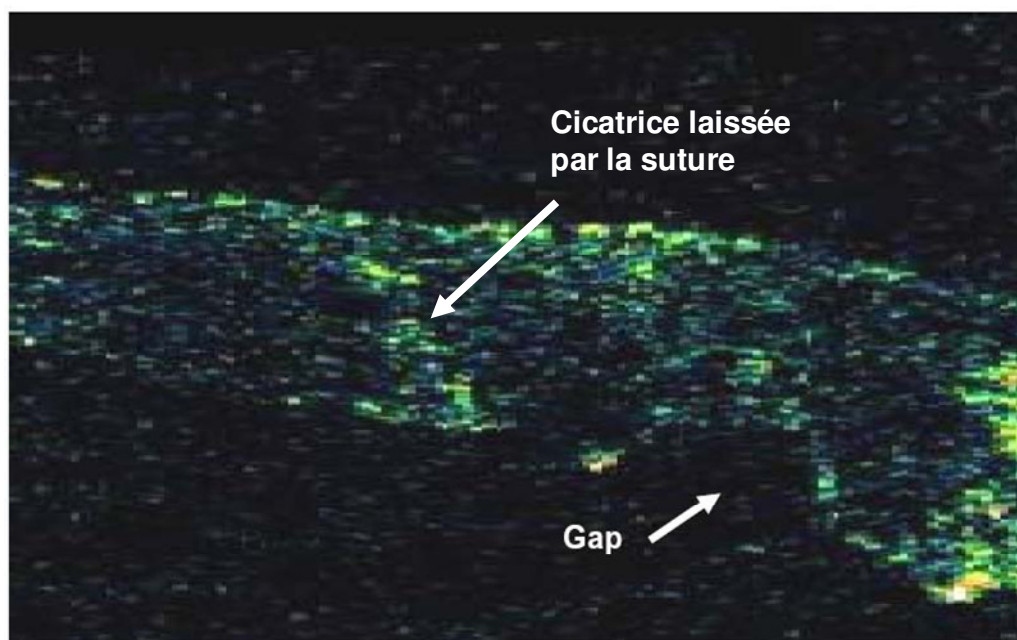


Figure 5.15: Gap postérieur dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) sans suture, dans un cas, 25 mois après la chirurgie.

Un step postérieur ou marche d'escalier entre les rebords du donneur et du receveur a été détectée par OCT dans 10 cas (59% des patients) post GTT avec sutures. Le step était présent dans 2 (cas # 9, # 4, # 14 et # 17), 3 (# 7, # 10, # 11 et # 14) ou 4

quadrants (cas # 9 et # 6). Les steps étaient localisés dans le quadrant nasal de la cornée, comme pour l'élévation antérieure. Cependant, contrairement à celle-ci, le deuxième quadrant le plus affecté par le step était le quadrant supérieur de la cornée. Le step diminuait en hauteur à mesure que le temps postopératoire s'accroissait. Les valeurs moyennes étaient plus basses dans le sous-groupe de 14 à 24 mois ( $90 \pm 49 \mu\text{m}$ ,  $n=4$ ) que dans les sous-groupes de 7 à 12 mois ( $99 \pm 17 \mu\text{m}$ ,  $n= 5$ ) et  $\leq 6$  mois ( $127 \pm 27 \mu\text{m}$ ,  $n = 2$ ). Les steps ont été observés seuls (3 cas) ou combinés avec de l'élévation antérieure (3 cas) (Fig.5.16 A et B). La présence combinée de step, gap et d'élévation antérieure a été observée dans 4 cas.

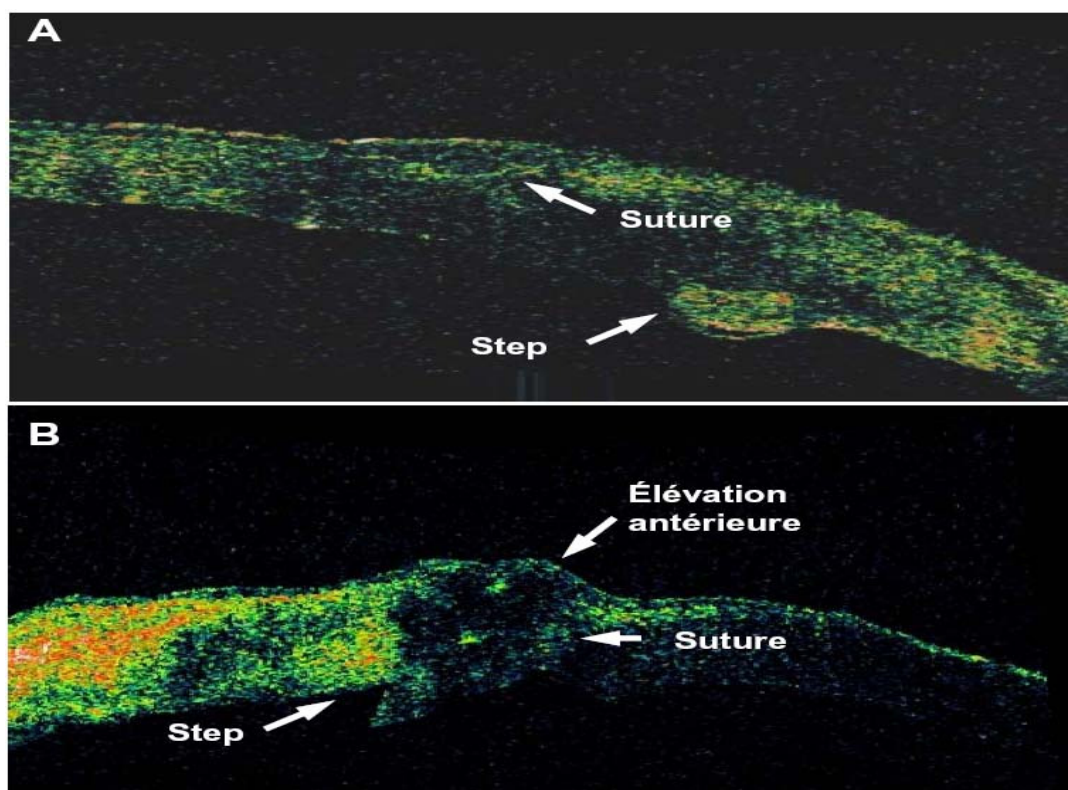


Figure 5.16: Step postérieur et élévation de la surface antérieure de la cornée dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) avec sutures: A. montre la présence de step dans 1 cas à 1 mois et B. illustre la présence de step associé à l'élévation antérieure 3 mois après la chirurgie. Dans les deux cas on observe la présence de points de suture.



On a aussi constaté la présence de step postérieur dans tous les cas (100%) de GTT sans suture. Ces steps étaient localisés principalement dans les quadrants nasal et supérieur de la cornée, comme pour la GTT avec sutures, affectant 1 (cas # 2, # 4, # 6 et # 7), 2 (cas # 1 et # 5) ou 3 (cas # 3) quadrants. Des valeurs moyennes de step de  $65 \pm 16 \mu\text{m}$  et de  $50 \pm 17 \mu\text{m}$  ont été observées dans les sous-groupes 20 à 31 mois (cas # 1, # 2, # 3 et # 4) et 32 à 45 mois (cas # 5, # 6 et # 7), respectivement. Les steps ont été trouvés seuls dans 4 cas (# 2 du sous-groupe 20 à 31 mois et # 5, 6 et 7 du sous-groupe 32 à 45 mois), ce qui représente 77% des cas (N total = 7) (Fig.5.17.A et B).

On a repéré des steps postérieurs combinés à des irrégularités antérieures dans 2 cas (# 1 et # 4) du sous-groupe 20 à 31 mois (Fig. 5.17.C). La présence de step, gap et irrégularité antérieure a été observée dans le cas # 2 du même sous-groupe.

L'analyse comparative des steps postérieurs et élévations antérieures a démontré que les valeurs de ces derniers sont plus élevées dans le groupe GTT avec sutures (Fig.5.18).

## **Résultats fonctionnels**

### ***La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA)***

Dans les trois sous-groupes ( $\leq 6$ , 7 à 12 mois et 14 à 24 mois) GTT avec sutures, l'acuité visuelle préopératoire moyenne était de  $1,07 \pm 0,28$ ,  $1,03 \pm 0,18$  et  $1,38 \pm 0,23$  unités LogMAR. On a observé des valeurs moyennes de BCVA de  $0,81 \pm 0,21$  unités LogMar dans le groupe  $\leq 6$  mois, de  $0,81 \pm 0,26$  unités LogMAR dans le groupe de 7 à 12 mois et de  $0,48 \pm 0,11$  unités LogMAR dans le groupe de 14 à 24 mois.

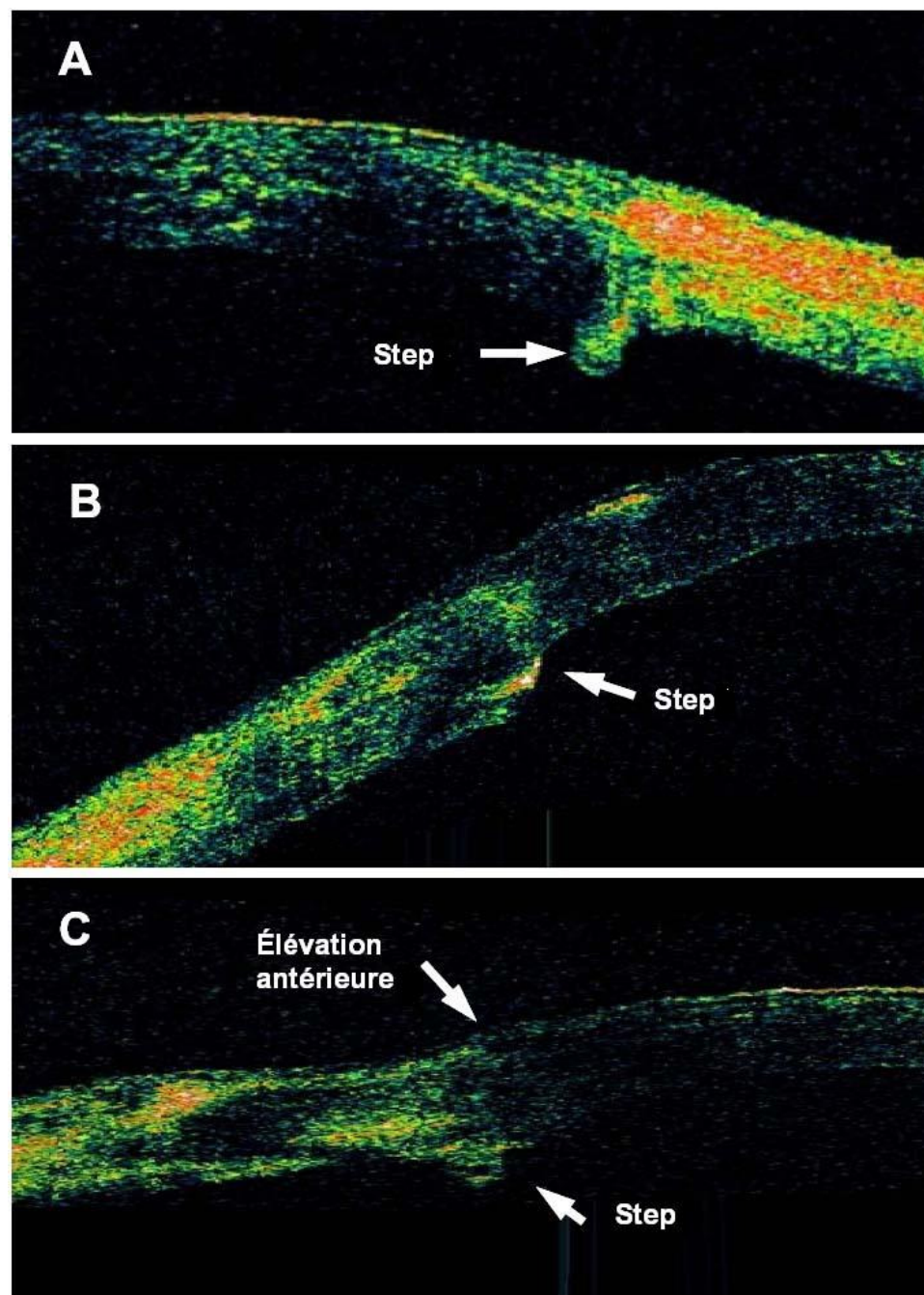


Figure 5.17: Step postérieur et élévation de la surface antérieure de la cornée dans la greffe transfixiante traditionnelle (GTT) sans suture: A et B montrent la présence de step seul à 25 et 31 mois, pendant que C illustre la présence de step postérieur associé à l'élévation de la surface antérieure 20 mois après la chirurgie.

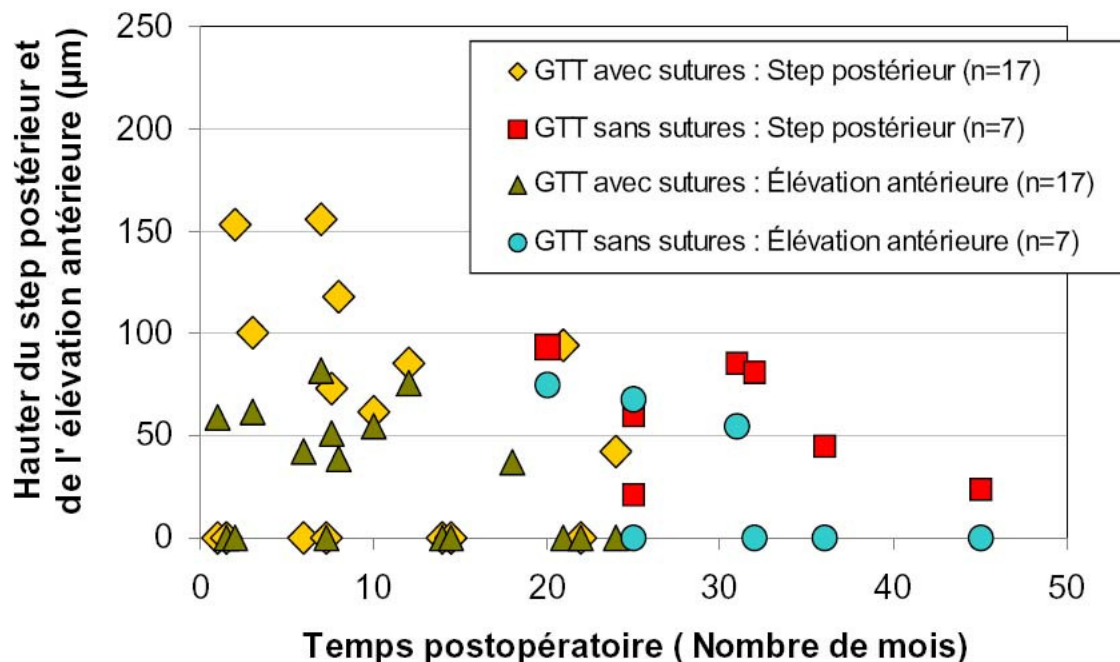


Figure 5.18: Hauteur de step postérieur et d'irrégularité antérieure dans les groupes GTT avec et sans suture. Les valeurs par patient, tenant compte du temps postopératoire, sont représentées dans cette figure.

En comparant les résultats pré et postopératoires, on a remarqué une amélioration significative de la BCVA dans le sous groupe 14 à 24 mois (Test de Wilcoxon;  $p = 0,03$ ). L'acuité visuelle a diminué après la chirurgie chez un patient du groupe  $\leq 12$  mois (# 9) dû à la présence de décollement inférieur de la rétine.

Dans les groupes GTT sans suture (20 à 31 et 32 à 45 mois), l'acuité visuelle préopératoire était de  $1,19 \pm 0,34$  et  $1,05 \pm 0,38$  unités LogMAR. Des valeurs moyennes de BCVA de  $0,56 \pm 0,15$  et  $0,39 \pm 0,08$  unités LogMAR, ont été mesurées dans les sous-groupes  $\leq 31$  mois et 32 à 45 mois, respectivement ( $p > 0,05$ ). De façon générale, les cas observés à une date plus tardive après la chirurgie ont une meilleure acuité visuelle.

### *Astigmatisme réfractif et kératométrie topographique*

La réfraction manifeste a montré des valeurs moyennes d'astigmatisme de  $4,7 \pm 1,4$  D,  $2,6 \pm 0,9$  D et  $2 \pm 0,3$  D dans le groupe GTT avec sutures à  $\leq 6$  mois, 7 à 12 mois et 14 à 24 mois après la chirurgie. Il semble y avoir une diminution progressive de l'astigmatisme, cependant, nous n'avons pas pu faire de tests statistiques étant donné l'absence de données pour certains sujets des groupes  $\leq 6$  mois et 7 à 14 mois. Dans la GTT sans suture, on a observé un astigmatisme moyen de  $1,6 \pm 0,6$  D et  $5,8 \pm 0,2$  D dans les groupes de  $\leq 31$  mois et 32 à 45 mois, respectivement. Il n'a pas été possible, de comparer les résultats postopératoires avec ceux obtenus avant la chirurgie en raison l'absence des données préopératoires.

L'analyse des paramètres de topographie cornéenne a permis d'obtenir des valeurs moyennes de kératométrie simulée (SIMKAst) de  $8,2 \pm 0,4$  ( $\leq 6$  mois),  $4,8 \pm 1,0$  D (7 à 12 mois) et  $5,8 \pm 1,9$  D (14 à 24 mois), et d'index d'irrégularité (Irreg [KD]) de  $12,9 \pm 1,6$  D,  $11,9 \pm 1,6$  D et  $10,5 \pm 1,8$  D dans le groupe GTT avec sutures. Une diminution significative de la kératométrie simulée a été trouvée en comparant les résultats du groupe  $\leq 6$  mois à ceux des groupes 7 à 12 mois et 14 à 24 mois (Test de Mann-Whitney;  $p = 0,03$ ). Nous n'avons pas observé de changement significatif de l'indice d'irrégularité.

Dans les groupe GTT sans suture, on n'a pas trouvé de changement significatif de SIMKAst avec le temps (20 à 31 mois:  $5,33 \pm 1,72$  D; 32 à 45 mois:  $5,93 \pm 1,44$ ), mais on a observé une diminution significative de l'index d'irrégularité (Irreg [KD]) avec le temps (20 à 31 mois:  $10,93 \pm 2,35$  D, 32 à 45 mois:  $6,37 \pm 0,38$  D; Test de Mann-Whitney,  $p = 0,03$ ).

Ces résultats suggèrent qu'en postopératoire plus tardif et sans suture, l'astigmatisme régulier et irrégulier est inférieur à celui mesuré plus tôt après la chirurgie et avec sutures.

# CHAPITRE 6

## Discussion

Maintenant que nous avons exposé les résultats obtenus dans notre étude, nous discuterons de l'utilité de la tomographie de cohérence optique (OCT) comme technique d'imagerie pour l'étude de la cornée. Ensuite, nous comparerons l'anatomie de la plaie de cornée des trois techniques chirurgicales utilisées dans cette étude. Puis, nous discuterons des résultats fonctionnels, liés d'une certaine façon à la morphologie de la plaie cornéenne. Finalement, nous comparerons nos résultats avec ceux de la littérature scientifique. Mais auparavant, nous ferons un aparté pour expliquer la manière dont nous avons tenté de contrôler certains biais présents dans cette étude.

### ***6.1 Facteurs ayant pu influencer la validité scientifique de cette étude***

Tel que mentionné dans le chapitre 3 portant sur la planification de l'étude, nous avons identifié certains biais susceptibles d'influencer la validité scientifique.

Nous énumérerons ici ces biais et nous expliquerons de quelle façon nous avons tenté de les contrôler:

a) Les attentes du chercheur: Pour éviter l'influence de ce biais sur la validité scientifique de cette étude, on a eu recours à un observateur n'ayant effectué aucune des chirurgies, afin d'analyser chacune des images OCT.

b) La variabilité inter-observateur : Cette variabilité référence au fait que l'utilisation de plusieurs observateurs n'aboutit pas au même résultat car ils peuvent en avoir une interprétation différente du même phénomène étudié. On a utilisé un observateur unique afin d'éliminer ce type de biais.

c) La durée d'évolution postopératoire variable: Il a été comparé dans la mesure du possible. Étant donné que chaque technique chirurgicale possédait un niveau d'évolution variable, il a fallu accepter les limites associées au recul moins long pour les nouvelles techniques de GLP par rapport à la technique traditionnelle et bien connue de longue date de la GTT. Cela dit, nous avons tenté d'optimiser les données disponibles.

d) Les fluctuations de la précision de l'outil de collecte de données: Nous avons essayé d'éviter ces fluctuations de trois façon: 1) Avec un observateur unique; 2) l'utilisation d'un seul appareil et 3) sa standardisation. Pour y arriver, nous avons uniformisé l'utilisation de l'OCT par l'instauration d'un protocole d'utilisation et d'un mode de calibrage standardisé du Stratus OCT pour l'étude de la cornée.

e) Les antécédents d'échec de la greffe de cornée, le glaucome non contrôlé et/ou la présence des pathologies significatives du segment antérieure de l'œil: On a tenté de neutraliser ces variables en excluant ce cas de notre étude pour éviter la trop grande variabilité des résultats qui en si petit nombre n'auraient pu être analysés de façon statistique.

## **6.2 Utilité de l'OCT comme technique d'imagerie pour l'étude de la cornée**

Nous avons utilisé le Stratus OCT (Version 3) pour étudier l'anatomie des plaies de cornée après DLEK, EDMG et GTT. Le Stratus OCT a été initialement conçu pour l'étude de la rétine et du nerf optique s'avérant un outil d'imagerie sans contact oculaire qui permet d'obtenir des mesures précises et reproductibles.<sup>23, 24, 193</sup> Avec peu de modifications cet instrument peut également être employé pour l'étude du segment antérieur de l'œil et ce, sans coût additionnel lors de l'adaptation de l'appareil.

Tel qu'indiqué précédemment (voir section 2.7.8.), les modifications apportées ont permis d'utiliser le Stratus OCT pour mesurer l'épaisseur de la cornée, la détection de hydrops spontanés dans un cas de dégénérescence marginale pellucide et l'analyse de la plaie en cornée claire après la phacoemulsification.

Cependant, au meilleur de notre connaissance, notre étude serait la première à porter sur l'anatomie comparative des plaies de greffe lamellaire postérieure et transfixiante utilisant la tomographie de cohérence optique.

Les images obtenues par OCT se sont toutefois avérées de dimensions différentes aux images à échelle réelle de la cornée. De plus, le fait que l'appareil soit construit pour prendre des images de la surface concave de la rétine, et non de la surface convexe de la cornée, engendre des distorsions des images. Pour résoudre ce problème, nous avons développé un algorithme de traitement d'image, après quoi nous avons pu prendre des mesures exactes des paramètres étudiés dans ce travail (voir section 4.3.1)

Les images obtenues avec le Stratus OCT sont en général de qualité, c'est-à-dire avec une excellente résolution. Cependant, on a constaté que l'assèchement de la cornée dû à l'exposition prolongée de la surface antérieure causée par la fixation et la diminution

du clignement des paupières pendant l'examen, pouvait affecter leur qualité et devait être surveillé.

Ce problème a été plus évident chez les patients ayant eu une GTT en raison de la plus grande irrégularité de la surface mais aussi peut-être en raison de l'hypoesthésie du greffon présente après cette technique chirurgicale, partiellement réversible avec le temps, peut entraîner une diminution du réflexe de clignement et donc affecter la répartition du film lacrymal.<sup>476, 477</sup>

En 2006, Stein et coll. ont démontré que l'augmentation de l'évaporation du film lacrymal résulte en une surface relativement rugueuse responsable d'une dispersion lumineuse.<sup>478</sup> Cette dispersion est susceptible de réduire la qualité et le nombre de ces images balayées utilisées pour la reconstruction. Il en résultera alors, une image de qualité moindre.

Pour éviter la sécheresse de la surface antérieure de l'œil, des larmes artificielles ont été instillées fréquemment afin de maintenir l'hydratation adéquate nécessaire à l'acquisition d'images OCT de qualité. De plus, nous avons aussi observé que le simple fait de demander aux patients de cligner avant la prise des images en améliorait la qualité. Nous avons ainsi obtenu des images de qualité dans 99% des cas pour DLEK et dans 70% des cas pour GTT. Ces pourcentages ont été obtenus en tenant compte du nombre d'images qui présentaient une bonne résolution et un bon cadrage dans chacun des deux groupes GTT et DLEK.

### **6.3 Étude de l'épaisseur cornéenne avec OCT**

L'épaisseur cornéenne centrale (*Central corneal thickness, CCT*) est un indicateur important du succès du remplacement endothélial.



Plusieurs techniques de pachymétrie, incluant l'OCT, ont été utilisées afin d'obtenir des mesures de CCT.

L'utilité de la pachymétrie par OCT a été confirmée à de nombreuses reprises. Muscat et coll.<sup>464</sup> et Sin et coll.<sup>479</sup> ont montré un degré élevé de reproductibilité des mesures d'épaisseur de la cornée avec cet instrument. Magdula et coll. ont aussi démontré que l'OCT est une technique précise pour l'évaluation de la CCT.<sup>443</sup>

Dans notre étude, les valeurs préopératoires élevées de CCT mesurées avec Stratus OCT étaient semblables à celles typiquement obtenues par pachymétrie à ultrasons chez les porteurs d'une dystrophie de Fuchs ou d'une kératopathie bulleuse. Ces maladies sont caractérisées par la présence d'un endothélium pathologique incapable de pomper hors de la cornée la quantité d'eau suffisante pour maintenir l'épaisseur cornéenne à des niveaux normaux. Après la chirurgie des valeurs de pachymétrie normales ont été retrouvées dans la majorité des cas, ce qui suggérerait une réussite fonctionnelle de la chirurgie.

Des valeurs anormales de CCT mesurées par OCT et US ont été observées dans deux cas après DLEK. Dans un des cas (# 14) la CCT était relativement mince et dans l'autre (# 28), elle était épaisse. En dépit du fait que la cornée soit restée claire, ce qui indique qu'on est en présence d'une pompe endothéliale fonctionnelle, nous pensons que ces valeurs anormales d'épaisseur ont une origine anatomique due à la présence d'un donneur mince ou épais (selon le cas). Nonobstant, nous avons observé une amélioration de l'acuité visuelle chez ces patients. Ceci semble être en accord avec les résultats obtenus par Marcon et coll. qui n'ont pas trouvé des corrélations significatives entre l'épaisseur cornéenne et les résultats d'acuité visuelle dans 155 cas consécutifs 6 mois après DLEK ( $p = 0,312$ ).<sup>465</sup>

Les cas EDMG ont montré moins de variabilité dans les valeurs postopératoires de CCT, ce qui n'est pas étonnant puisqu'on n'échange que quelques microns d'épaisseur de tissu malade pour un tissu sain d'épaisseur similaire.

Des valeurs postopératoires moyennes normales d'épaisseur de la cornée ont été constatées dans la GTT avec et sans suture, jusqu'à 3 à 4 ans après la chirurgie.<sup>480</sup>

Plusieurs études ont démontré une perte postopératoire de cellules endothéliales plus importante (entre 15% à 35% à 12 mois)<sup>480-488</sup> dans la GTT que dans la GLP (surtout dans le cas de la technique DLEK avec une incision limbiques de 9 mm (7,9% à 28% 12 mois après la chirurgie) où on ne plie pas le greffon donneur avant de l'introduire dans la chambre antérieure),<sup>5, 337</sup> ce qui pourrait affecter la fonction de la pompe endothéliale et conséquemment l'augmentation de l'épaisseur cornéenne et la perte de la transparence cornéenne. Malheureusement, nous ne sommes pas en mesure de corroborer cette information dans le présent travail, car l'analyse de la densité cellulaire endothéliale ne faisait pas partie de notre étude. Cependant, en observant des valeurs postopératoires normales de pachymétrie chez les groupes étudiés, on peut présumer de la présence d'une densité cellulaire capable de garantir le fonctionnement adéquat de la pompe des cellules endothéliales.

Nos résultats de pachymétrie OCT ressemblent à ceux rapportés dans la littérature pour la pachymétrie US. Ashraf et coll. ont observé une diminution significative de l'épaisseur cornéenne préopératoire ( $p < 0,05$ ) avec des valeurs moyennes postopératoires normales de CCT dans 6 yeux consécutifs de  $561 \pm 109 \mu\text{m}$  et  $570 \pm 147 \mu\text{m}$  6 et 12 mois après DLEK.<sup>489</sup> Patel et coll. ont aussi trouvé des valeurs moyennes de pachymétrie de  $550 \pm 50$ ,  $560 \pm 40 \mu\text{m}$ ,  $560 \pm 50 \mu\text{m}$  et  $580 \pm 50 \mu\text{m}$  dans 27 yeux consécutifs 1, 2, 3 et 4 ans après GTT, avec une diminution significative de l'épaisseur par rapport aux valeurs préopératoires ( $p < 0,05$ ).<sup>480</sup>

L'OCT a aussi permis de distinguer l'épaisseur du donneur de celle du receveur dans les cas de DLEK, ce qui constitue un avantage comparativement à la pachymétrie US. Les résultats obtenus ont confirmé la préservation d'approximativement 70 % du tissu receveur lors d'une DLEK. Ceci garantit l'intégrité de la cornée antérieure et rend la cornée plus résistante aux traumatismes par rapport à une plaie transfixiante.<sup>321</sup> Nos données ont aussi montré que toute variation de l'épaisseur dans le temps du donneur est accompagnée d'une variation proportionnelle de l'épaisseur du receveur. Ce rapport constant laisse penser que l'endothélium du donneur pompe l'eau du donneur et du receveur.

Dans les cas EDMG, il a été en général impossible de distinguer l'épaisseur des couches antérieure et postérieure, la minceur et l'étroite adhésion du fin greffon rendant difficile, voire impossible, la visualisation de l'interface donneur-receveur. Dans deux cas (# 2 et # 6) où le greffon était plus épais cette mesure a cependant été possible.

#### **6.4 Corrélations de la pachymétrie OCT vs. US**

Dans notre étude, les résultats des pachymétrie OCT et US ont été fortement corrélés. Nos résultats sont comparables à ceux déjà publiés dans la littérature scientifique.

En 2001, Bechman et coll.<sup>466</sup> ont obtenu des mesures de CCT dans des cornées normales et œdémateuses utilisant un outil conçu à l'origine pour l'étude de structures rétiniennes (OCT model 2000, Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Dublin, CA) et un pachymètre US (Pachette 500; DGH technology Inc, Exton, PA). Ils ont trouvé une corrélation significative entre les deux méthodes pour les cornées normales (Coefficient bêta de régression normalisée = 0,988,  $p < 0,001$ ) et pathologiques ( $p < 0,001$ ).

En 2002, Wong et coll.<sup>467</sup> ont aussi rapporté une corrélation élevée entre les deux instruments ( $Rho = 0,945$ ,  $p < 0,001$ ). La valeur moyenne de CCT OCT était de  $31,9 \mu\text{m}$  inférieure à celle de CCT US ( $95\% \text{ CI} \pm 11,59$ ).

Fishman et coll.<sup>463</sup> et Leung et coll.<sup>468</sup> ont également trouvé de fortes corrélations entre les mesures obtenues avec la pachymétrie OCT et US ( $Rho = 0,981$  et  $Rho = 0,87$  respectivement).

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les valeurs moyennes des deux techniques. Cependant, des divergences des mesures de pachymétrie OCT et US ont été trouvées dans un cas de décollement du greffon. Dans ce cas, la pachymétrie US a confondu le liquide qui se trouvait dans l'interface donneur-receveur avec l'humeur aqueuse, et par conséquent, des mesures inexactes d'épaisseur totale de la cornée ont été obtenues.

Nos résultats démontrent un autre avantage de l'OCT par rapport au pachymètre US, car ce premier permet d'obtenir des mesures d'épaisseur de la cornée plus exactes en présence de micro décollement du greffon.

### ***6.5 Étude de l'anatomie des plaies de greffe de pleine épaisseur et lamellaires postérieures***

Différentes complications liées à la plaie transversale et à l'utilisation de sutures dans la GTT ont été abondamment décrites dans la littérature scientifique.<sup>3, 7, 8, 14, 321</sup>

Cependant, l'évolution des techniques de GLP a été à l'origine de l'apparition d'autres complications postopératoires jamais observées dans la GTT, liées notamment à la qualité de l'apposition du donneur et du receveur ou au décollement du greffon avec ou sans dislocation dans la chambre antérieure.<sup>334, 335</sup>

Ces complications donnent au Stratus OCT (Version 3) des avantages significatifs pour l'évaluation et le suivi postopératoire de l'anatomie cornéenne et des complications cornéennes associées à ce type de chirurgie.

Dans cette sous-section, on discutera des résultats d'anatomie de la plaie obtenus en utilisant cet appareil.

## **6.6 *Gap, step postérieur et compression tissulaire***

Des gaps postérieurs, des steps postérieurs et une compression tissulaire ont été observés dans le groupe DLEK. Ces imperfections périphériques ont été attribuées à la dissection manuelle du disque donneur et du receveur qui est techniquement difficile.

Néanmoins, les résultats ont démontré une diminution postopératoire des paramètres gap (contour, profondeur et largeur), step et compression tissulaire, conséquence de la progression du processus de cicatrisation, la diminution de l'œdème et l'ajustement tissulaire.

L'atténuation du gap peut probablement être attribuée à la migration des kératocytes du stroma postérieur vers le gap lui-même, ce qui pourrait aider à remplir l'espace vide. Les travaux de Kim et coll.<sup>463</sup> et Wilson et coll.<sup>464</sup> ont démontré que les cellules endothéliales produisent certains modulateurs, tels que PDGF et l'interleukine (IL), exprimés par les cellules épithéliales cornéennes et impliqués dans les interactions épithélium-stroma, qui pourraient tout aussi bien participer dans les interactions endothélium-stroma. Wilson a observé l'apoptose (mort cellulaire programmée) des kératocytes du stroma postérieur après une éraflure de l'endothélium cornéen causée par un instrument lisse, semblable à celle qui se produit dans le stroma antérieur après une blessure épithéliale.<sup>490</sup>

Entre 12 et 24 mois de la période postopératoire, les paramètres gap et step se sont stabilisés et la compression tissulaire a disparu, ce qui démontre que le processus de guérison de la plaie et l'ajustement tissulaire s'étaient stabilisés durant cette même période de temps.

Les gaps et steps postérieurs ont aussi été observés dans la GTT. La comparaison entre les différents groupes GTT a montré que le paramètre gap a été plus fréquemment trouvé dans le groupe avec sutures, ce qui prouve que la plaie est plus distorsionnée en présence des sutures. Contrairement, le step postérieur a été observé plus fréquemment dans la GTT sans suture. Aussi, on pense que le step partage en partie, la même origine que les élévations de la surface antérieure de la cornée, i.e. qu'il résulte d'une mauvaise apposition des plaies et que cette malposition en partie contrôlée en présence des sutures est mise en évidence de façon plus marquée après le retrait des sutures (voir section 2.4.1.5.2).

En général, on croit que les gaps et steps postérieurs pourraient être causés par plusieurs facteurs liés à la trépanation du lit receveur et, tel que mentionné auparavant, à l'utilisation de sutures.

La trépanation de la cornée du receveur dans la GTT s'oppose à la résistance cornéenne et à la TIO (qui augmente étant donnée la force exercée sur le centre du globe oculaire au moment de la manœuvre). Néanmoins, la cornée étant déformable, on assiste à sa protrusion à l'intérieur du trépan qui est de plus en plus important à mesure qu'avance la profondeur de la découpe.<sup>256</sup> Ce phénomène induit l'apparition d'une ouverture du receveur de diamètre supérieur à celui du trépan utilisé, à des berges obliques, à un diamètre épithélial antérieur inférieur au diamètre endothélial postérieur, et à une trépanation endothéliale plus régulière que l'épithéliale. Ceci génère des rebords receveurs irréguliers, source d'incongruence avec le greffon.<sup>95</sup> L'apparition des rebords

irréguliers du receveur est aussi due à l'imprécision des lames et des ciseaux utilisés pour compléter l'ouverture après la pénétration de la chambre antérieure.

Plus l'œdème cornéen diminue et le processus de cicatrisation progresse, plus l'effet de la suture diminue. Les sutures lâches peuvent alors provoquer le bâillement postérieur d'une incision. Aussi, la TIO exerce sur les parois du globe une force dirigée vers l'extérieur. Sous l'action de cette force, la faible coaptation des berges d'une incision par une suture lâche entraîne des déplacements, une distension de la cornée et une augmentation du rayon de courbure de la surface antérieure dans le semi-méridien correspondant à cette suture (elle-même en général perpendiculaire à l'incision).<sup>95</sup>

L'utilisation de points de suture peu profonds au niveau des rebords du donneur est aussi un des facteurs à considérer dans la genèse des gaps et des steps postérieurs. Lorsque les sutures quittent le greffon au niveau de la membrane de Descemet et ne traversent pas l'épaisseur totale du receveur, on n'obtient pas un alignement des rebords postérieurs de la plaie. Ceci peut entraîner l'apparition de gaps et de steps postérieurs.<sup>491</sup>

Les paramètres gap et step n'ont pas été observés dans les cas EDMG. Ceci indique que plus la découpe est postérieure et moins elle s'avance vers la surface antérieure, moins elle affecte l'intégrité anatomique de la cornée.

Cependant, des rouleaux périphériques (Rolled-in rim), variante du décollement de la membrane de Descemet, ont quand même été observés dans l'EDMG. Il faut se rappeler que dans cette technique, le greffon donneur est pratiquement réduit à la couche endothéliale et à la membrane de Descemet. À cause de l'absence quasi-totale de support stromal, la membrane de Descemet a tendance à s'enrouler sur elle-même, tendance bien documentée dans les cas de rupture traumatique de la membrane de Descemet à la naissance (lignes de Haab) comme à l'âge adulte suite à une chirurgie.<sup>469, 492</sup>

La compression tissulaire n'a pas été repérée dans la GTT ni dans l'EDMG. Dans le groupe GTT avec sutures, l'absence de cette compression pourrait s'expliquer par le fait que les images OCT ont été prises dans une période où l'inflammation post-chirurgicale était minimale ou absente, avec la conséquente diminution de l'effet compressif de la suture. Dans le groupe sans suture, cette complication n'a pas été observée étant donné l'absence des points de suture et de processus inflammatoire.

Toutefois, dans l'EDMG, une augmentation de la réflectivité du rebord du greffon a été observée, ce qui semble correspondre à la rétraction tissulaire causée par la cicatrisation de la plaie.

Même s'il ne s'agit pas d'un sujet d'étude dans le présent travail, on ne peut éviter de comparer certaines des caractéristiques anatomiques associées aux plaies des deux techniques GLP utilisées (EDMG et DLEK) avec celles des plaies des techniques DSEK et DSAEK. Des changements hypermétropiques significatifs postopératoires ont été rapportés dans ces nouvelles techniques de GLP (DSEK et DSAEK), dont la source potentielle est le ménisque triangulaire donneur ajouté à la surface postérieure de la cornée du receveur.<sup>430, 493</sup> Ces changements ne sont pas présents dans la DLEK ni dans l'EDMG. En effet, dans la DLEK, le fait d'enlever une partie du tissu cornéen malade du receveur et de le remplacer par un greffon de presque même épaisseur évite une diminution de l'ampleur de la chambre antérieure puis du diamètre antéropostérieur de l'œil, ce qui causerait des changements de la composante sphérique après la chirurgie. Ensuite, dans le cas de l'EDMG, même si on ajoute un disque donneur tel que dans la DSEK/DSAEK, celui-ci est beaucoup plus mince et pourtant il n'occasionne pas non plus de variation du diamètre de la chambre antérieure.

On observe donc la présence de gaps et de steps dans la DLEK et la GTT. Ces paramètres sont absents dans l'EDMG, indice d'une meilleure préservation de l'anatomie de la cornée comparativement aux autres techniques. Le suivi des plaies DLEK a cependant permis de démontrer une diminution des paramètres gap et step. Ceci suggère



qu'avec le temps, le processus de remodelage tissulaire lié à la cicatrisation, finit par corriger ces défauts anatomiques pour donner un profil de la cornée progressivement semblable à celui d'une cornée normale.

Dans le cas de la GTT avec et sans suture, on n'a pas fait de suivi de l'évolution des plaies chez le même sujet. Ainsi, nous ne sommes en mesure de préciser s'il y a eu une diminution de ces paramètres avec le temps dans la GTT. Nous en avons la suggestion indirecte en regardant l'ensemble de nos cas GTT que l'intensité des steps et des gaps est moindre chez les sujets observés à un stade plus tardif après la chirurgie.

La présence de gaps entre les rebords du donneur et du receveur perdure avec le temps dans deux des trois types de chirurgies étudiées, la DLEK et la GTT. Cependant, on a observé des valeurs postopératoires plus grandes de gap dans la GTT.

Au contraire, la hauteur du step était plus élevée dans la DLEK que dans la GTT, c'est-à-dire que les rebords des receveurs étaient plus épais que ceux des donneurs. Ceci paraît raisonnable en tenant compte qu'on a retiré approximativement 30% de l'épaisseur totale de la cornée du receveur en trépanant un disque de tissu malade de 8 mm de diamètre et qu'on y a additionné un greffon donneur sain plus mince. Donc, la différence de proportion existante entre les rebords du receveur et ceux du donneur dépendent de la dissection manuelle de ces derniers.

On n'a pas observé d'œdème stromal et/ou épithélial au niveau des irrégularités entre le donneur et le receveur dans les cas DLEK ou GTT, ce qui indique la présence d'une barrière endothéliale fonctionnelle. Plusieurs études ont prouvé que l'activité mitotique des cellules endothéliales est limitée;<sup>494, 495</sup> le processus de guérison de cette couche se fait presque exclusivement par la migration et l'agrandissement des cellules de l'endothélium,<sup>356</sup> ce qui nous incite à penser qu'il s'agit de la cause du rétablissement de la fonction de la pompe Na/K au niveau de la plaie.

## 6.7 **Élévations de la surface antérieure de la cornée**

Des élévations de la surface antérieure de la cornée ont été trouvées dans le groupe GTT et elles sont absentes dans les deux types de GLP.

Bien qu'elles aient été aperçues plus fréquemment, et avec des mesures de hauteur plus élevées, dans le groupe des patients avec sutures, elles ont aussi été observées dans le groupe sans suture.

Cette distorsion topographique de la surface antérieure cornéenne est la conséquence d'une apposition *en marche d'escaliers* des rebords antérieurs de la plaie et/ou dû aux forces de compression d'une suture serrée (i.e., "the donut effect") qui sont nécessaires pour créer une fermeture étanche entre le tissu du donneur et celui du receveur.<sup>19, 291</sup> Au fur et à mesure que le processus cicatriciel progresse et que l'œdème disparaît, les sutures deviennent lâches, exercent moins de compression, ce qui cause une diminution progressive mais incomplète de la hauteur des élévations.

Des élévations précoces ou tardives peuvent aussi se produire en raison de la faible résistance de la plaie verticale à la tension. Ces déplacements affectent la distribution du film lacrymal ce qui peut entraîner des problèmes avec l'épithélium du receveur qui entre en contact avec la membrane de Bowman du donneur. Ces élévations sont aussi la cause d'une instabilité réfractive avec ou sans la présence des sutures, ce qui exige des changements fréquents de la prescription des lunettes ou des lentilles cornéennes.<sup>8, 19</sup>

Ce qu'on vient de mentionner met en évidence l'importance de la préservation de la surface antérieure en optique physiologique et c'est pour cette raison que l'époque de la GTT est révolue dans les pathologies strictement endothéliales.

## 6.8 Le décollement du greffon

Un cas de micro décollement du greffon a été observé avec de l'aide de l'OCT dans le groupe DLEK. Cette complication associée ou non à une dislocation du greffon dans la chambre antérieure, inconnue du temps de la GTT où le greffon était solidement fixé pleine épaisseur avec un ou 2 surjets et/ou des points de sutures séparés, constitue en ce moment la plus fréquente complication après la GLP, avec une fréquence variant de 4 % à 13,6 % après DLEK<sup>332-335</sup> et de 10 % à 25 % après DSAEK.<sup>328, 335, 460, 470</sup>

L'opacification de l'interface (*haze*), a aussi été rapportée, associée au décollement du greffon dans un cas DLEK. Hindman et coll. ont suggéré que dans la DLEK, il se produit une rupture tissulaire mécanique due à la dissection manuelle des disques donneur et receveur, ce qui peut entraîner une réponse cicatricielle vigoureuse résultant l'apparition de *haze*.<sup>496</sup>

Parmi les raisons qui peuvent amener à une pauvre adhérence entre le disque donneur et le stroma du receveur on peut mentionner l'absence de sutures, la présence de matériel viscoélastique ou de fluide dans l'interface, tout comme une récupération lente de la fonction de pompe de l'endothélium.<sup>334</sup> La fréquence plus élevée de dislocation du greffon dans les techniques DSEK/DSAEK est attribuée à surface plus lisse du lit du receveur qui ne favorise pas l'adhérence entre le donneur et le receveur.<sup>335, 497</sup> Les dislocations sont moins fréquentes dans la DLEK étant donné qu'on *insère* le disque donneur sous le rebord du lit du receveur.

Il est important de remarquer que même si un cas de décollement a été observé dans le groupe DLEK dans le postopératoire immédiat, notre étude a démontré une bonne apposition du greffon au lit receveur à l'échelle microscopique une fois le décollement a été résolu 3 mois après la chirurgie. Cette apposition continue 24 mois après la chirurgie.

Bien qu'aucun cas de décollement du greffon n'ait été trouvé dans l'EDMG, Gardea et coll. ont décrit un cas de décollement 5 jours après cette chirurgie.<sup>336</sup> Ils ont pensé que celui-ci était en partie dû au rétablissement trop lent de la fonction de pompe des cellules endothéliales (insuffisance primaire du greffon) en culture utilisées comparativement aux greffons préservés dans l'Optisol à 4°C.

### **6.9 Meilleure acuité visuelle corrigée et astigmatisme**

L'évaluation des paramètres fonctionnels a révélé une bonne récupération visuelle dans les deux techniques de GLP. Nos résultats d'acuité visuelle corrigée (BCVA) sont similaires à ceux publiés par Terry et coll. Ils ont trouvé une BCVA préopératoire moyenne de  $0,91 \pm 0,48$  unités LogMAR (20/162), comparativement à  $0,50 \pm 0,21$  unités LogMAR (20/63),  $0,45 \pm 0,25$  unités LogMAR (20/56), et  $0,41 \pm 0,23$  unités LogMAR (20/51) dans une série de 30 patients 3,6 et 12 mois après la technique DLEK avec grandes incisions.<sup>18</sup>

Ousley et coll. ont aussi rapporté des valeurs moyennes préopératoires de  $0,89 \pm 0,55$  unités LogMAR et de  $0,40 \pm 0,23$  unités LogMAR (20/50),  $0,39 \pm 0,23$  unités LogMAR (20/48) dans une autre série de 20 patients 12 et 24 mois après DLEK.<sup>5</sup>

Des changements non significatifs de BCVA ont aussi été observés dans notre étude en comparant les résultats obtenus à 12 et 24 mois après DLEK. Ceci indique qu'il existe une stabilité optique de la cornée après DLEK.<sup>5</sup>

Nous avons également remarqué une récupération de la BCVA dans les groupes GTT avec et sans suture, observant des résultats tardifs similaires (Groupe  $\leq 31$  mois :  $0,56 \pm 0,15$  unités LogMar; Groupe 32 à 45 mois :  $0,39 \pm 0,08$  unités LogMar) à ceux des techniques DLEK et EDMG.

Cependant, la récupération visuelle a été considérablement plus rapide après les deux techniques de GLP que dans la GTT, ce qui a déjà été suggéré dans la littérature. Jonas et coll. ont rapporté des valeurs moyennes de BCVA  $34 \pm 25$  mois après GTT avec et sans suture de 20/42 (0,31 unités LogMAR) et 20/48 (0,39 unités LogMAR) dans une série de 23 patients avec diagnostic de dystrophie de Fuchs.<sup>471</sup> De plus, Davis et coll. ont obtenu des valeurs moyennes de BCVA de 20/43 (0,32 unités LogMAR) 2 ans après la chirurgie combinée (GTT plus cataracte) en présence de sutures dans une série de 47 patients.<sup>14</sup> Des valeurs comparables d'acuité visuelle ont été rapportées par Terry 6 et 12 mois après DLEK.<sup>18</sup> Il existe une récupération visuelle plus rapide dans les greffes lamellaires postérieures.

Les résultats d'astigmatisme dans le groupe DLEK ont montré une augmentation de ce paramètre 3 mois après la chirurgie comparativement aux valeurs postopératoires. Nous avons attribué cette augmentation à l'aplatissement des tissus cornéens au niveau de la plaie limbique et en présence de points de suture. Néanmoins, ces valeurs ont progressivement diminué avec le temps.

Nos valeurs moyennes d'astigmatisme sont aussi semblables à celles rapportées par Terry et Ousley après DLEK avec grande incision de 9 mm ( $2,28 \pm 1,03$  D et  $2,31 \pm 0,28$  D à 6 et 12 mois du postopératoire dans une série de 30 cas et,  $2,04 \pm 1,05$  D et  $1,76 \pm 0,66$  D à 12 et 24 mois dans une série de 20 cas).<sup>4, 5</sup> Des valeurs plus basses d'astigmatisme ont été observées après EDMG, ce qui a été attribué à la présence d'une incision limbique de taille plus petite non suturée.

Dans les cas GTT avec et sans suture, la réfraction manifeste résulte en des valeurs moyennes d'astigmatisme plus élevées que dans les GLP. Nos résultats d'astigmatisme GTT concordent avec ceux typiquement observés dans cette technique (entre 3 and 6 D avec valeurs de déviation standard élevées).<sup>321</sup>

Les diverses techniques de sutures utilisées afin de fixer le greffon donneur ont été nommées comme une des principales causes d'astigmatisme.<sup>291, 294, 297, 498</sup> Néanmoins, plusieurs études comparatives entre les différentes techniques de sutures donnent des résultats contradictoires. Lagoutte et coll. constatent que l'astigmatisme moyen à 2 mois est de respectivement 6 et 5 D dans les groupes points séparés avec surjet et surjet seul.<sup>499</sup> À 2 ans, il n'est plus que de 3,11 D avec points séparés contre 4,28 D avec surjet. Inversement, pour van Meter,<sup>6</sup> l'astigmatisme dans le groupe suturé par points séparés reste définitivement supérieur au groupe suturé par surjet seul. En tenant compte de ces données et du petit nombre de cas contraires, nous avons décidé de ne pas prendre en compte les techniques de sutures utilisées dans ce projet.

Solano et coll. ont rapporté des différences non significatives de mesures de kératométrie dans une série de 30 cas, utilisant les techniques de double surjet et de surjet simple ajustable ( $46,5 \pm 1,8$  D et  $45,6 \pm 2,0$  respectivement;  $p = 0,09$ ) 1 mois après que les sutures aient été retirées.<sup>500</sup> Les sutures ont été laissées en place plus longtemps dans le groupe avec surjet simple ( $611 \pm 224$  jours vs.  $408 \pm 177$  jours dans la technique de surjet double;  $p = 0,01$ ). Les auteurs ont observé une augmentation significative de la courbure cornéenne dans le groupe avec surjet simple. Cette différence avec le groupe avec surjet double a disparu une fois que les sutures aient été enlevées. Ainsi, ils ont conclu que dans le groupe avec surjet simple, l'astigmatisme avait augmenté sans tenir compte du temps postopératoire significativement plus long avant le retrait des sutures. Ceci suggère que la plaie ne change pas pour s'adapter à la configuration dictée par la tension exercée par les sutures. En revanche, l'astigmatisme final est déterminé principalement par les courbures préexistantes, les incisions chirurgicales du donneur et du receveur, et leur apposition. Ceci pourrait expliquer l'astigmatisme observé dans notre groupe GTT sans suture.

Les mesures d'astigmatisme topographique ont été aussi similaires à celles rapportées par Ousley et coll. après DLEK. ( $2,3 \pm 1,1$  D et  $2,4 \pm 1,1$  D 12 et 24 mois dans une série de 20 cas).<sup>5</sup>

Les mesures de kératométrie par topographie Orbscan obtenues chez les patients GTT avec et sans suture ont été plus élevées dans la GTT que dans la DLEK. Ceci s'explique par le fait que dans les techniques de GLP, l'absence d'incision cornéenne et de sutures aident à mieux maintenir la forme et la courbure de la cornée après la chirurgie.<sup>19</sup>

Dans la GTT, les sutures et l'incision circulaire favorisent l'apparition d'une topographie imprévisible associée fréquemment à un astigmatisme irrégulier.<sup>12, 14, 143, 501, 502</sup> Cet astigmatisme, parfois très important, peut compromettre le résultat visuel d'un greffon pourtant transparent. Dans cette étude, la nature irrégulière de l'astigmatisme après la greffe transfixiante a été évidenciée en analysant les valeurs moyennes d'index d'irrégularité mesurées par l'Orbscan dans les groupes de GTT avec et sans suture. Ce type d'astigmatisme, qui se manifeste par le phénomène de polyopie monoculaire (perception d'images multiples), comprendrait les phénomènes provenant du fait que les rayons qui pénètrent dans l'œil par un même plan méridien ne se réunissent pas dans un même foyer. L'astigmatisme peut être aussi accompagné d'anisométrie.<sup>264 503</sup>

L'anisométrie c'est-à-dire la différence de réfraction entre les deux yeux, est importante à partir de 2 D. Dans le cas que cette différence ne soit pas compensée, le couple oculaire est en situation de vision monoculaire. Ainsi, l'œil qui présente le plus grand défaut de réfraction optique est pénalisé. L'image rétinienne dont la qualité est la plus mauvaise est neutralisée au niveau cortical.<sup>106</sup>

Les amétropies sphériques postopératoires, telles que la myopie et l'hypermétropie peuvent aussi être observées après la GTT.<sup>14, 503</sup> Dans notre étude,

l'amétropie sphérique postopératoire était principalement myopique dans les groupes GTT avec sutures ( $\leq 6$  mois :  $- 1,75 \pm 0,82$  D ; 7 à 12 mois :  $- 0,73 \pm 1,79$  D ; 14 à 24 mois :  $- 0,38 \pm 0,45$  D) et sans suture (20 à 31 mois :  $- 2,25 \pm 0,97$  D ; 32 à 45 mois :  $- 0,34 \pm 1,59$  D). Ces résultats semblent conformes aux données de la littérature.<sup>110</sup> On ne dispose pas de la mesure de la longueur axiale ni de réfraction manifeste pour tous les patients, ce qui ne permet pas d'évaluer de manière satisfaisante la proportion de patients réellement myopes avant la greffe. De fait, il est difficile d'évaluer l'influence de la greffe sur l'évolution de la réfraction sphérique. Cependant, les greffons étaient surdimensionnés de 0,25 à 0,50 mm par rapport au diamètre de trépanation du receveur, ce qui théoriquement aurait pour effet de préserver la courbure cornéenne et donc de conserver l'amétropie sphérique préexistante.<sup>504</sup> L'utilisation d'un greffon de même taille que le diamètre de trépanation du receveur permettait de réduire la myopie postopératoire par aplatissage du greffon. Cela aurait nonobstant l'inconvénient théorique de favoriser l'apparition d'hypermétropie, des syndromes ischémiques et d'hypertension intraoculaire postopératoires en réduisant la profondeur de chambre antérieure et, ce faisant, fermant l'angle de la chambre antérieure de l'œil.<sup>471</sup>

Ces amétropies peuvent bien sûr être compensées par des méthodes optiques. Toutefois, dans les cas sévères, le port de lunettes entraîne souvent une aniséiconie (c'est-à-dire la différence de taille des images au niveau de la rétine de chaque œil) difficile à tolérer.<sup>471</sup> Le port de lentilles de contact peut être une solution convenable mais elle fait néanmoins courir un risque important de néovascularisation, de lésion épithéliale avec ulcère de cornée, et même de dommage endothélial avec au maximum un rejet de greffe. De plus, ce port de lentilles peut être d'autant plus difficile qu'il s'agit souvent de sujets âgés ou porteurs d'un syndrome sec ou de blépharite. C'est dans ces cas qu'on est amené à proposer un traitement chirurgical pour traiter ces amétropies.<sup>505, 506</sup>

Il est important de mentionner que dans la GTT, la puissance cornéenne finale ne sera pas connue jusqu'à ce que les sutures soient complètement enlevées, et ceci peut



arriver mêmes quelques années après la chirurgie. Brierly et coll. ont remarqué ce qu'on vient de mentionner en rapportant des valeurs moyennes d'équivalents sphériques de + 2,10 D après greffe totale en présence de sutures (signe de la présence de sutures très serrées et d'un greffon aplati) et de - 4,73 D sans suture (indice de l'absence des forces de compression et d'augmentation de la courbure cornéenne).<sup>507</sup> Cette variation de la puissance réfractive de la cornée est due aux déplacements précoces ou tardifs de la plaie verticale qui peuvent causer une distorsion significative de l'anatomie des surfaces antérieure et postérieure de la cornée. Ainsi, l'instabilité réfractive qui en résulte exige des changements fréquents de la prescription des lunettes ou des verres de contact.<sup>4</sup>

Dans cette étude, on a observé que les valeurs moyennes d'équivalents sphériques étaient de  $0,64 \pm 0,80$  D,  $0,47 \pm 0,30$  D,  $0,86 \pm 0,53$  D et  $0,87 \pm 0,57$  D 3, 6, 12 et 24 mois après la DLEK. Ceci montre que la puissance de la cornée est stable après la GLP, contrairement à ce qui a déjà été observé dans la GTT.

Nous n'avons pas pu obtenir les données de topographie ni celles de la sphère dans les cas EDMG. En conséquence, nous n'avons pas été en mesure de comparer les résultats de kératométrie Orbscan et d'équivalents sphériques des deux autres techniques avec ceux de greffe endothéliale-membrane de Descemet.

# CHAPITRE 7

## Conclusion et perspectives

Ce travail nous a permis de démontrer l'utilité de l'OCT (Stratus OCT, Version 3), appareil initialement conçu pour l'étude de la rétine et du nerf optique, pour l'évaluation et le suivi de l'anatomie cornéenne avant et après la greffe de cornée. Les résultats obtenus ont prouvé qu'avec peu de modifications, le Stratus OCT est une méthode d'imagerie sans contact oculaire qui permet d'obtenir facilement des images de la cornée généralement de grande qualité.

Nous avons parfois observé des images de moindre ou de mauvaise qualité, dû à l'évaporation du film lacrymal. L'utilisation de larmes artificielles pour lubrifier la surface antérieure et le clignement des paupières avant l'acquisition de l'image ont été d'une grande utilité pour augmenter la qualité des d'images.

Nous avons développé un algorithme de traitement d'images pour la mise à l'échelle des images cornéennes.

La pachymétrie OCT a démontré des avantages comparativement à la pachymétrie US. Premièrement, l'utilité du Stratus OCT pour mesurer l'épaisseur centrale de la cornée (CCT) a été confirmée, en particulier en cas de décollement du greffon où les mesures de la pachymétrie US se sont avérées inexactes, l'ultrason confondant le liquide de l'interface donneur/receveur avec l'humeur aqueuse, mesurant ainsi uniquement l'épaisseur du receveur. Deuxièmement, l'OCT a aussi permis de différencier l'épaisseur et les caractéristiques du donneur et du receveur dans les cas de GLP.

Il est important de souligner que les valeurs de pachymétrie OCT et US étaient fortement corrélées dans la population que nous avons étudié, tant pour les cornées normales qu'œdématisées et qu'on n'a pas remarqué de différence significative entre les valeurs moyennes des deux techniques. Ceci confirme qu'en présence des mêmes conditions existantes dans notre étude, la technique OCT est une technique utile et valide pour mesurer l'épaisseur cornéenne.

La CCT a été l'un des paramètres mesurés dans les trois techniques chirurgicales utilisées dans la présente étude, l'épaisseur cornéenne et son évolution constituant un indicateur important de succès du remplacement endothélial. Des valeurs préopératoires élevées de CCT, caractéristique des endothéliopathies décompensées, ont été mesurées, de même que des valeurs normales postopératoires dans la majorité des cas. Les résultats postopératoires permettent de conclure que le but principal des transplantations de cornée dans les cas de dystrophie de Fuchs et de kératopathie bulleuse, i.e., celui de remplacer un endothélium malade par un endothélium sain capable de maintenir la fonction de pompe, a été atteint.

Les mesures de pachymétrie du donneur et du receveur dans la GLP nous ont permis de conclure qu'il existe une solidarité entre les couches qui enflent ou s'amincissent ensemble et proportionnellement après la greffe, ce qui suggère que le receveur n'est pas plus à l'abri de la décompensation que le greffon donneur. Sur ce point, la GLP ne présente donc pas d'avantage sur la GTT. Les limites entre le donneur et le receveur ont été en général plus difficiles à différencier dans l'EDMG en raison de la minceur du donneur.

Les images OCT pour l'étude de l'anatomie des plaies de greffe de cornée ont montré des différences importantes entre les trois techniques chirurgicales utilisées. Certains de ces paramètres, comme le step et le gap, sont plus prononcés dans la GTT que

dans la DLEK ou complètement absents dans l'EDMG. D'autres, comme la compression tissulaire sont observés seulement que dans DLEK. Ceci laisse entrevoir que la distorsion de la plaie varie proportionnellement à la profondeur de la découpe stromale du receveur, à partir de la face postérieure de la cornée. Dans les trois techniques utilisées dans cette étude on touche cette surface postérieure. Cependant on a remarqué que moins la découpe s'avance vers la face antérieure, moins elle affecte l'intégrité anatomique de la cornée et meilleurs sont les résultats fonctionnels, le pire cas étant la découpe totale jusqu'à la face antérieure.

Les élévations de la surface antérieure de la cornée ont été observées uniquement après la GTT. À l'opposé, dans les deux types de GLP, la surface antérieure est demeurée intacte, ce qui confirme que l'absence de sutures, d'incision de la surface antérieure et d'une trépanation de pleine épaisseur permettent une meilleure conservation de l'anatomie de la cornée.

Nous avons aussi mentionné l'apparition d'une nouvelle complication qui n'avait jamais été observée dans la GTT: le micro-décollement du greffon. Il s'agit de la complication la plus fréquemment observée dans les différentes techniques de GLP. De plus, on a décrit des enroulements périphériques de la membrane de Descemet dans l'EDMG. Puisque ces deux paramètres ont été détectés en utilisant l'OCT, ce qui confirme l'utilité de cet appareil pour le diagnostic et le suivi de micro-décollements du greffon et d'enroulements de la Descemet.

L'étude que nous avons réalisée a démontré que tous les paramètres d'apposition postérieure sous-optimale et d'élévations de la surface antérieure (observé uniquement dans la GTT) finissent par diminuer avec le temps, évoluant à des degrés variables vers un profil topographique plus semblable à celui d'une cornée normale. Ce processus paraît être plus long et plus incomplet dans les cas de GTT à cause de la durée de la cicatrisation, du type de plaie et de la présence de sutures (Fig. 7.1 A et B).

Les irrégularités observées au niveau de la plaie témoignent des limites physiques de la dissection manuelle du donneur et du receveur dans la GLP, ainsi que de la trépanation verticale et l'utilisation des sutures dans la GTT. On s'attend à ce que l'automatisation et la précision du laser femto-seconde permettent plus de précision et de reproductibilité dans la découpe, une meilleure congruence entre le donneur et le lit receveur, et une plus grande stabilité du greffon, avec des résultats optiques améliorés.

Les résultats d'acuité visuelle et de réfraction révèlent une récupération visuelle rapide et sans changements significatifs d'astigmatisme après les deux techniques de GLP, contrairement à la GTT. Cependant, en comparant les deux techniques de GLP, on a observé des résultats d'astigmatisme plus bas dans l'EDMG que dans la DLEK, ce qu'on a attribué à la présence de l'incision limbique plus petite et sans suture.

Les paramètres de topographie ont montré que la surface cornéenne antérieure reste quasi intacte dans le cas de la GLP contrairement à la GTT avec et sans suture, ce qui concorde avec nos résultats d'astigmatisme réfractif.

En tenant compte de ce que nous venons de dire, nous concluons que le Stratus OCT a démontré être un outil utile pour l'étude de l'anatomie microscopique des plaies chirurgicales de la cornée. Les plus récentes versions de tomographie de cohérence optique (AC-OCT) développées pour l'étude du segment antérieur de l'œil ainsi que l'OCT par domaine spectral (SD-OCT) laissent prévoir des résultats encore plus prometteurs pour l'imagerie de la cornée.<sup>474, 475</sup>

Aussi, la greffe lamellaire postérieure a montré qu'elle permet une meilleure conservation de la morphologie de la cornée que la greffe de pleine épaisseur. Ceci nous permet d'avancer que la GLP pourrait être la technique chirurgicale à adopter comme traitement idéal pour les maladies de l'endothélium de la cornée.

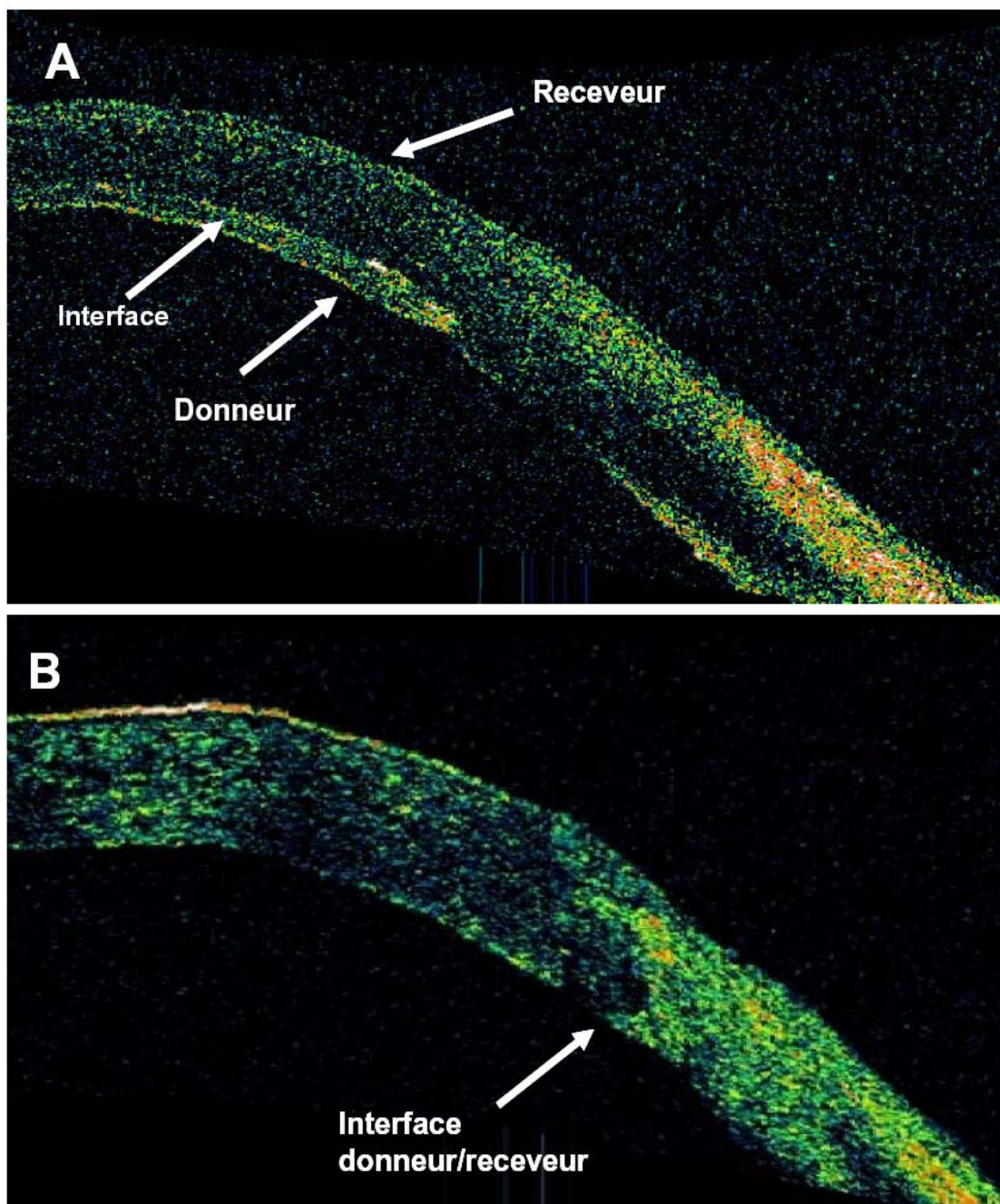


Figure 7.1: Images OCT de l'anatomie de la cornée 2 ans après DLEK et 12 ans après GTT.

Il y a quelques années seulement, plusieurs chirurgiens de la cornée considéraient la GTT comme une solution de dernier recours pour permettre de redonner un peu de vision à un œil fonctionnellement aveugle. Cependant, l'évolution rapide des techniques, des technologies, des pensées et des paradigmes permettent maintenant l'avènement d'une ère nouvelle dans ce domaine. La littérature scientifique nous confirme qu'aux paramètres de succès jadis limités à la transparence du greffon, l'acuité visuelle et la réfraction succèdent progressivement des notions d'intégrité anatomique du profil cornéen, de qualité optique de l'image rétinienne, de réadaptation accélérée et d'optimisation de la qualité de vie.

Un exemple probant d'évolution accélérée des techniques de transplantation de la cornée est la greffe lamellaire postérieure, où la DLEK a été en grande partie remplacée par d'autres techniques comme la DSAEK. L'importance de ce travail réside, donc, à documenter les résultats de l'étude de plaies de la cornée par ces techniques chirurgicales en transition, ce qui représente une occasion unique de mieux comprendre leur impact sur l'anatomie et la biomécanique de la cornée, et ce, malgré le petit nombre de cas.

## RÉFÉRENCES

1. Maeno A, Naor J, Lee HM, et al. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea* 2000;19(1):7-11.
2. Borboli S, Colby K. Mechanisms of disease: Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15(1):17-25.
3. Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea* 2000;19(5):611-6.
4. Terry MA, Ousley PJ. Replacing the endothelium without corneal surface incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology* 2003;110(4):755-64; discussion 64.
5. Ousley PJ, Terry MA. Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology* 2005;112(1):50-7.
6. Abou-Jaoude ES, Brooks M, Katz DG, Van Meter WS. Spontaneous wound dehiscence after removal of single continuous penetrating keratoplasty suture. *Ophthalmology* 2002;109(7):1291-6; discussion 7.
7. Stechschulte SU, Azar DT. Complications after penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40(1):27-43.
8. Sugar A, Sugar J. Techniques in penetrating keratoplasty: a quarter century of development. *Cornea* 2000;19(5):603-10.
9. Serdarevic ON, Renard GJ, Pouliquen Y. Randomized clinical trial of penetrating keratoplasty. Before and after suture removal comparison of intraoperative and postoperative suture adjustment. *Ophthalmology* 1995;102(10):1497-503.
10. Dursun D, Forster RK, Feuer WJ. Surgical technique for control of postkeratoplasty myopia, astigmatism, and anisometropia. *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):807-15.



11. Riddle HK, Jr., Parker DA, Price FW, Jr. Management of postkeratoplasty astigmatism. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9(4):15-28.
12. Binder PS. The effect of suture removal on postkeratoplasty astigmatism. *Am J Ophthalmol* 1988;106(4):507.
13. Williams KA, Ash JK, Pararajasegaram P, et al. Long-term outcome after corneal transplantation. Visual result and patient perception of success. *Ophthalmology* 1991;98(5):651-7.
14. Davis EA, Azar DT, Jakobs FM, Stark WJ. Refractive and keratometric results after the triple procedure: experience with early and late suture removal. *Ophthalmology* 1998;105(4):624-30.
15. Melles GR, Eggink FA, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998;17(6):618-26.
16. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, et al. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127(3):340-1.
17. Jones DT, Culbertson WW, abstract no 342. Endothelial lamellar keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(suppl):76.
18. Terry MA, Ousley PJ. Rapid visual rehabilitation after endothelial transplants with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea* 2004;23(2):143-53.
19. Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea* 2001;20(1):14-8.
20. Terry MA. Deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): pursuing the ideal goals of endothelial replacement. *Eye* 2003;17(8):982-8.
21. Melles GR, Lander F, van Dooren BT, et al. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. *Ophthalmology* 2000;107(10):1850-6; discussion 7.
22. Gardea E, Adam P, Brasseur G, Muraine M. [Descemet membrane graft in a patient with Fuchs endothelial dystrophy]. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(6):658-9.

23. Lecleire-Collet A, Muraine M, Menard JF, Brasseur G. Evaluation of macular changes before and after successful retinal detachment surgery using stratus-optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):176-9.
24. Lalezary M, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):576-82.
25. Baikoff G, Lutun E, Ferraz C, Wei J. [Analysis of the eye's anterior segment with optical coherence tomography. Static and dynamic study]. *J Fr Ophtalmol* 2005;28(4):343-52.
26. Puech M, El Maftouhi A. [OCT3 exploration of anterior segment]. *J Fr Ophtalmol* 2004;27(5):459-66.
27. Oyster CW. *The Human Eye: Structure and Function*. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 1999.
28. Klyce SD, Beuerman RW. Structure and function of the cornea. In: Kaufman HE, McDonald MB, ed, eds. *The cornea*. Boston: Butterwoth-Heinemann, 1988.
29. Duke-Elder S, Wybar KC. *The Anatomy of the Visual System*. In: Duke-Elder S, ed, ed. *System of Ophthalmology*. St-Louis: C.V. Mosby, 1961; v. Vol.2.
30. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *The cornea*. In: Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE, ed, eds. *Histology of the human eye: Atlas and textbook*. Philadelphia: Saunders, W.B., 1971.
31. Cubalchini R. Modal wave-front estimation from phase derivative measurements. *J Opt Soc Am* 1979;69:972-7.
32. Doss J.D. HRL, Rowsey J.J, Brown D.P. . Method for calculation of corneal profile and power distribution. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1261-5.
33. Dorsch R.G. HWA, Esser G.K. Accurate computation of mean power and astigmatism by means of Zernike polynomials. *J Opt Soc Am* 1998;15:1686-8
34. Gatinel D, Haouat M, Hoang-Xuan T. [A review of mathematical descriptors of corneal asphericity]. *J Fr Ophtalmol* 2002;25(1):81-90.

35. Gatinel D, Malet J, Hoang-Xuan T, Azar DT. Corneal asphericity change after excimer laser hyperopic surgery: theoretical effects on corneal profiles and corresponding Zernike expansions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(5):1349-59.
36. Eghbali F, Yeung KK, Maloney RK. Topographic determination of corneal asphericity and its lack of effect on the refractive outcome of radial keratotomy. *Am J Ophthalmol* 1995;119(3):275-80.
37. Kiely PM, Smith G, Carney G. The mean shape of the human cornea. *Optica Acta* 1982;29:1027-40.
38. Guirao A, Redondo M, Artal P. Optical aberrations of the human cornea as a function of age. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2000;17(10):1697-702.
39. Ehlers N. The Precorneal Film. *Biomicroscopical, Histological and Chemical Investigations. Acta Ophthalmol Suppl* 1965:SUPPL 81:1-134.
40. Records RE. The tear film. In: Duane TD, Jaeger EA, ed, eds. *Biomedical foundation of ophthalmology*, 3rd.ed ed. Philadelphia: Harper & Row, 1985.
41. Milder B. The lacrimal apparatus. In: Moses RA, ed, ed. *Adler's physiology of the eye*, 7th ed ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1981.
42. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22(2):69-87.
43. Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface. *Cornea* 2002;21(2 Suppl 1):S17-22.
44. Ehlers N. Morphology and histochemistry of the corneal epithelium of mammals. *Acta Anat (Basel)* 1970;75(2):161-98.
45. Fine BS, Yanoff M. The cornea and Sclera. In: Row H, ed, ed. *Ocular Histology: a Text and Atlas*. Hagerstown, 1979.
46. Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 1999;145(4):769-82.
47. Pfister RR. The normal surface of corneal epithelium: a scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol* 1973;12(9):654-68.

48. McLaughlin BJ, Caldwell RB, Sasaki Y, Wood TO. Freeze-fracture quantitative comparison of rabbit corneal epithelial and endothelial membranes. *Curr Eye Res* 1985;4(9):951-61.
49. Pouliquen Y, Limon S, Faure JP, Bisson J. La cornée, le limbe est la sclérotique. In: Cie M, ed, ed. *Atlas d'histologie et d'ultrastructure du globe oculaire*. Paris, 1969.
50. Gipson IK. Cytoplasmic filaments: their role in motility and cell shape. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(12):1081-4.
51. Ray MC, Gately LE, 3rd. Basement membrane zone. *Clin Dermatol* 1996;14(4):321-30.
52. Sage H. Collagens of basement membranes. *J Invest Dermatol* 1982;79 Suppl 1:51s-59s.
53. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28(2):212-20.
54. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1986;103(4):1577-86.
55. Rousselle P, Keene DR, Ruggiero F, et al. Laminin 5 binds the NC-1 domain of type VII collagen. *J Cell Biol* 1997;138(3):719-28.
56. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, et al. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1987;104(3):611-21.
57. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn* 1993;197(4):255-67.
58. Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, et al. Human corneal basement membrane heterogeneity: topographical differences in the expression of type IV collagen and laminin isoforms. *Lab Invest* 1995;72(4):461-73.
59. Jacobsen IE, Jensen OA, Prause JU. Structure and composition of Bowman's membrane. Study by frozen resin cracking. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62(1):39-53.
60. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229(2):164-71.

61. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* 1986;18(1):1-10.
62. Wessel H, Anderson S, Fite D, et al. Type XII collagen contributes to diversities in human corneal and limbal extracellular matrices. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(11):2408-22.
63. Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Rodrigues M, et al. Development of the anchoring structures of the epithelium in rabbit and human fetal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(5):727-36.
64. Scroggs MW, Klintworth GK. Normal eye and ocular adnexa. In: Sternberg SS, ed, ed. *Histology for pathologists*. New York: Raven Press, 1992.
65. Smith ME, Kincaid MC, West CE, eds. *Cornée et sclère: Tuniques externes*. Paris: Elsevier, 2004; 27-30.
66. Maurice DM. The Cornea and Sclera. In: Davson H, ed, ed. *The Eye*. Orlando: Academic Press, 1984.
67. Ojeda JL, Ventosa JA, Piedra S. The three-dimensional microanatomy of the rabbit and human cornea. A chemical and mechanical microdissection-SEM approach. *J Anat* 2001;199(Pt 5):567-76.
68. Payrau P, Pouliquen Y, Faure JP, Offret G. [Corneal transparency]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1967;80:1-35.
69. Radner W, Zehetmayer M, Aufreiter R, Mallinger R. Interlacing and cross-angle distribution of collagen lamellae in the human cornea. *Cornea* 1998;17(5):537-43.
70. Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. *Biochem J* 1988;252(2):313-23.
71. Birk DE, Zycband EI, Winkelmann DA, Trelstad RL. Collagen fibrillogenesis in situ. Discontinuous segmental assembly in extracellular compartments. *Ann N Y Acad Sci* 1990;580:176-94.
72. Kurpakus-Wheater M, Kernacki KA, Hazlett LD. Maintaining corneal integrity how the "window" stays clear. *Prog Histochem Cytochem* 2001;36(3):185-259.

73. Scott JE, Haigh M. 'Small'-proteoglycan:collagen interactions: keratan sulphate proteoglycan associates with rabbit corneal collagen fibrils at the 'a' and 'c' bands. *Biosci Rep* 1985;5(9):765-74.
74. Jester JV, Rodrigues MM, Herman IM. Characterization of avascular corneal wound healing fibroblasts. New insights into the myofibroblast. *Am J Pathol* 1987;127(1):140-8.
75. Ueda A, Nishida T, Otori T, Fujita H. Electron-microscopic studies on the presence of gap junctions between corneal fibroblasts in rabbits. *Cell Tissue Res* 1987;249(2):473-5.
76. Assouline M, Chew SJ, Thompson HW, Beuerman R. Effect of growth factors on collagen lattice contraction by human keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(5):1742-55.
77. Reim M KA, Schrage N. The cornea surface and wound healing *Retinal Eye Res* 1997;16:183-225.
78. Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999;18(4):529-51.
79. Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990;63(1):21-9.
80. Sappino AP, Schurch W, Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. *Lab Invest* 1990;63(2):144-61.
81. Finch PW, Rubin JS, Miki T, et al. Human KGF is FGF-related with properties of a paracrine effector of epithelial cell growth. *Science* 1989;245(4919):752-5.
82. Matsumoto K, Hashimoto K, Yoshikawa K, Nakamura T. Marked stimulation of growth and motility of human keratinocytes by hepatocyte growth factor. *Exp Cell Res* 1991;196(1):114-20.

83. Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Effect of epidermal growth factor, hepatocyte growth factor, and keratinocyte growth factor, on proliferation, motility and differentiation of human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 1994;59(6):665-78.
84. Wilson SE. Role of apoptosis in wound healing in the cornea. *Cornea* 2000;19(3 Suppl):S7-12.
85. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1982;100(12):1942-7.
86. Binder PS, Rock ME, Schmidt KC, Anderson JA. High-voltage electron microscopy of normal human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(8):2234-43.
87. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I-IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229(2):157-63.
88. Tamura Y, Konomi H, Sawada H, et al. Tissue distribution of type VIII collagen in human adult and fetal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(9):2636-44.
89. Kapoor R, Bornstein P, Sage EH. Type VIII collagen from bovine Descemet's membrane: structural characterization of a triple-helical domain. *Biochemistry* 1986;25(13):3930-7.
90. Sawada H, Konomi H, Hirosawa K. Characterization of the collagen in the hexagonal lattice of Descemet's membrane: its relation to type VIII collagen. *J Cell Biol* 1990;110(1):219-27.
91. Sumide T, Nishida K, Yamato M, et al. Functional human corneal endothelial cell sheets harvested from temperature-responsive culture surfaces. *Faseb J* 2006;20(2):392-4.
92. Renard G, Dighiero P, Ellies P, Trong TT. *Physiologie de la cornée*. Paris: Elsevier-Masson, 2001; 22-3.
93. Rosenfield M. *Refractive status of the eye*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998.
94. Dighiero P, Renard G, Than-Trong Thong PE, eds. *La cornée*. Paris: Elsevier Masson, 2001; 236.

95. Borderie V. Kératoplastie transfixiante à but optique. In: Les greffes en ophtalmologie. Paris: Elsevier, 2004.
96. Fatt I, Weissman BA. Physiology of the eye: an introduction to the vegetative functions, 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992; 117.
97. Riley MV, Winkler BS, Peters MI, Czajkowski CA. Relationship between fluid transport and in situ inhibition of Na(+)-K+ adenosine triphosphatase in corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(2):560-7.
98. Riley MV, Winkler BS, Starnes CA, et al. Regulation of corneal endothelial barrier function by adenosine, cyclic AMP, and protein kinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(11):2076-84.
99. Klyce SD, Beuerman RW. Anatomy of physiology of the cornea. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, eds. *The cornea*, 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998.
100. Kaufman PL, Alm A. *Adler's physiology of the eye: Clinical application*, 10th ed. St. Louis: Mosby, 2003; 59-95.
101. Cohen KL, Tripoli NK, Pellom AC, et al. A new photogrammetric method for quantifying corneal topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(3):323-30.
102. Corbett MC OBD, Jongsma FHM, Stultiens BA, Marshall J. Corneal topography using a new moire-image based system. *Eur J Implant Refract Surg* 1995;7:353-70.
103. Corbett MC OBD, Saunder D, Rosen ES. The interpretation of corneal topographical maps. *Eur J Implant Ref Surg* 1994;6:153-58.
104. Dunne MC, Royston JM, Barnes DA. Normal variations of the posterior corneal surface. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70(2):255-61.
105. Royston JM, Dunne MC, Barnes DA. Measurement of the posterior corneal radius using slit lamp and Purkinje image techniques. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10(4):385-8.
106. Atchinson DA, Smith G. *Optics of the human eye*. Oxford, 2000; 269.
107. Atchinson DA SG, ed. *Optics of the human eye*. Oxford, 2000; 269 pages.



108. Burek H, Douthwaite WA. Mathematical models of the general corneal surface. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993;13(1):68-72.
109. Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res* 2006;46(6-7):993-1001.
110. Sagnieres H, Doat M, Girard A, et al. [Visual outcome in keratoconus patients 1 and 2 years after penetrating keratoplasty]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(5):465-73.
111. Batterbury M, Bowling B. Thèmes ophtalmologiques particuliers. In: *Ophthalmology*. Paris: Elsevier, 2005.
112. Wang M, ed. Irregular astigmatism. NJ: Slack, 2008; 320.
113. Nichamin LD. Astigmatism control. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(4):485-93.
114. Mandell RB. Everett Kinsey Lecture. The enigma of the corneal contour. *Clao J* 1992;18(4):267-73.
115. Burris TE, Holmes-Higgin DK, Silvestrini TA, et al. Corneal asphericity in eye bank eyes implanted with the intrastromal corneal ring. *J Refract Surg* 1997;13(6):556-67.
116. Tabernero J, Klyce SD, Sarver EJ, Artal P. Functional optical zone of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1053-60.
117. Liu Z, Yang X, Zhang M. Topography of the normal cornea. In: Wang M, Swartz T, eds. *Corneal topography in the wave front era*. New Jersey: Slack Inc., 2006.
118. Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs' dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982;100(12):1952-5.
119. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1910;76:478-508.
120. Goar EL. Dystrophy of the corneal endothélium (cornea guttata), with report of a histological examination. *Am J Ophthalmol* 1934;17:215-21.
121. Hogan JM, Wood I, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1974;78:363-83.

122. Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 1967(64):1155-8.
123. Magovern M, Beauchamp GR, McTigue JW, et al. Inheritance of Fuchs' combined dystrophy. *Ophthalmology* 1979;86(10):1897-923.
124. Rosenblum P, Stark WJ, Maumenee IH, et al. Hereditary Fuchs' Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980;90(4):455-62.
125. El-Ashry MF, Abd El-Aziz MM, Hardcastle AJ, et al. A clinical and molecular genetic study of autosomal-dominant stromal corneal dystrophy in British population. *Ophthalmic Res* 2005;37(6):310-7.
126. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 1993;38(2):149-68.
127. Bourcier T, Borderie V, Laroche L. [New genetic approaches to corneal dystrophies]. *J Fr Ophtalmol* 1999;22(2):234-40.
128. Borderie V, Baudrimont M, Bourcier T, et al. [Cornea guttata and Fuchs' dystrophy]. *J Fr Ophtalmol* 1999;22(9):987-1002.
129. Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet* 2001;10(21):2415-23.
130. Muragaki Y, Jacenko O, Apte S, et al. The alpha 2(VIII) collagen gene. A novel member of the short chain collagen family located on the human chromosome 1. *J Biol Chem* 1991;266(12):7721-7.
131. Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea* 1988;7(1):2-18.
132. Rodrigues MM, Krachmer JH, Hackett J, et al. Fuchs' corneal dystrophy. A clinicopathologic study of the variation in corneal edema. *Ophthalmology* 1986;93(6):789-96.
133. Iwamoto T, DeVoe AG. Electronic microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1971;10:9-28.

134. Kenney MC, Labermeier U, Hinds D, Waring GO, 3rd. Characterisation of the Descemet's membrane/posterior collagenous layer isolated from Fuchs' endothelial dystrophy corneas. *Exp Eye Res* 1984;39:266-77.
135. McCartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ. Immunohistochemical localization of ATPase in human dysfunctional corneal endothelium. *Curr Eye Res* 1987;6(12):1479-86.
136. McCartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ. Moderate Fuchs' endothelial dystrophy ATPase pump site density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(7):1560-4.
137. Mandell RB, Polse KA, Brand RJ, et al. Corneal hydration control in Fuchs' dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(5):845-52.
138. Wilson SE, Bourne WM, O'Brien PC, Brubaker RF. Endothelial function and aqueous humor flow rate in patients with Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1988;106(3):270-8.
139. Burns RR, Bourne WM, Brubaker RF. Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20(1):77-85.
140. Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser H. Pump function of the human corneal endothelium: Effects of age and cornea guttata. *Ophthalmology* 1985;92:759-63.
141. Bourne WM, Nelson LR, Griggs AJ, Hodge DO. Corneal hydration control in long-term corneal transplants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(Suppl):S653.
142. Raphael B, Lange T, Wood TO, McLaughlin BJ. Growth of human corneal endothelium on altered Descemet's membrane. *Cornea* 1992;11(3):242-9.
143. Carden RG. Optometric management of Fuchs's endothelial dystrophy. *Am J Optom Physiol Opt* 1978;55(9):642-6.
144. Waring GO, 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol* 1978;23(3):147-68.
145. Laing RA, Leibowitz HM, Oak SS, et al. Endothelial mosaic in Fuchs' dystrophy. A qualitative evaluation with specular microscope. *Arch Ophthalmol* 1981;99:80-3.

146. Pitts JF, Jay JL. The association of Fuchs's corneal endothelial dystrophy with axial hypermetropia, shallow anterior chamber, and angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1990;74(10):601-4.
147. Lowenstein A, Hourvitz D, Goldstein M, et al. Association of Fuchs' corneal dystrophy with angle-closure glaucoma *J Glaucoma* 1994;3:201.
148. Brooks AM, Grant G, Gillies WE. The significance of anterior chamber depth in Fuchs' corneal dystrophy and cornea guttata. *Cornea* 1994;13(2):131-5.
149. Lipman RM, Rubenstein JB, Torczynski E. Keratoconus and Fuchs' corneal endothelial dystrophy in a patient and her family. *Arch Ophthalmol* 1990;108:993-4.
150. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. II. Anterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1971;10:29-40.
151. Schmitt-Bernard CF, Pouliquen Y, Argiles A. [BIG-H3 protein: mutation of codon 124 and corneal amyloidosis]. *J Fr Ophtalmol* 2004;27(5):510-22.
152. Hirano K, Klintworth GK, Zhan Q, et al. Beta ig-h3 is synthesized by corneal epithelium and perhaps endothelium in Fuchs' dystrophic corneas. *Curr Eye Res* 1996;15:965-72.
153. Lisch W, Buob M, Steuhl KP. Cornea guttata and Fuchs' endothelial-epithelial dystrophy. Clinico-histologic study of 73 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991;198:83-6.
154. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1942-47.
155. Alexander RA, Grierson I, Garner A. Oxytalan fibers in Fuch's endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1981;99(9):1622-7.
156. Levy SG, Moss J, Sawada H, et al. The composition of wide spaced collagen in normal and diseased Descemet's membrane. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;15:45-52.
157. Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(13):2557-67.
158. Sasaki Y, Tuberville AW, Wood TO, McLaughlin BJ. Freeze fracture study of human corneal endothelial dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(4):480-5.

159. Polack FM. The posterior corneal surface in Fuchs' dystrophy. Scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol* 1974;13(12):913-22.
160. Insler MS, Benefield DW, Ross EV. Topical hyperosmolar solutions in the reduction of corneal edema. *Clao J* 1987;13(3):149-51.
161. Luxenberg MN, Green K. Reduction of corneal edema with topical hypertonic agents. *Am J Ophthalmol* 1971;71(4):847-53.
162. Marisi A, Aquavella JV. Hypertonic saline solution in corneal edema. *Ann Ophthalmol* 1975;7(2):229-33.
163. Fances-Munoz E S-LE, Menzo JL. Queratopatia bullosa. *Annals Oftalmol* 2005;13(3):150-9.
164. Leibowitz HM, Rosenthal P. Hydrophilic contact lenses in corneal disease. II. Bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1971;85(3):283-5.
165. Beebe WE, Starita RJ, Fellman RL, et al. The use of Molteno implant and anterior chamber tube shunt to encircling band for the treatment of glaucoma in keratoplasty patients. *Ophthalmology* 1990;97(11):1414-22.
166. Figueiredo RS, Araujo SV, Cohen EJ, et al. Management of coexisting corneal disease and glaucoma by combined penetrating keratoplasty and trabeculectomy with mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996;27(11):903-9.
167. Cormier G, Brunette I, Boisjoly HM, et al. Anterior stromal punctures for bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114(6):654-8.
168. McLean EN, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology* 1986;93(6):784-8.
169. DeVoe AG. Electrocautery of Bowman's membrane. *Arch Ophthalmol* 1966;76(6):768-71.
170. Maini R, Sullivan L, Snibson GR, et al. A comparison of different depth ablations in the treatment of painful bullous keratopathy with phototherapeutic keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001;85(8):912-5.
171. Frances-Munoz E, Lopez-Sanchez E, Martinez-Costa R, Menezo JL. Queratopatia bullosa. *Annals d'oftalmologia* 2005;13(3):150-9.

172. Liu E, Slomovic AR. Indications for penetrating keratoplasty in Canada, 1986-1995. *Cornea* 1997;16(4):414-9.
173. Cohen EJ, Brady SE, Leavitt K, et al. Pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1988;106(3):264-9.
174. Speaker MG, Lugo M, Laibson PR, et al. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. Management of the intraocular lens. *Ophthalmology* 1988;95(9):1260-8.
175. Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea* 2002;21(2):148-51.
176. Dobbins KR, Price FW, Jr., Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea* 2000;19(6):813-6.
177. Koenig SB, Schultz RO. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy after extracapsular cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1988;105(4):348-53.
178. Berkowitz P, Orton RB, Boyaner D, Brownstein S. Pseudophakic bullous keratopathy. A clinical-pathologic analysis. *Can J Ophthalmol* 1979;14(1):3-9.
179. van der Schaft TL, van Rij G, Renardel de Lavalette JG, Beekhuis WH. Results of penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy with the exchange of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 1989;73(9):704-8.
180. Al-Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):998-1001.
181. Dorrepaal SJ, Cao KY, Slomovic AR. Indications for penetrating keratoplasty in a tertiary referral centre in Canada, 1996-2004. *Can J Ophthalmol* 2007;42(2):244-50.
182. Brown SI, McLean JM. Peripheral corneal edema after cataract extraction. A new clinical entity. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969;73(3):465-70.
183. Gothard TW, Hardten DR, Lane SS, et al. Clinical findings in Brown-McLean syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;115(6):729-37.
184. Diaz-Valle D, Benitez del Castillo Sanchez JM, Castillo A, et al. Endothelial damage with cataract surgery techniques. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(7):951-5.

185. Insler MS, Robbins RG. Fellow eyes in aphakic and pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 1990;16(1):92-5.
186. Lugo M, Cohen EJ, Eagle RC, Jr., et al. The incidence of preoperative endothelial dystrophy in pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmic Surg* 1988;19(1):16-9.
187. Waltman SR. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. Visual results. *Arch Ophthalmol* 1981;99(3):415-6.
188. Arentsen JJ, Laibson PR. Surgical management of pseudophakic corneal edema: complications and visual results following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1982;13(5):371-3.
189. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1996;22(8):1079-84.
190. Vajpayee RB, Verma K, Sinha R, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of ophthalmic viscosurgical devices in phacoemulsification [ISRCTN34957881]. *BMC Ophthalmol* 2005;5:17.
191. Hejny C, Edelhauser HF. Surgical pharmacology: intraocular solutions and drugs used for cataract surgery. In: Buratto L, Werner L, Zaini M, eds. *In Phacoemulsification: Principles and Techniques*. NJ: Slack, 2003.
192. Miyata K, Maruoka S, Nakahara M, et al. Corneal endothelial cell protection during phacoemulsification: low- versus high-molecular-weight sodium hyaluronate. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(9):1557-60.
193. Taylor DM, Atlas BF, Romanchuk KG, Stern AL. Pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1983;90(1):19-24.
194. Glasser DB, Schultz RO, Hyndiuk RA. The role of viscoelastics, cannulas, and irrigating solution additives in post-cataract surgery corneal edema: a brief review. *Lens Eye Toxic Res* 1992;9(3-4):351-9.
195. Miller KM, Colvard DM. Randomized clinical comparison of Healon GV and Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(12):1630-6.
196. Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, et al. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004;111(4):679-85.

197. Kaufman E, Katz JJ. Endothelial damage from intraocular lens insertion. *Invest Ophthalmol* 1976;15(12):996-1000.
198. Breebaart AC, Nuyts RM, Pels E, et al. Toxic endothelial cell destruction of the cornea after routine extracapsular cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108(8):1121-5.
199. Nuyts RM, Edelhauser HF, Pels E, Breebaart AC. Toxic effects of detergents on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1990;108(8):1158-62.
200. Parikh CH, Edelhauser HF. Ocular surgical pharmacology: corneal endothelial safety and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(4):178-85.
201. Duffy RE, Brown SE, Caldwell KL, et al. An epidemic of corneal destruction caused by plasma gas sterilization. The Toxic Cell Destruction Syndrome Investigative Team. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1167-76.
202. Lois N, Kowal VO, Cohen EJ, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1989-1995. *Cornea* 1997;16(6):623-9.
203. Sharif KW, Casey TA. Changing indications for penetrating keratoplasty, 1971-1990. *Eye* 1993;7 ( Pt 4):485-8.
204. Drews RC. The Barraquer experience with intraocular lenses. 20 years later. *Ophthalmology* 1982;89(4):386-93.
205. Drews RC. Lens implantation: lessons learned from the first million. The Third Rayner Lecture, 1982. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982;102 (Pt 4):505-9.
206. Ellingson FT. The uveitis-glaucoma-hyphema syndrome associated with the Mark VIII anterior chamber lens implant. *J Am Intraocul Implant Soc* 1978;4(2):50-3.
207. Moses L. Complications of rigid anterior chamber implants. *Ophthalmology* 1984;91(7):819-25.
208. Apple DJ, Hansen SO, Richards SC, et al. Anterior chamber lenses. Part II: A laboratory study. *J Cataract Refract Surg* 1987;13(2):175-89.
209. Poleski SA, Willis WE. Angle-supported intraocular lenses: a goniophotographic study. *Ophthalmology* 1984;91(7):838-40.
210. Drews RC. Intermittent touch syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982;100(9):1440-1.



211. Canner JK, Javitt JC, McBean AM. National outcomes of cataract extraction. III. Corneal edema and transplant following inpatient surgery. *Arch Ophthalmol* 1992;110(8):1137-42.
212. Narayanan R, Gaster RN, Kenney MC. Pseudophakic corneal edema: A review of mechanisms and treatments. *Cornea* 2006;25(9):993-1004.
213. Gault JA, Raber IM. Repair of Descemet's membrane detachment with intracameral injection of 20% sulfur hexafluoride gas. *Cornea* 1996;15(5):483-9.
214. Kremer I, Stiebel H, Yassur Y, Weinberger D. Sulfur hexafluoride injection for Descemet's membrane detachment in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23(10):1449-53.
215. Luchs JJ, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Ulcerative keratitis in bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1977;104:816-22.
216. Sugar A, Meyer RF, Heidemann D, et al. Specular microscopic follow-up of corneal grafts for pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1985;92(3):325-30.
217. Tresserra F, Grases PJ, Güell JL, et al. Hallazgos Morfológicos en biopsias de córnea: experiencia en 668 casos. XX Congreso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Pamplona, 2001.
218. Ashcroft GS, Kielty CM, Horan MA, Ferguson MW. Age-related changes in the temporal and spatial distributions of fibrillin and elastin mRNAs and proteins in acute cutaneous wounds of healthy humans. *J Pathol* 1997;183(1):80-9.
219. Ljubimov AV, Saghizadeh M, Spirin KS, et al. Increased expression of fibrillin-1 in human corneas with bullous keratopathy. *Cornea* 1998;17(3):309-14.
220. Kangas TA, Edelhauser HF, Twining SS, O'Brien WJ. Loss of stromal glycosaminoglycans during corneal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(10):1994-2002.
221. Maguen E, Alba SA, Burgeson RE, et al. Alterations of corneal extracellular matrix after multiple refractive procedures: a clinical and immunohistochemical study. *Cornea* 1997;16(6):675-82.

222. Saghizadeh M, Khin HL, Bourdon MA, et al. Novel splice variants of human tenascin-C mRNA identified in normal and bullous keratopathy corneas. *Cornea* 1998;17(3):326-32.
223. Ljubimov AV, Saghizadeh M, Spirin KS, et al. Expression of tenascin-C splice variants in normal and bullous keratopathy human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(7):1135-42.
224. Rosenbaum JT, Planck ST, Huang XN, et al. Detection of mRNA for the cytokines, interleukin-1 alpha and interleukin-8, in corneas from patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(10):2151-5.
225. Saghizadeh M, Chwa M, Aoki A, et al. Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Exp Eye Res* 2001;73(2):179-89.
226. Zhou L, Yue BY, Twining SS, et al. Expression of wound healing and stress-related proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res* 1996;15(11):1124-31.
227. Zirm E. Eine erfolgreiche totale keratoplastik. *Arch Ophthalmol* 1906;64:580.
228. Albert DM, Edwards DD, eds. *The history of ophthalmology*. Cambridge, Mass.: Blackwell Science, 1996; 394.
229. Elschmig A. Keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1930;4:165.
230. Filatov V, ed. *Transplantation of the cornea*. London: Butterworth, 1940; 582.
231. Castroviejo R. Keratoplasty in treatment of keratoconus *Arch Ophthalmol* 1949;42(6):776-800.
232. Aiken-O'Neill P, Mannis MJ. Summary of corneal transplant activity Eye Bank Association of America. *Cornea* 2002;21(1):1-3.
233. Troutman RC. *Microsurgery of the anterior segment of the eye*. In. St. Louis: Mosby, 1977; v. 2.
234. Ghosheh FR, Cremona F, Ayres BD, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens* 2008;34(4):211-4.
235. Hyman L, Wittpenn J, Yang C. Indications and techniques of penetrating keratoplasties, 1985-1988. *Cornea* 1992;11(6):573-6.

236. Leger F, Ndiaye PA, Williamson W, et al. [Indications of penetrating keratoplasty from a histopathological study of 1129 corneal buttons (from 1982 to 1991)]. *J Fr Ophtalmol* 1995;18(5):331-7.
237. Mohamadi P, McDonnell JM, Irvine JA, et al. Changing indications for penetrating keratoplasty, 1984-1988. *Am J Ophthalmol* 1989;107(5):550-2.
238. Robin JB, Gindi JJ, Koh K, et al. An update of the indications for penetrating keratoplasty. 1979 through 1983. *Arch Ophthalmol* 1986;104(1):87-9.
239. Rabinowitz Y. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
240. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye* 2004;18(4):379-83.
241. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea* 1992;11(4):302-8.
242. Brooks AM, Weiner JM. Indications for penetrating keratoplasty: a clinicopathological review of 511 corneal specimens. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987;15(4):277-81.
243. Legeais JM, Labetoulle M, Renard G, et al. [Indications for penetrating keratoplasty. A retrospective study of 2,962 cases over 11 years]. *J Fr Ophtalmol* 1993;16(10):516-22.
244. Mamalis N, Anderson CW, Kreisler KR, et al. Changing trends in the indications for penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1992;110(10):1409-11.
245. Holland SP. Cornea and external disease. *Can J Ophthalmol* 1995;30(6):296-7.
246. de Oliveira FC, Dantas PE, de Marco ES, et al. [Long-term follow-up of a case series of therapeutic corneal transplant]. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70(4):625-31.
247. Foster CS, Barney NP. Systemic acyclovir and penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Doc Ophthalmol* 1992;80(4):363-9.
248. Arentsen JJ. Penetrating keratoplasty techniques. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28(1):14-23.

249. Mandel MR, Shapiro MB, Krachmer JH. Penetrating keratoplasty. In: Phelps CD, ed. *Manual of common ophthalmic surgical procedures*. New York: Churchill-Livingstone, 1986.
250. Brightbill F, ed. *Corneal surgery: theory, technique and tissue.*, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1993.
251. Vabres B, Duffas M, Stork L, Pechereau A. [Non-immunologic factors of failure of penetrating keratoplasties. Prospective study of 119 corneal grafts at the Nantes Hospital Center in 1995]. *J Fr Ophtalmol* 1999;22(1):33-8.
252. Seitz B, Das S, Sauer R, et al. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defects in eyes after penetrating keratoplasty. *Eye* 2008.
253. Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, et al. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. *Br J Ophthalmol* 1997;81(9):726-31.
254. Hjortdal JO, Ehlers N, Erdmann L. Topography of corneal grafts before and after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(6):645-8.
255. Price FW, Jr., Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):799-805.
256. Troutman RC. Astigmatic considerations in corneal graft. *Ophthalmic Surg* 1979;10(5):21-6.
257. Lang GK, Green WR, Maumenee AE. Clinicopathologic studies of keratoplasty eyes obtained post mortem. *Am J Ophthalmol* 1986;101(1):28-40.
258. Olson RJ. Variation in corneal graft size related to trephine technique. *Arch Ophthalmol* 1979;97(7):1323-5.
259. van Rij G, Waring GO, 3rd. Configuration of corneal trephine opening using five different trephines in human donor eyes. *Arch Ophthalmol* 1988;106(9):1228-33.
260. Kaufman HE. Astigmatism after keratoplasty--possible cause and method of prevention. *Am J Ophthalmol* 1982;94(4):556-7.
261. Villacriz E, Rife L, Smith RE. Oval host wounds and postkeratoplasty astigmatism. *Cornea* 1987;6(3):181-4.

262. Insler MS, Cooper HD, Caldwell DR. Final surgical results with a suction trephine. *Ophthalmic Surg* 1987;18(1):23-7.
263. Olson RJ, Mattingly TP, Waltman SR, Kaufman HE. Refractive variation and donor tissue size in aphakic keratoplasty. A prospective randomized study. *Arch Ophthalmol* 1979;97(8):1480-1.
264. Perlman EM. An analysis and interpretation of refractive errors after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1981;88(1):39-45.
265. Tilanus M, van Rij G. An experimental comparison of three methods for trephination of the cornea and the consequent variations in the configurations of the trephine openings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225(1):50-2.
266. Heidemann DG, Sugar A, Meyer RF, Musch DC. Oversized donor grafts in penetrating keratoplasty. A randomized trial. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1807-11.
267. Jensen AD, Maumenee AE. Refractive errors following keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974;72:123-31.
268. Perl T, Charlton KH, Binder PS. Disparate diameter grafting. Astigmatism, intraocular pressure, and visual acuity. *Ophthalmology* 1981;88(8):774-81.
269. Franke G, Wilhelm F, Deutschmann S, Pedal W. Experiences with a new corneal suction trephine. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67(5):597-600.
270. Krumeich J, Binder PS, Knulle A. The theoretical effect of trephine tilt on postkeratoplasty astigmatism. *Clao J* 1988;14(4):213-9.
271. Lieberman DM. A new corneal trephine. *Am J Ophthalmol* 1976;81(5):684-5.
272. Duffin RM, Olson RJ, Ohrloff C. Analysis of the Hessburg-Barron vacuum trephine. *Ophthalmic Surg* 1984;15(1):51-4.
273. Hessburg PC, Barron M. A disposable corneal trephine. *Ophthalmic Surg* 1980;11(10):730-3.
274. Rouland JF, Ribiere L, Amzallag T. [Penetrating keratoplasty using the Hanna trephine. Anatomic and functional results]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989;89(12):1477-80.

275. Insler MS, Poole TG, Tauber S. Comparison of hand-held, suction, and automated trephines on experimental corneal wound size. *J Cataract Refract Surg* 1989;15(2):217-20.
276. Wiffen SJ, Maguire LJ, Bourne WM. Keratometric results of penetrating keratoplasty with the Hessburg-Barron and Hanna trephine systems using a standard double-running suture technique. *Cornea* 1997;16(3):306-13.
277. Wilbanks GA, Cohen S, Chipman M, Rootman DS. Clinical outcomes following penetrating keratoplasty using the Barron-Hessburg and Hanna corneal trephination systems. *Cornea* 1996;15(6):589-98.
278. Cohen KL, Tripoli NK, Pellom AC, et al. Effect of tissue fit on corneal shape after transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(10):1226-31.
279. van Rij G, Cornell FM, Waring GO, 3rd, et al. Postoperative astigmatism after central vs eccentric penetrating keratoplasties. *Am J Ophthalmol* 1985;99(3):317-20.
280. Laroche L. Astigmatisme et k eratoplastie. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1987;12(87):1462-65.
281. Schwab IR. The refractive aspect of the corneal transplantation in refractive keratoplasty. In: *Contemporary issues in ophthalmology*. New York: Churchill Livingstone, 1987.
282. Mahjoub SB, Au YK. Astigmatism and tissue-shape disparity in penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1990;21(3):187-90.
283. Cohen KL, Holman RE, Tripoli NK, Kupper LL. Effect of trephine tilt on corneal button dimensions. *Am J Ophthalmol* 1986;101(6):722-5.
284. Olson RJ. Corneal curvature changes associated with penetrating keratoplasty: a mathematical model. *Ophthalmic Surg* 1980;11(12):838-42.
285. Olson RJ. The effect of scleral fixation ring placement and trephine tilting on keratoplasty wound size and donor shape. *Ophthalmic Surg* 1981;12(1):23-6.
286. Brightbill FS, Kaufman HE. Paired donor eyes in penetrating keratoplasty. *Ann Ophthalmol* 1973;5(2):161-6.

287. Brightbill FS, Polack FM, Slappey T. A comparison of two methods for cutting donor corneal buttons. *Am J Ophthalmol* 1973;75(3):500-6.
288. Troutman RC, Gaster RN. Surgical advances and results of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1980;90(2):131-6.
289. Girard LJ, Esnaola N, Rao R, et al. Use of grafts smaller than the opening for keratoconic myopia and astigmatism. A prospective study. *J Cataract Refract Surg* 1992;18(4):380-4.
290. Lemagne JM, Gribomont AC. [Postoperative astigmatism]. *J Fr Ophtalmol* 1985;8(3):279-85.
291. Hoppenreijns VP, Van Rij G, Beekhuis WH, et al. Causes of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *Doc Ophthalmol* 1993;85(1):21-34.
292. Huber C, Deseo T. The effect of keratoplasty running sutures on the shape of the cornea. *Dev Ophthalmol* 1985;11:79-85.
293. Pallikaris I. [Preoperative Placido photography in keratoconus and its meaning in conjunction with postoperative astigmatism (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980;213(2):87-99.
294. Musch DC, Meyer RF, Sugar A, Soong HK. Corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. The role of suture technique. *Ophthalmology* 1989;96(5):698-703.
295. Stainer GA, Perl T, Binder PS. Controlled reduction of postkeratoplasty astigmatism. *Ophthalmology* 1982;89(6):668-76.
296. Harris DJ, Jr., Waring GO, 3rd, Burk LL. Keratography as a guide to selective suture removal for the reduction of astigmatism after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1989;96(11):1597-607.
297. Lin DT, Wilson SE, Reidy JJ, et al. An adjustable single running suture technique to reduce postkeratoplasty astigmatism. A preliminary report. *Ophthalmology* 1990;97(7):934-8.

298. Nabors G, Vander Zwaag R, Van Meter WS, Wood TO. Suture adjustment for postkeratoplasty astigmatism. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;88:289-96; discussion 96-300.
299. Burk LL, Waring GO, 3rd, Radjee B, Stulting RD. The effect of selective suture removal on astigmatism following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1988;19(12):849-54.
300. Mackensen G, Haug HP, Horn C, et al. [Suture loosening after keratoplasty and methods for correction (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1978;173(5):700-7.
301. Balyeat HD, Davis RM, Rowsey JJ. Nylon suture toxicity after cataract surgery. *Ophthalmology* 1988;95(11):1509-14.
302. Aronson SB, McMaster PR, Moore TE, Jr., Coon MA. The pathogenesis of suture toxicity. *Arch Ophthalmol* 1970;84(5):641-4.
303. Boisjoly HM, Roy R, Bernard PM, et al. Association between corneal allograft reactions and HLA compatibility. *Ophthalmology* 1990;97(12):1689-98.
304. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology* 1993;100(11):1728-35.
305. Boisjoly HM, Bernard PM, Dube I, et al. Effect of factors unrelated to tissue matching on corneal transplant endothelial rejection. *Am J Ophthalmol* 1989;107(6):647-54.
306. Haft P, Kymionis GD, Goldman DA. Corneal transplant rejection. *Exp Rev Ophthalmol* 2008;3(3):293-7.
307. Panda A, Vanathi M, Kumar A, et al. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* 2007;52(4):375-96.
308. Shapiro MB, Mandel MR, Krachmer JH. Clinical aspects of corneal transplant rejection. In: Brightbill FS, ed. *Corneal Surgery: Theory, Tissue, and Technique*. St. Louis: C.V. Mosby, 1993.
309. Alldredge OC. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981;99(4):599-604.



310. Khodadoust AA. The allograft rejection: The leading cause of late graft failure of clinical corneal grafts. In: Porter R, Knight J, eds. Ciba Foundation Symposium Amsterdam: Elsevier, 1973.
311. Kok-van Alphen CC, Volker-Dieben HJ, van der Want JJ, Vrensen G. Rejected human corneal grafts. I. Clinical study. *Doc Ophthalmol* 1981;50(2):275-82.
312. Adams GG, Stevenson KE, Kirkness CM, et al. Is raised intraocular pressure a bad prognostic sign in acute corneal graft rejection? *Eye* 1991;5 ( Pt 4):412-9.
313. Ventura AC, Walti R, Bohnke M. Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2001;85(1):18-20.
314. Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, et al. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 1997;16(3):314-8.
315. Kloess PM, Stulting RD, Waring GO, 3rd, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1993;115(3):309-16.
316. Borderie VM, Scheer S, Touzeau O, et al. Donor organ cultured corneal tissue selection before penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1998;82(4):382-8.
317. Akova YA, Onat M, Koc F, et al. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30(6):449-55.
318. Vajpayee RB, Boral SK, Dada T, et al. Risk factors for graft infection in India: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2002;86(3):261-5.
319. Sanchez Perez A, Bueno Lozano J, Brito Suarez C, et al. [Study of infectious keratitis in corneal graft]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(10):659-63.
320. Bourcier T, Scheer S, Chaumeil C, et al. Fungal and bacterial chronic endophthalmitis following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2003;87(3):372-3.
321. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea* 2001;20(3):239-43.
322. Busin M, Arffa RC, Sebastiani A. Endokeratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty for the surgical treatment of diseased endothelium: initial results. *Ophthalmology* 2000;107(11):2077-82.

323. Azar DT, Jain S, Sambursky R, Strauss L. Microkeratome-assisted posterior keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(3):353-6.
324. Melles GR, Lander F, Nieuwendaal C. Sutureless, posterior lamellar keratoplasty: a case report of a modified technique. *Cornea* 2002;21(3):325-7.
325. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004;23(3):286-8.
326. Terry MA, Ousley PJ. Small-incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): six-month results in the first prospective clinical study. *Cornea* 2005;24(1):59-65.
327. Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg* 2005;21(4):339-45.
328. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006;25(8):886-9.
329. Rich LF. Expanding the scope of lamellar keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999;97:771-814.
330. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol* 1997;81(3):184-8.
331. Seitz B, Langenbacher A, Hofmann-Rummelt C, et al. Nonmechanical posterior lamellar keratoplasty using the femtosecond laser (femto-plak) for corneal endothelial decompensation. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):769-72.
332. Terry MA. Endothelial keratoplasty: clinical outcomes in the two years following deep lamellar endothelial keratoplasty (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:530-63.
333. Hyams M, Segev F, Yepes N, et al. Early postoperative complications of deep lamellar endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(6):650-3.
334. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management. *Cornea* 2006;25(1):37-43.

335. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2008;115(9):1525-33.
336. Gardea E, Adam P, Genevois O, et al. [Endothelial-descemet membrane graft (part 2): management of severe postoperative graft detachment and advantages of OCT of the anterior segment (Visante)]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(8):866-8.
337. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology* 2005;112(9):1541-8.
338. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol* 1994;78(5):401-8.
339. Barraquer J, Rutllan J, eds. *Microsurgery of the cornea: an atlas and textbook*. Barcelona: Scriba, 1984.
340. Matsuda H, Smelser GK. Electron microscopy of corneal wound healing. *Exp Eye Res* 1973;16(6):427-42.
341. Robb RM, Kuwabara T. Corneal wound healing. I. The movement of polymorphonuclear leukocytes into corneal wounds. *Arch Ophthalmol* 1962;68:636-42.
342. Stepp MA, Zhu L, Sheppard D, Cranfill RL. Localized distribution of alpha 9 integrin in the cornea and changes in expression during corneal epithelial cell differentiation. *J Histochem Cytochem* 1995;43(4):353-62.
343. Reim M, Kottek A, Schrage N. The cornea surface and wound healing *Retinal Eye Res* 1997;16:183-225.
344. Crosson CE, Klyce SD, Beuerman RW. Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(4):464-73.
345. Pfister RR. The healing of corneal epithelial abrasions in the rabbit: a scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol* 1975;14(9):648-61.
346. Hanna C, O'Brien JE. Cell production and migration in the epithelial layer of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1960;64:536-9.

347. Cintron C, Kublin CL, Covington H. Quantitative studies of corneal epithelial wound healing in rabbits. *Curr Eye Res* 1981;1(9):507-16.
348. Friedenwald JS, Buschke, W. Some Factors Concerned in the Mitotic and Wound-Healing Activities of the Corneal Epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1944;42:371-83.
349. Srinivasan BD EK. The reepithelialization of rabbit cornea following single and multiple denudation. *Exp Eye Res* 1979;18(1):85-92.
350. Gipson IK, Grill SM, Spurr SJ, Brennan SJ. Hemidesmosome formation in vitro. *J Cell Biol* 1983;97(3):849-57.
351. Khodadoust AA, Silverstein AM, Kenyon DR, Dowling JE. Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol* 1968;65(3):339-48.
352. Huttenlocher A, Sandborg RR, Horwitz AF. Adhesion in cell migration. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7(5):697-706.
353. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea* 2005;24(8 Suppl):S2-S11.
354. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res* 2004;78(3):503-12.
355. Desmoulière A GG. The role of the myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. In: RAF C, ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*, 2nd ed. New York: Plenum, 1996.
356. Laing RA, Sandstrom M, Berrospi AR, Leibowitz HM. Morphological changes in corneal endothelial cells after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1976;82(3):459-64.
357. Davison PF, Galbavy EJ. Connective tissue remodeling in corneal and scleral wounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(10):1478-84.
358. Nishida T, Tanaka T. Extracellular matrix and growth factors in corneal wound healing. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7(4):2-11.

359. Suda T, Nishida T, Ohashi Y, et al. Fibronectin appears at the site of corneal stromal wound in rabbits. *Curr Eye Res* 1981;1(9):553-6.
360. Vorkauf W, Vorkauf M, Nolle B, Duncker G. Adhesion molecules in normal and pathological corneas. An immunohistochemical study using monoclonal antibodies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(4):209-19.
361. Elner SG, Elner VM. The integrin superfamily and the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(5):696-701.
362. Gipson IK. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium. *Acta Ophthalmol Suppl* 1992(202):13-7.
363. Li DQ, Tseng SC. Three patterns of cytokine expression potentially involved in epithelial-fibroblast interactions of human ocular surface. *J Cell Physiol* 1995;163(1):61-79.
364. Campos M, Raman S, Lee M, McDonnell PJ. Keratocyte loss after different methods of de-epithelialization. *Ophthalmology* 1994;101(5):890-4.
365. Campos M, Szerenyi K, Lee M, et al. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. *Arch Ophthalmol* 1994;112(2):254-60.
366. Szerenyi KD, Wang X, Gabrielian K, McDonnell PJ. Keratocyte loss and repopulation of anterior corneal stroma after de-epithelialization. *Arch Ophthalmol* 1994;112(7):973-6.
367. Tao W, Liou GI, Wu X, et al. ETB and epidermal growth factor receptor stimulation of wound closure in bovine corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(13):2614-22.
368. Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996;62(4):325-7.
369. Fini ME, Strissel KJ, Girard MT, et al. Interleukin 1 alpha mediates collagenase synthesis stimulated by phorbol 12-myristate 13-acetate. *J Biol Chem* 1994;269(15):11291-8.

370. Fini ME, Girard MT, Matsubara M, Bartlett JD. Unique regulation of the matrix metalloproteinase, gelatinase B. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(3):622-33.
371. Strissel KJ, Rinehart WB, Fini ME. A corneal epithelial inhibitor of stromal cell collagenase synthesis identified as TGF-beta 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(1):151-62.
372. Tao Y, Bazan HE, Bazan NG. Platelet-activating factor induces the expression of metalloproteinases-1 and -9, but not -2 or -3, in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(2):345-54.
373. Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Opioid growth factor modulates corneal epithelial outgrowth in tissue culture. *Am J Physiol* 1995;268(4 Pt 2):R942-50.
374. Mertaniemi P, Ylatupa S, Partanen P, Tervo T. Increased release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide (CGRP) in tears after excimer laser keratectomy. *Exp Eye Res* 1995;60(6):659-65.
375. van Setten GB, Tervo T, Viinikka L, et al. Epidermal growth factor in human tear fluid: a minireview. *Int Ophthalmol* 1991;15(6):359-62.
376. van Setten GB, Viinikka L, Tervo T, et al. Epidermal growth factor is a constant component of normal human tear fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227(2):184-7.
377. Li Q, Weng J, Mohan RR, et al. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(5):727-39.
378. Virtanen T, Ylatupa S, Mertaniemi P, et al. Tear fluid cellular fibronectin levels after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995;11(2):106-12.
379. Tervo T, Virtanen T, Honkanen N, et al. Tear fluid plasmin activity after excimer laser photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(7):3045-50.
380. Vesaluoma M, Ylatupa S, Mertaniemi P, et al. Increased release of tenascin in tear fluid after photorefractive keratectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(8):479-83.

381. Arnold DR, Moshayedi P, Schoen TJ, et al. Distribution of IGF-I and -II, IGF binding proteins (IGFBPs) and IGFBP mRNA in ocular fluids and tissues: potential sites of synthesis of IGFBPs in aqueous and vitreous. *Exp Eye Res* 1993;56(5):555-65.
382. Rotatori DS, Kerr NC, Raphael B, et al. Elevation of transforming growth factor alpha in cat aqueous humor after corneal endothelial injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(1):143-9.
383. Ishida K, Yamashita H, Katagiri H, Oka Y. Regulation of glucose transporter 1 (GLUT1) gene expression by epidermal growth factor in bovine corneal endothelial cells. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39(3):225-32.
384. Menashi S, Vlodayvsky I, Ishai-Michaeli R, et al. The extracellular matrix produced by bovine corneal endothelial cells contains progelatinase A. *FEBS Lett* 1995;361(1):61-4.
385. Davies Y, Lewis D, Fullwood NJ, et al. Proteoglycans on normal and migrating human corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1999;68(3):303-11.
386. Panjwani N. Cornea and Sclera. In: *Biochemistry of the Eye*. London: Chapman and Hall Ltd, 1997
387. Wight TN, Kinsella MG, Qwarnstrom EE. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1992;4(5):793-801.
388. Bashkin P, Doctrow S, Klagsbrun M, et al. Basic fibroblast growth factor binds to subendothelial extracellular matrix and is released by heparitinase and heparin-like molecules. *Biochemistry* 1989;28(4):1737-43.
389. Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, et al. A heparin-binding angiogenic protein--basic fibroblast growth factor--is stored within basement membrane. *Am J Pathol* 1988;130(2):393-400.
390. Schilling-Schon A, Pleyer U, Hartmann C, Rieck PW. The role of endogenous growth factors to support corneal endothelial migration after wounding in vitro. *Exp Eye Res* 2000;71(6):583-9.
391. Whitehart DR, Parikh CH, Vaughn AV, et al. Evidence suggesting the existence of stem cells for the human corneal endothelium. *Mol Vis* 2005;11:816-24.

392. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1(9):970-2.
393. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.
394. Swanson EA IJ, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993;18:1864-6.
395. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000;77(7):347-56.
396. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 2001;7(4):502-7.
397. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
398. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000;2(1-2):9-25.
399. Boppart SA, Brezinski ME, Fujimoto JG. Optical coherence tomography imaging in developmental biology. *Methods Mol Biol* 2000;135:217-33.
400. Schmitt JM. Optical coherence tomography (OCT): A review. *IEE Jour Select Topic Quantum Electronic* 1999;5(4):1205-15.
401. Clivaz S, Marquis-Weible F, Salathe RP, et al. High-resolution reflectometry in biological tissues. *Opt Lett* 1992;13:4-6.
402. Chickh-Bled M, Maciejko R. Tomographie optique cohérente (OCT). Montréal: École polytechnique de Montréal (Montréal, Québec) et Université Abou Bakrs Belkaid (Tlemcen, Algérie), 2003.
403. Schmitt JM, Knütel A, Bonner F. Measurement of optical properties of biological tissues by low coherence reflectometry. *Appl Opt* 1993;32:6032-42.
404. Driggers RG, ed. *Encyclopedia of optical engineering*. Boca Raton: CRC Press, 2003; 3104.



405. Hee MR, Huang D, Swanson EA, Fujimoto JG. Polarization-sensitive low coherence reflectometer for birefringence characterization and ranging. *J Opt Soc Am* 1992;B9:903-8.
406. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. Principles of operation and technology. In: Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG, eds. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. New Jersey: Slack Inc., 2004.
407. Hitzenberger CK, Drexler W, Fercher AF. Measurement of corneal thickness by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(1):98-103.
408. Bercher AF, Mengedoth K, Werner W. Eye length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 1982;13:1867-9.
409. Cellini M, Bernabini B, Carbonelli M, et al. Optical coherence tomography, frequency-doubling technology, and colour Doppler imaging in ocular hypertension. *Eye* 2007;21(8):1071-7.
410. Pircher M, Zawadzki RJ, Evans JW, et al. Simultaneous imaging of human cone mosaic with adaptive optics enhanced scanning laser ophthalmoscopy and high-speed transversal scanning optical coherence tomography. *Opt Lett* 2008;33(1):22-4.
411. Wolffsohn JS, Davies LN. Advanced in ocular imaging. *Exp Rev Ophthalmol* 2007;2(5):757-67.
412. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature Biotechnol* 2003;11:1361-7.
413. Hee MR, Izzat JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography for ophthalmic imaging: New technique delivers micron-scale resolution. *IEE Engineer Med Biol* 1995;14(1):67-76.
414. Lo WK. Visualization of crystallin droplets associated with cataract formation in young intact rat lens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9926.
415. Izzat JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994;112(12):1584-9.

416. Koop N, Brinkmann R, Lankenau E, et al. [Optical coherence tomography of the cornea and the anterior eye segment]. *Ophthalmologie* 1997;94(7):481-6.
417. Wirbelauer C, Winkler J, Bastian GO, et al. Histopathological correlation of corneal diseases with optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(9):727-34.
418. Li Y, Shekhar R, Huang D. Corneal pachymetry mapping with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113(5):792-9 e2.
419. Kim JH, Lee D, Rhee KI. Flap thickness reproducibility in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser: optical coherence tomography measurement. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(1):132-6.
420. Thompson RW, Jr., Choi DM, Price MO, et al. Noncontact optical coherence tomography for measurement of corneal flap and residual stromal bed thickness after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003;19(5):507-15.
421. Ustundag C, Bahcecioglu H, Ozdamar A, et al. Optical coherence tomography for evaluation of anatomical changes in the cornea after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(10):1458-62.
422. Maldonado MJ, Ruiz-Oblitas L, Munuera JM, et al. Optical coherence tomography evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. *Ophthalmology* 2000;107(1):81-7; discussion 8.
423. Wirbelauer C, Winkler J, Scholz C, et al. Experimental imaging of intracorneal ring segments with optical coherence tomography. *J Refract Surg* 2003;19(3):367-71.
424. Lai MM, Tang M, Andrade EM, et al. Optical coherence tomography to assess intrastromal corneal ring segment depth in keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(11):1860-5.
425. Behrens A, Stark WJ, Pratzler KA, McDonnell PJ. Dynamics of small-incision clear cornea wounds after phacoemulsification surgery using optical coherence tomography in the early postoperative period. *J Refract Surg* 2008;24(1):46-9.

426. Calladine D, Packard R. Clear corneal incision architecture in the immediate postoperative period evaluated using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(8):1429-35.
427. Schallhorn JM, Tang M, Li Y, et al. Optical coherence tomography of clear corneal incisions for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(9):1561-5.
428. Torres LF, Saez-Espinola F, Colina JM, et al. In vivo architectural analysis of 3.2 mm clear corneal incisions for phacoemulsification using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(11):1820-6.
429. Rao SK, Leung CK, Cheung CY, et al. Descemet stripping endothelial keratoplasty: effect of the surgical procedure on corneal optics. *Am J Ophthalmol* 2008;145(6):991-6.
430. Holz HA, Meyer JJ, Espandar L, et al. Corneal profile analysis after Descemet stripping endothelial keratoplasty and its relationship to postoperative hyperopic shift. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(2):211-4.
431. Ardjomand N, Hau S, McAlister JC, et al. Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts. *Am J Ophthalmol* 2007;143(2):228-35.
432. Vengayil S, Vanathi M, Panda A, Khokhar S. Anterior segment OCT-based diagnosis and management of retained Descemet's membrane following penetrating keratoplasty. *Cont Lens Anterior Eye* 2008;31(3):161-3.
433. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):464-70.
434. Gomes Bde A, Bichara LM, de Santhiago MR, do Amaral Filho OM. [Contribution of 820 nm optical coherence tomography in granular corneal dystrophy: case report]. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(5):722-4.
435. Stratus OCT user manual. Dublin: Carl Zeiss Ophthalmic System, Inc. Humphrey division, 2002.

436. Hougaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma detection by Stratus OCT. *J Glaucoma* 2007;16(3):302-6.
437. Arevalo JF, Sanchez JG, Costa RA, et al. Optical coherence tomography characteristics of full-thickness traumatic macular holes. *Eye* 2008;22(11):1436-41.
438. Polito A, Del Borrello M, Polini G, et al. Diurnal variation in clinically significant diabetic macular edema measured by the Stratus OCT. *Retina* 2006;26(1):14-20.
439. Strom C, Sander B, Larsen N, et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):241-5.
440. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Optical coherence tomography characterisation of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89(5):562-4.
441. Zhang N, Hoffmeyer GC, Young ES, et al. Optical coherence tomography reader agreement in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):37-44.
442. Do DV, Cho M, Nguyen QD, et al. The impact of optical coherence tomography on surgical decision making in epiretinal membrane and vitreomacular traction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:161-6.
443. Madgula IM, Kotta S. Stratus optical coherence tomogram III: a novel, reliable and accurate way to measure corneal thickness. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(4):301-3.
444. Ramamurthy B, Mittal V, Rani A, et al. Spontaneous hydrops in pellucid marginal degeneration: documentation by OCT-III. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(6):616-7.
445. Remon L, Cristobal JA, Castillo J, et al. Central and peripheral corneal thickness in full-term newborns by ultrasonic pachymetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(11):3080-3.
446. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000;19(6):792-5.
447. Realini T, Lovelace K. Measuring central corneal thickness with ultrasound pachymetry. *Optom Vis Sci* 2003;80(6):437-9.

448. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
449. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 1989;96(6):746-50; discussion 50-1.
450. Bourne RR, Rosser DA, Sukudom P, et al. Evaluating a new logMAR chart designed to improve visual acuity assessment in population-based surveys. *Eye* 2003;17(6):754-8.
451. Rosser DA, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA. Improving on ETDRS acuities: design and results for a computerised thresholding device. *Eye* 2003;17(6):701-6.
452. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, et al. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3278-81.
453. Touzeau O, Scheer S, Borderie V, et al. [Change in refraction and topography after penetrating keratoplasty suture removal]. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(7):692-703.
454. Manche EE, Maloney RK, Smith RJ. Treatment of topographic central islands following refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(4):464-70.
455. Qazi MA, Roberts CJ, Mahmoud AM, Pepose JS. Topographic and biomechanical differences between hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):48-60.
456. Freund DE, McCally RL, Farrell RA, et al. Ultrastructure in anterior and posterior stroma of perfused human and rabbit corneas. Relation to transparency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(8):1508-23.
457. Leonard DW, Meek KM. Refractive indices of the collagen fibrils and extrafibrillar material of the corneal stroma. *Biophys J* 1997;72(3):1382-7.
458. Lide D. *Handbook of Chemistry and Physics*. Boca raton, FL: CRC Press Inc, 1994; 10-302.

459. Patel S, Marshall J, Fitzke FW, 3rd. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg* 1995;11(2):100-5.
460. Kymionis GD, Suh LH, Dubovy SR, Yoo SH. Diagnosis of residual Descemet's membrane after Descemet's stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(7):1322-4.
461. Hoerauf H, Wirbelauer C, Scholz C, et al. Slit-lamp-adapted optical coherence tomography of the anterior segment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(1):8-18.
462. Tangelder GJ, Van der Heijde RG, Polak BC, Ringens PJ. Precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and extrafoveal areas of healthy and diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(6):2627-34.
463. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, et al. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(4):707-11.
464. Muscat S, McKay N, Parks S, et al. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(6):1791-5.
465. Marcon AS, Terry MA, Kara-Jose N, et al. Influence of final corneal thickness in visual acuity after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(5):543-5.
466. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 2001;20(1):50-4.
467. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* 2002;16(6):715-21.
468. Leung DY, Lam DK, Yeung BY, Lam DS. Comparison between central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry and optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(8):751-4.
469. Potter J, Zalatimo N. Descemet's membrane detachment after cataract extraction. *Optometry* 2005;76(12):720-4.

470. Price MO, Baig KM, Brubaker JW, Price FW, Jr. Randomized, prospective comparison of precut vs surgeon-dissected grafts for descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;146(1):36-41.
471. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Visual outcome after allogenic penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(4):302-7.
472. Karabatsas CH, Cook SD, Figueiredo FC, et al. Combined interrupted and continuous versus single continuous adjustable suturing in penetrating keratoplasty: a prospective, randomized study of induced astigmatism during the first postoperative year. *Ophthalmology* 1998;105(11):1991-8.
473. Seitz B, Langenbacher A, Kuchle M, Naumann GO. Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal. *Ophthalmology* 2003;110(11):2162-7.
474. Fayol N, Labbe A, Dupont-Monod S, et al. [Contribution of confocal microscopy and anterior chamber OCT to the study of corneal endothelial pathologies]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(4):348-56.
475. Leng T, Lujan BJ, Yoo SH, Wang J. Three-dimensional spectral domain optical coherence tomography of a clear corneal cataract incision. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008;39(4 Suppl):S132-4.
476. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15(2):135-8.
477. Ruben M, Colebrook E. Keratoplasty sensitivity. *Br J Ophthalmol* 1979;63(4):265-7.
478. Stein DM, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Effect of corneal drying on optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113(6):985-91.
479. Sin S, Simpson TL. The repeatability of corneal and corneal epithelial thickness measurements using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci* 2006;83(6):360-5.
480. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:57-65; discussion -6.

481. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20(6):560-9.
482. Bourne WM, Nelson LR, Maguire LJ, et al. Comparison of Chen Medium and Optisol-GS for human corneal preservation at 4 degrees C: results of transplantation. *Cornea* 2001;20(7):683-6.
483. Frueh BE, Bohnke M. Prospective, randomized clinical evaluation of Optisol vs organ culture corneal storage media. *Arch Ophthalmol* 2000;118(6):757-60.
484. Hayashi K, Hayashi H. Simultaneous versus sequential penetrating keratoplasty and cataract surgery. *Cornea* 2006;25(9):1020-5.
485. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, et al. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998;105(10):1855-65.
486. Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GO. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(5):387-92.
487. Lass JH, Bourne WM, Musch DC, et al. A randomized, prospective, double-masked clinical trial of Optisol vs DexSol corneal storage media. *Arch Ophthalmol* 1992;110(10):1404-8.
488. Reinhard T, Bohringer D, Enczmann J, et al. HLA class I/II matching and chronic endothelial cell loss in penetrating normal risk keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(1):13-8.
489. Amayem AF, Terry MA, Helal MH, et al. Deep lamellar endothelial keratoplasty: surgery in complex cases with severe preoperative visual loss. *Cornea* 2005;24(5):587-92.
490. Wilson SE, Netto M, Ambrosio R, Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):530-6.
491. Vinciguerra P, Epstein D, Albe E, et al. Corneal topography-guided penetrating keratoplasty and suture adjustment: new approach for astigmatism control. *Cornea* 2007;26(6):675-82.



492. McDonald MB, Burgess SK. Contralateral occipital depression related to obstetric forceps injury to the eye. *Am J Ophthalmol* 1992;114(3):318-21.
493. Jun B, Kuo AN, Afshari NA, et al. Refractive change after descemet stripping automated endothelial keratoplasty surgery and its correlation with graft thickness and diameter. *Cornea* 2009;28(1):19-23.
494. Van Horn DL, Hyndiuk RA. Endothelial wound repair in primate cornea. *Exp Eye Res* 1975;21(2):113-24.
495. Van Horn DL, Sendele DD, Seideman S, Bucu PJ. Regenerative capacity of the corneal endothelium in rabbit and cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(7):597-613.
496. Hindman HB, McCally RL, Myrowitz E, et al. Evaluation of deep lamellar endothelial keratoplasty surgery using scatterometry and wavefront analyses. *Ophthalmology* 2007;114(11):2006-12.
497. Price MO, Price FW, Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology* 2006;113(11):1936-42.
498. Murta JN, Amaro L, Tavares C, Mira JB. Astigmatism after penetrating keratoplasty. Role of the suture technique. *Doc Ophthalmol* 1994;87(4):331-6.
499. Lagoutte F, Fritsch D, Gauthier L, et al. [Prevalence of indications for corneal grafts between 1984 and 1986]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1988;88(2):263-4, 7-8.
500. Solano JM, Hodge DO, Bourne WM. Keratometric astigmatism after suture removal in penetrating keratoplasty: double running versus single running suture techniques. *Cornea* 2003;22(8):716-20.
501. Assil KK, Zarnegar SR, Schanzlin DJ. Visual outcome after penetrating keratoplasty with double continuous or combined interrupted and continuous suture wound closure. *Am J Ophthalmol* 1992;114(1):63-71.
502. Clinch TE, Thompson HW, Gardner BP, et al. An adjustable double running suture technique for keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1993;116(2):201-6.

503. Samples JR, Binder PS. Visual acuity, refractive error, and astigmatism following corneal transplantation for pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1985;92(11):1554-60.
504. Shimmura S, Ando M, Ishioka M, et al. Same-size donor corneas for myopic keratoconus. *Cornea* 2004;23(4):345-9.
505. Hardten DR, Chittcharus A, Lindstrom RL. Long-term analysis of LASIK for the correction of refractive errors after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:143-50; discussion 50-2.
506. Geggel HS. Arcuate relaxing incisions guided by corneal topography for postkeratoplasty astigmatism: vector and topographic analysis. *Cornea* 2006;25(5):545-57.
507. Brierly SC, Izquierdo L, Jr., Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2000;19(3):329-32.
508. Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U. Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):174-80.
509. Renier G. Immunologie de l'oeil. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008;48:303-13.

## ANNEXE 1 : Protocole de calibration de l'OCT pour l'étude de la cornée

**But :** Acquérir des images à partir de l'OCT afin d'établir les ajustements à effectuer sur l'image afin de paramétrer l'algorithme de mise à l'échelle de l'image.

### Matériel

- Lame microscope, pour observer les déformations d'un objet plat.
- Boîtier CD (côté zigzag du couvercle), pour mesurer l'étirement non linéaire nécessaire pour obtenir une image à l'échelle.
- Crayon jaune, pour valider notre processus de modification d'image, afin de s'assurer que le diamètre calculé à l'aide de l'image est bien celui du crayon.
- Crayon rouge, deuxième vérification avec un diamètre différent.
- Pâte à modeler, pour le support des objets ci haut.

### Prises des images

*Étape préliminaire 1 :* Positionner la roulette de la mise au point au maximum (Fig. 1).



Figure A.1.1 : Calibration des images OCT.Étape préliminaire 1 : La mise au point de l'appareil a été effectuée sur la cornée en tournant la roulette de la lentille jusqu'au zoom maximal.

**Étape préliminaire 2 :** Dans le logiciel, pour chaque série d'acquisition (horizontale et verticale), la longueur du balayage doit être égale à 5 mm.

Pour les deux séries d'acquisition à effectuer, soit la série horizontale (angle = 0 degré) et verticale (angle = 90 degrés), vous devez prendre deux images pour chaque mesure. Voici les mesures à effectuer :

**Mesure 1, lame microscope :**

- Positionner la lame de microscope perpendiculaire à l'axe optique de la lentille de l'appareil (Fig. A.1.2).

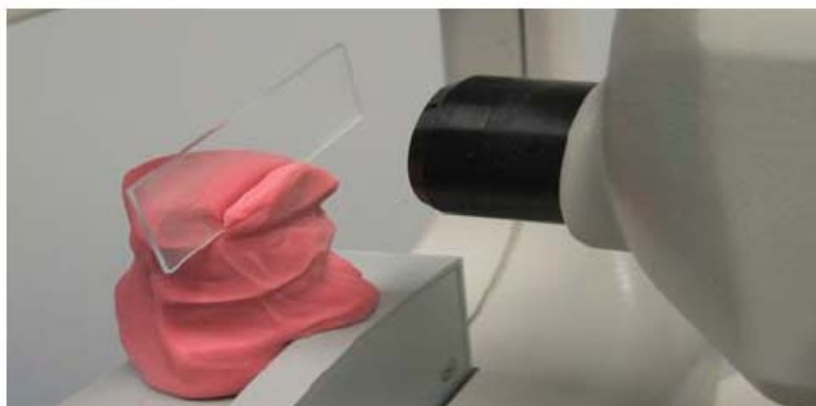


Figure A.2.2 : Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 1) : Positionnement de la lame de microscope.

- Aligner l'appareil afin d'obtenir les deux surfaces de la lame (Fig. A.1.3).

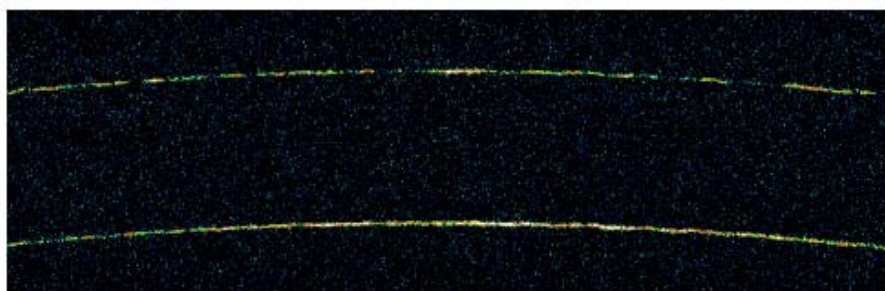


Figure A.3.3 : Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 1): Alignement de l'appareil afin d'obtenir les surface antérieure et postérieure de la lame de microscope.

- Pour aligner le point le plus haut de l'objet au centre de l'image, il faut appliquer une légère rotation dans le plan horizontal si on effectue un balayage horizontal. (Fig. A.1.4).



Figure A.4.4 : Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 1) : Alignement du point le plus haut de l'objet au centre de l'image.

**Mesure 2, boîtier CD:**

- Trois mesures à des distances différentes du boîtier du CD doivent être effectuées. Sur l'image, le boîtier de CD doit être illustré en haut, au centre et en bas (Fig A.1.5).

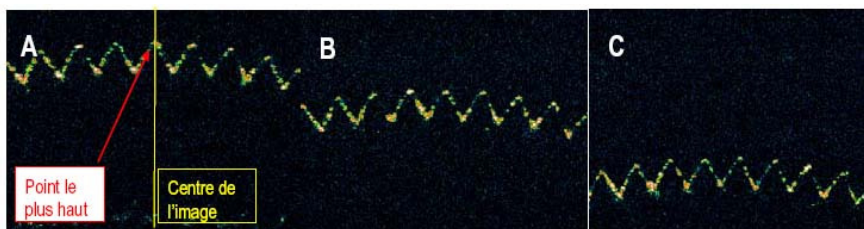


Figure A.5.5 : Calibration des images OCT.Étape préliminaire 2 (Mesure 2) : Trois mesures à des distances différentes d'un boîtier du CD doivent être effectuées. Sur l'image, le boîtier de CD doit être illustré : A : en haut ; B : au centre et C : en bas.

- Assurer vous que le point le plus haut de l'objet est situé proche du centre de l'image. Il suffit d'effectuer une rotation de l'objet mesuré (Fig A.1.6).

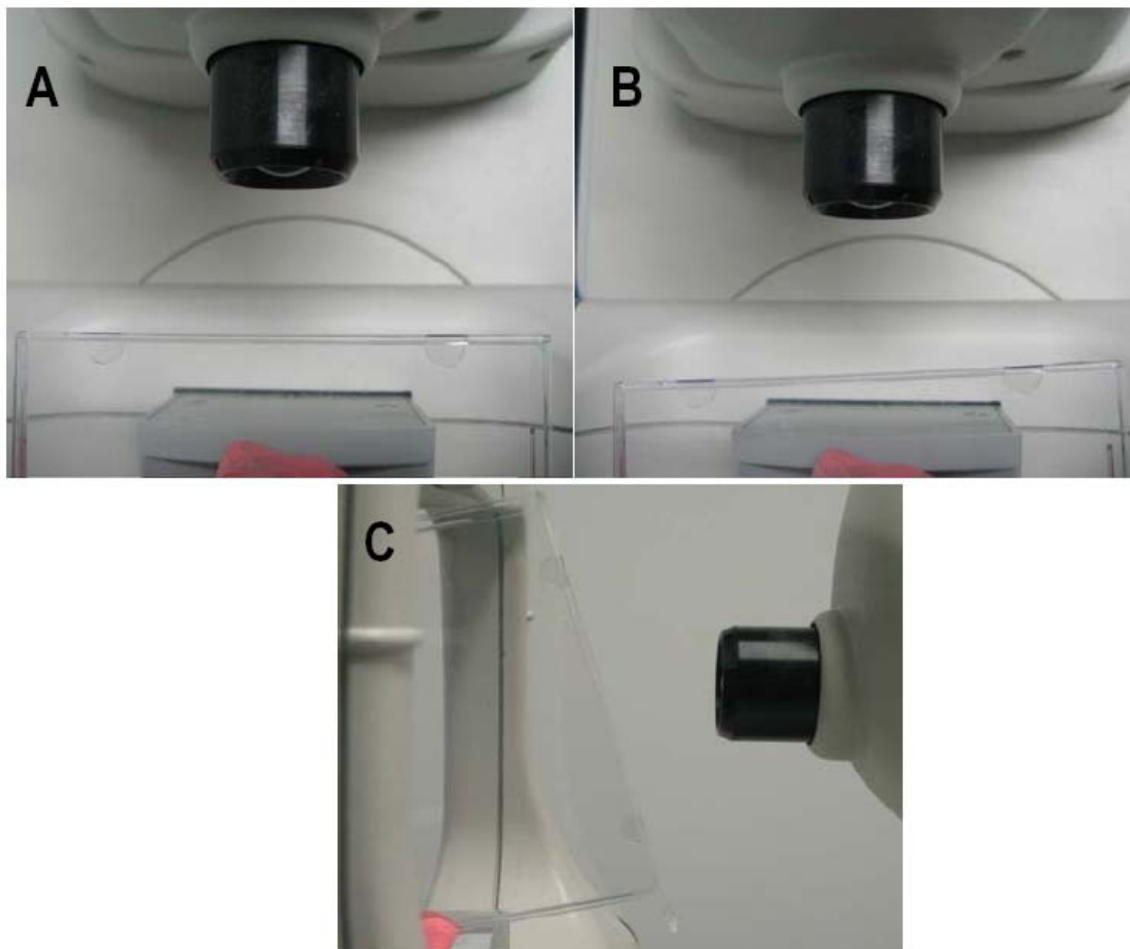


Figure A.6.6 : Calibration des images OCT. Étape préliminaire 2 (Mesure 2): Le point le plus haut de l'objet dû être situé proche du centre de l'image. Pour y arriver il suffit d'aligner la boîte du CD sur les axes perpendiculair (A) et vertical (C), et sur l'image (B).

**Mesure 3, les crayons :** Pour les deux crayons surligneurs, les mesures doivent être effectuées à environ 3 cm de la base du crayon (Fig A.1.7). La figure 8 illustre le support du crayon afin de pouvoir réaliser des balayages vertical et horizontal.



Figure A.7.7 : Calibration des images OCT. Étape préliminaire 2 (Mesure 3) : Les mesures doivent être effectuées à 3 cm de la base du crayon.

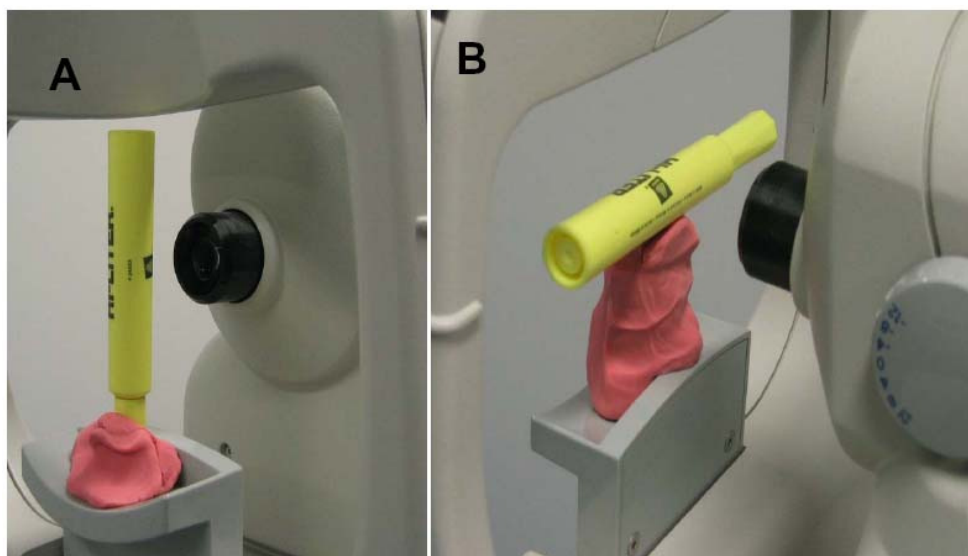


Figure A.8.8 : Calibration des images OCT. Étape préliminaire 2 (Mesure 3) : A et B illustrent le support du crayon afin de pouvoir réaliser des balayages verticaux et horizontaux.



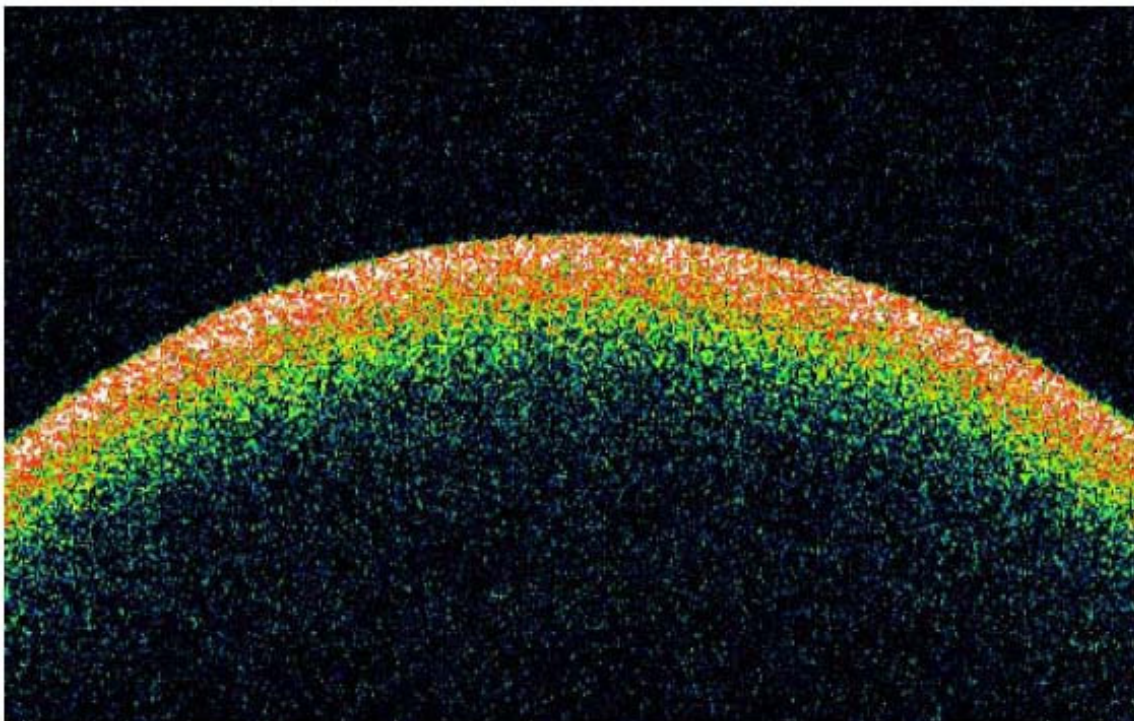


Figure A.9.9 : Prise d'images OCT.Étape préliminaire 2 : Cette figure illustre un exemple de balayage obtenu pour le surligneur jaune.



## **ANNEXE 2 : Protocole d'utilisation de l'OCT pour l'étude de la cornée**

### Manuel d'utilisation du Stratus OCT pour l'étude de la cornée.

Luis Alvarez Ferré M.D. MSc.  
Jean François Laliberté MSc.  
Karine Savard (Photographe)

Montréal, 15 juin 2006



Centre de recherche  
**GUY-BERNIER**

Université   
de Montréal

## Table de Matières

- Installation du patient
- Acquisition des images
- Exportation des images

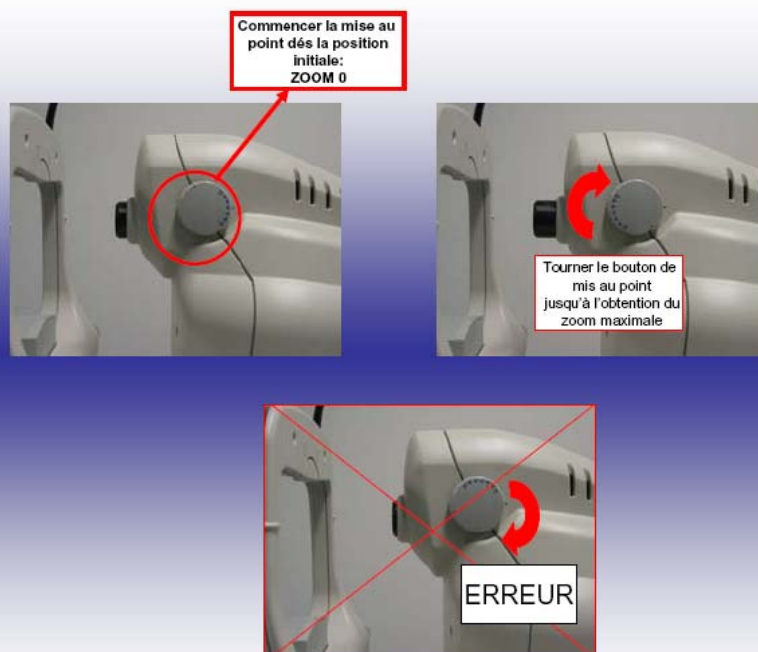
## Installation du patient



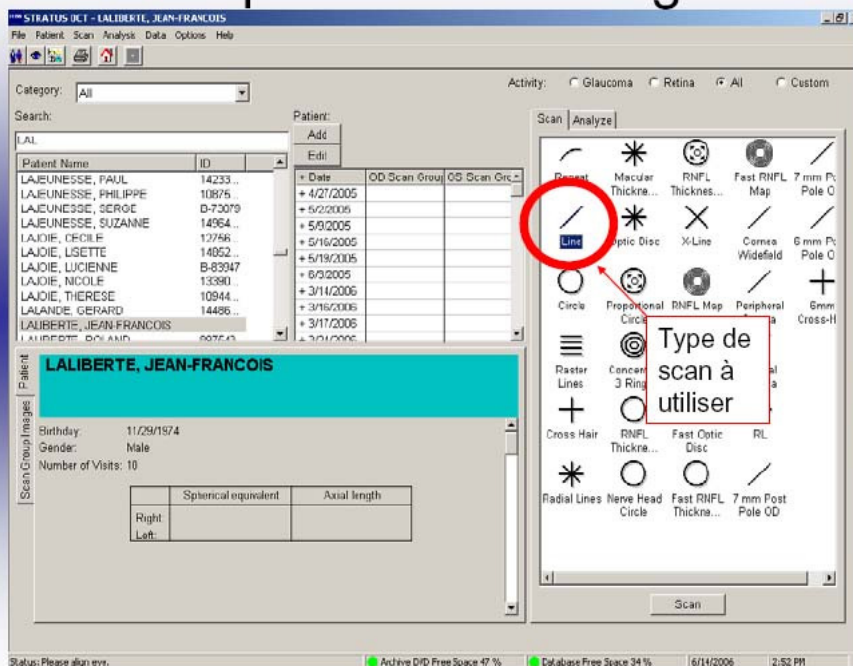
# Acquisition des images

## 1. Ajustement de la mise au point:

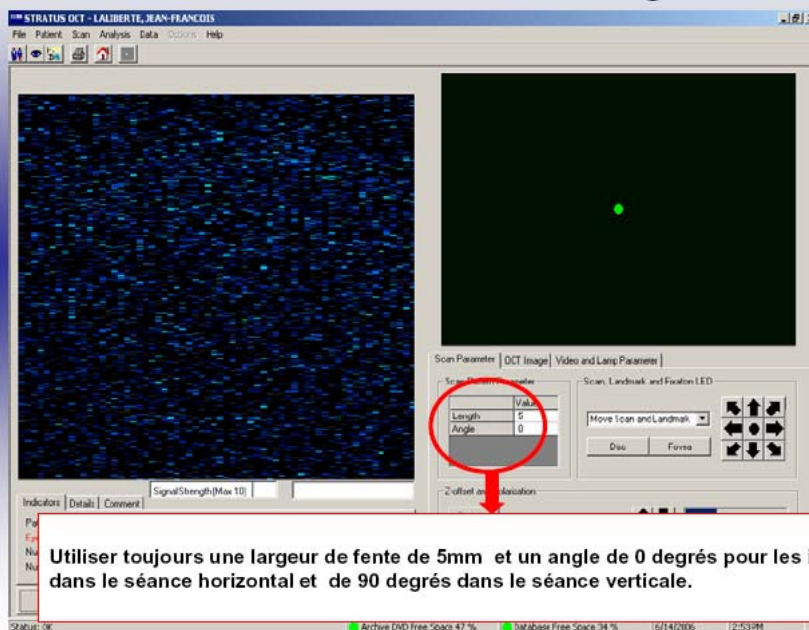
Avant de commencer l'examen il est important d'ajuster la mise au point afin que le focus se fasse sur la cornée et non sur la rétine



## Acquisition des images



## Acquisition des images

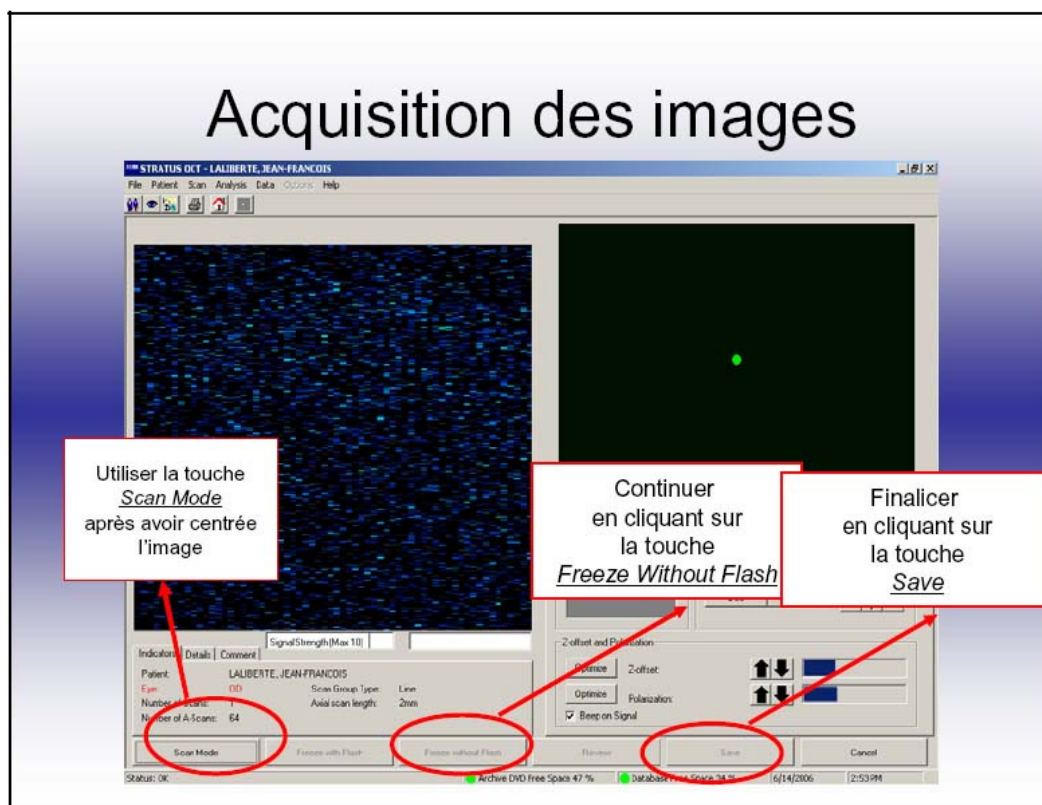


Utiliser toujours une largeur de fente de 5mm et un angle de 0 degrés pour les images dans le séance horizontal et de 90 degrés dans le séance verticale.

## Acquisition des images



## Acquisition des images

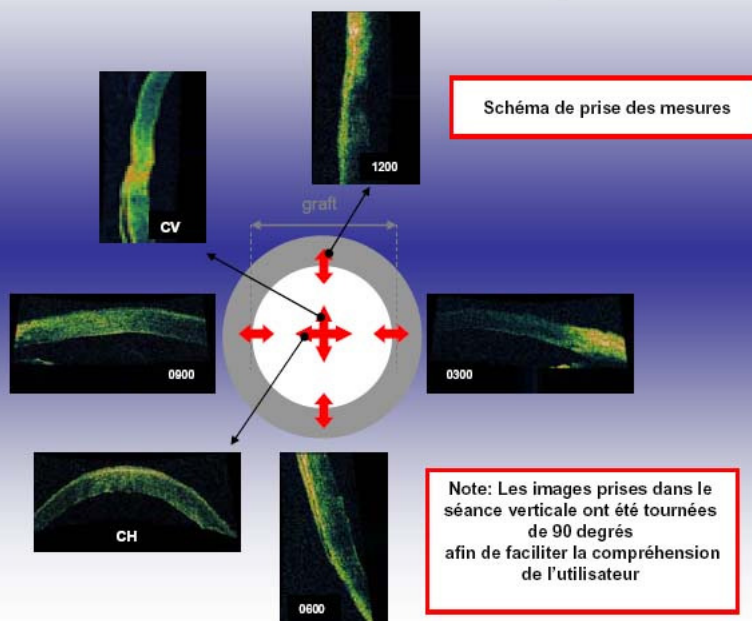




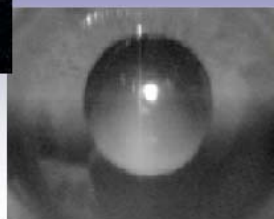
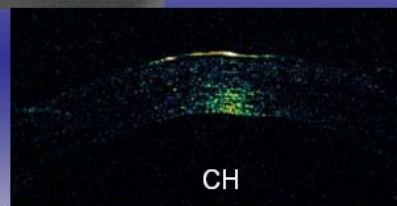
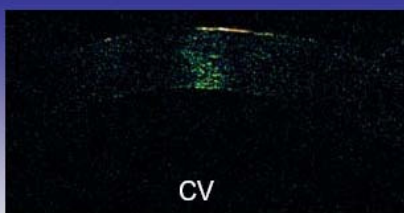
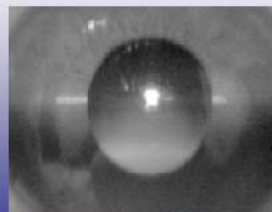
## Acquisition des images: Prises

- Prises des images Central Horizontale et Verticale.
- Prise des images radiaires à 12.00, 9.00, 6.00 et 3.00 perpendiculaires à la plaie
- Réaliser des images additionnelles des irrégularités de la plaie, documentées avec la lampe à fente.

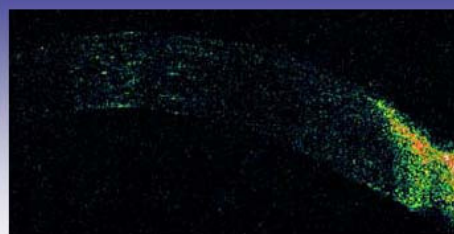
## Prises des Images



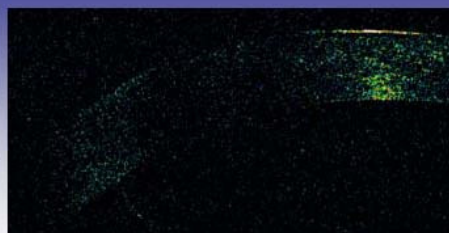
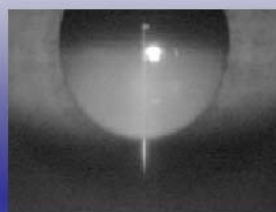
### Prise des images centrale horizontale et verticale



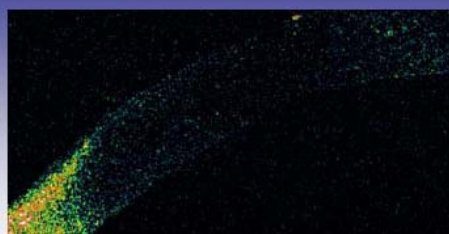
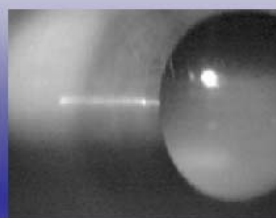
### Prise des images à 3.00



Prise des images à 6.00

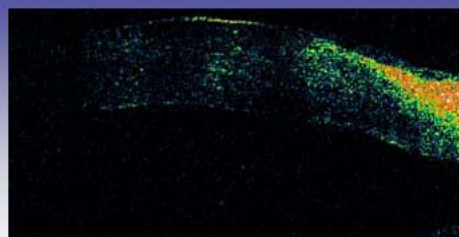


Prise des images à 9.00





## Prise des images à 12:00

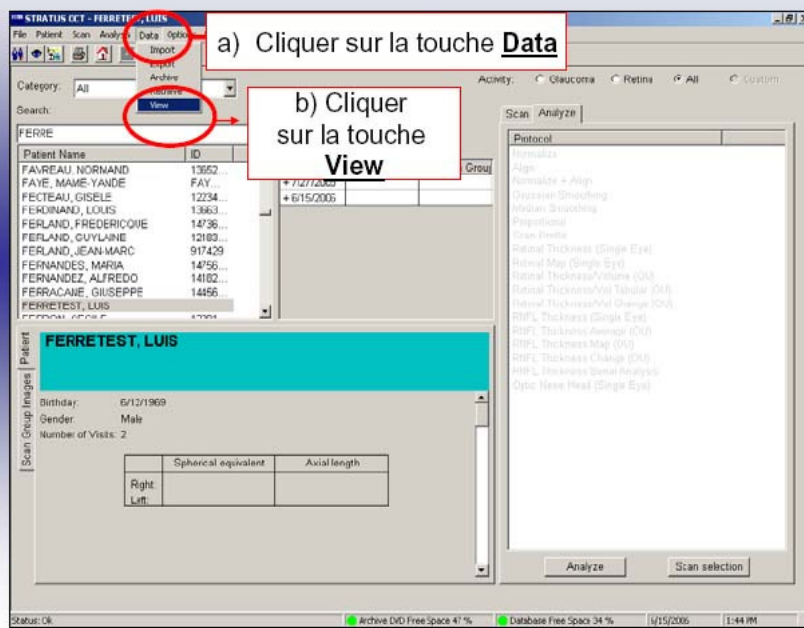


Note: élever la paupière supérieure avec l'aide d'une tige montée afin de faciliter la visualisation de la portion supérieure de la cornée

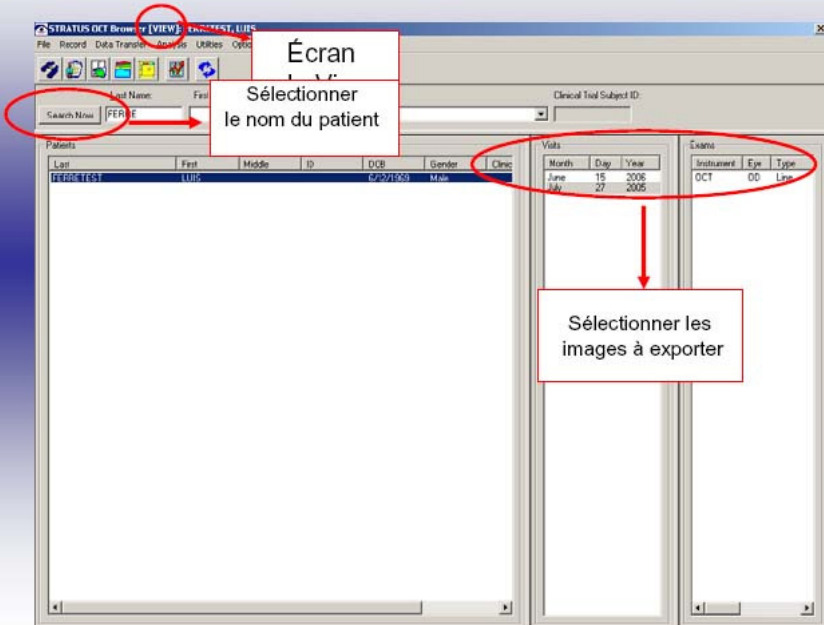
## Exportation des Images

- Les images seront exportées dans deux types des formats: PDF et JPEG
- Nommer les images de la façon suivante:
  - a) Selon le type de chirurgie: MTT, PK, DSAEK, DLEK
  - b) Selon le numéro de patient: 001, 002, etc.
  - c) Selon la période: PreOp ou PostOp
  - d) Selon la date de la chirurgie: année ##, mois ##, jour ##
  - e) Selon la position: CV, CH, 12.00, 9.00, 6.00, 3.00.
  - f) Type d'examen en lettre minuscule: oct
  - g) Séquence d'image: S#
  - h) Format: pdf, jpg
  - i) Exemple:  
DLEK\_001\_PostOp060606\_0300\_oct\_S1.jpg

## Exportations des images en format JPEG



## Exportations des images en format JPEG



## Exportations des images en format JPEG

Sélectionner l'image à exporter

Cliquer sur la touche **Export JPEG**

## Exportations des images en format PDF

1) Sélectionner le nom du patient

2) Sélectionner les images à exporter

3) Cliquer sur **ANALYZE**

4) Sélectionner le protocole d'analyse: **NORMALIZE**

## Exportations des images en format PDF

The screenshot shows the STRATUS OCT software interface during the 'NORMALIZE PROCESS' phase. The 'File' menu is open, and the 'Print to PDF File' option is highlighted with a red circle. A red box and arrow point to this option with the text: "Sélectionner Print to PDF file et exporter les images sur un support numérique".

The interface displays three main image areas: "OCT Image", "Fundus Image", and "Scanned Image". The "OCT Image" and "Scanned Image" show cross-sectional views of the retina. The "Fundus Image" shows a top-down view of the retina. The "NORMALIZE PROCESS" window includes a "Gray" button and sliders for "Brightness", "Contrast", and "Zoom".

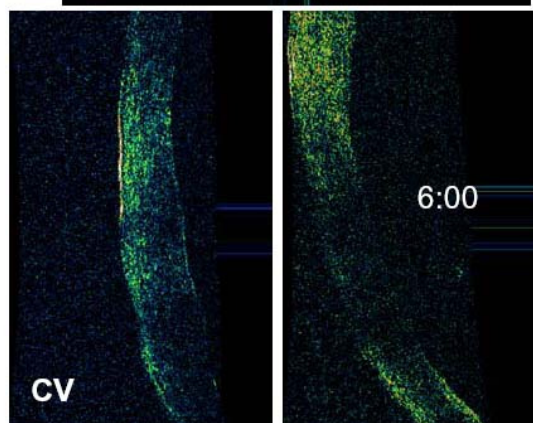
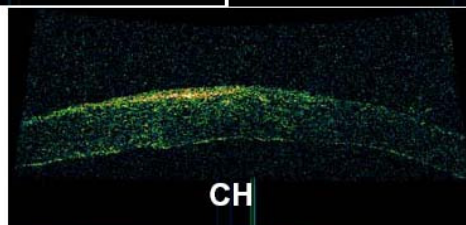
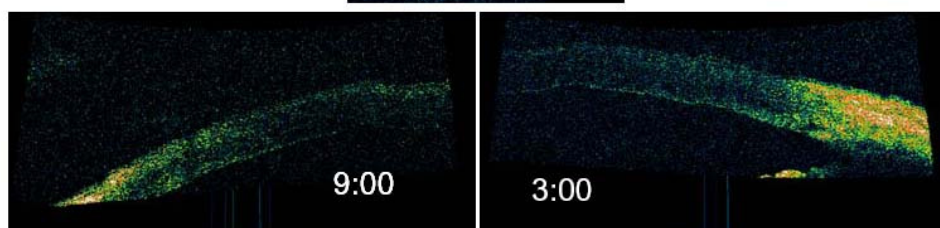
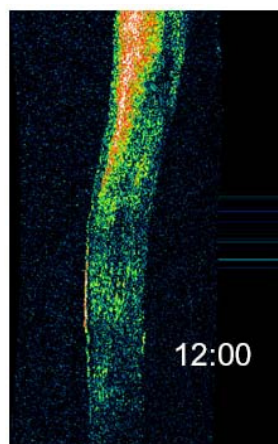
The "Patient/Scan Information" table is visible in the bottom right corner:

Patient/Scan Information	
FERRETEST	
LUIS	
DOB: 6/27/1969, ID: NA, Male	
Scan Type	Line 00
Scan Date	6/15/2006
Scan Length	5.0 min

The status bar at the bottom indicates: "Status: Normalize Process Complete", "Archive DVD Free Space 47%", "Database Free Space 34%", "6/15/2006", and "1:52 PM".

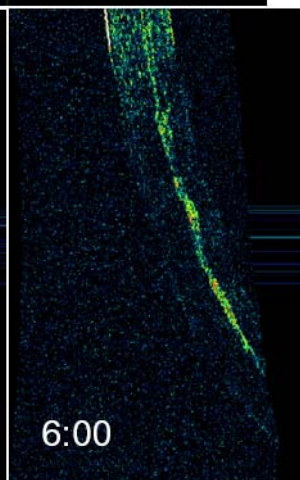
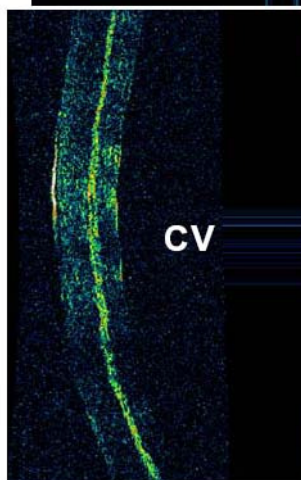
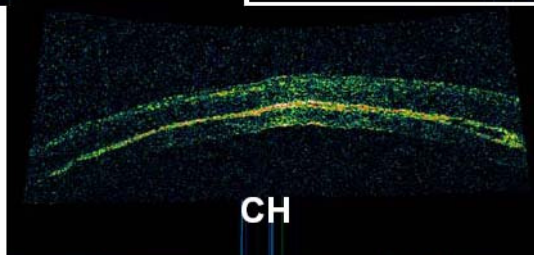
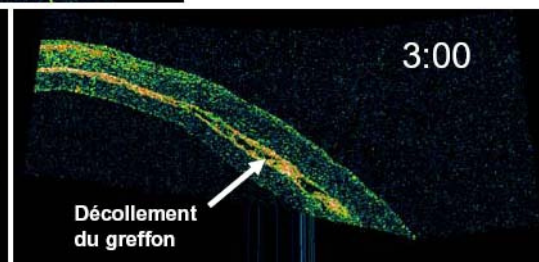
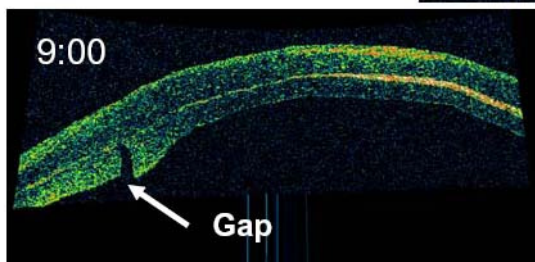
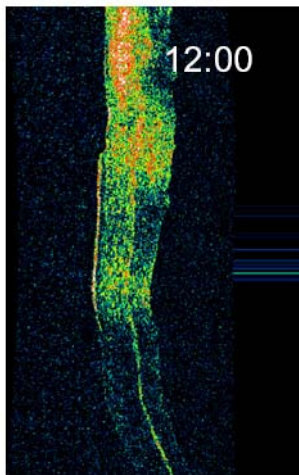
**ANNEXE 3 : Utilisation du Stratus OCT (Version 3)  
pour l'étude de l'anatomie de la cornée avant et après  
DLEK : suivie évolutif chez un patient avec  
diagnostique de dystrophie de Fuchs**

Patient 001 OS  
Examen Préopératoire

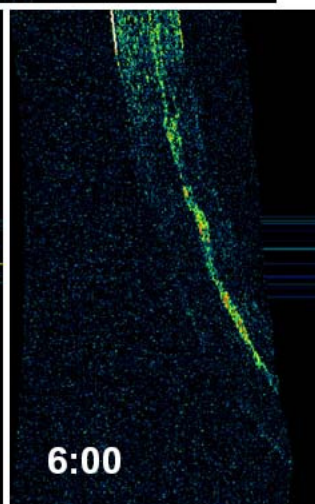
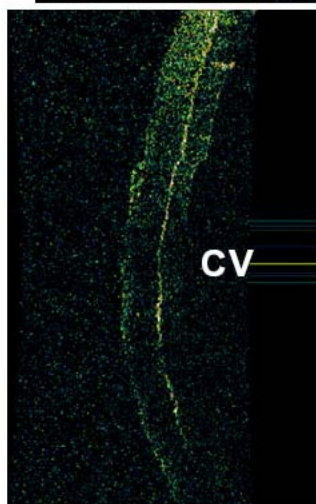
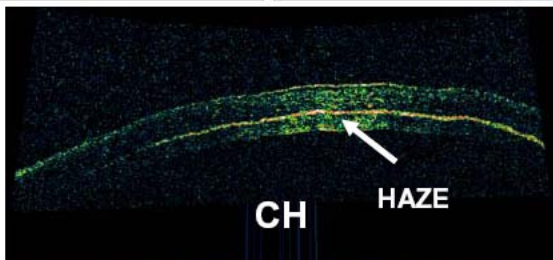
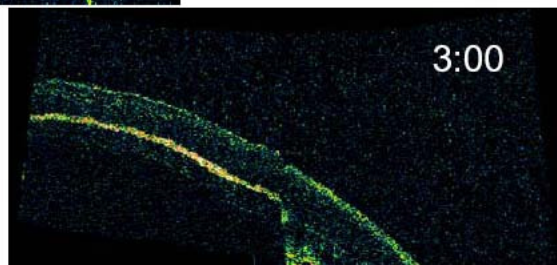
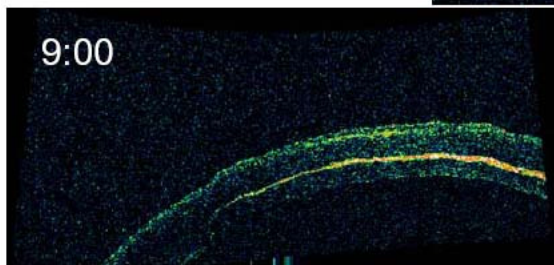
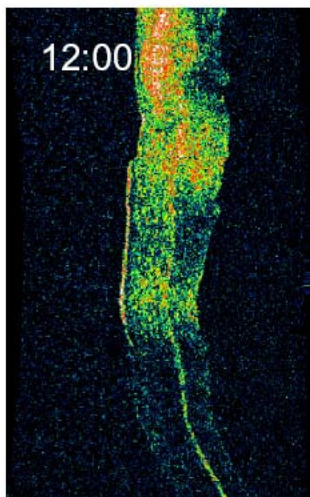




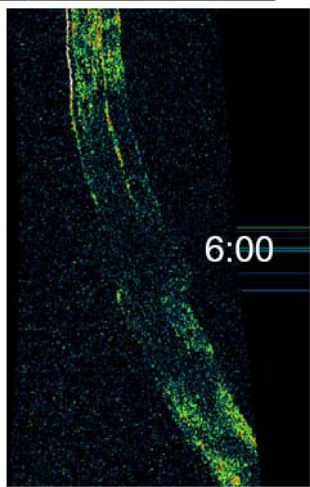
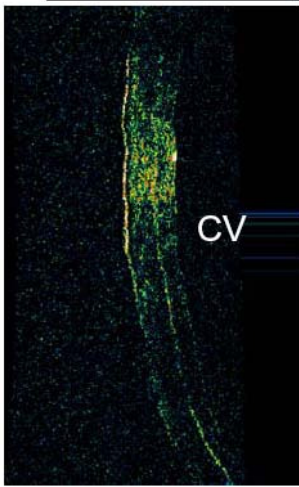
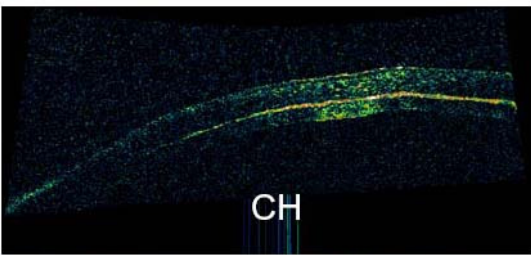
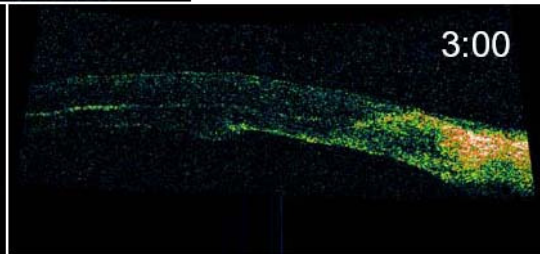
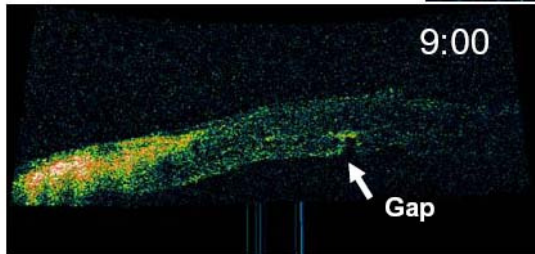
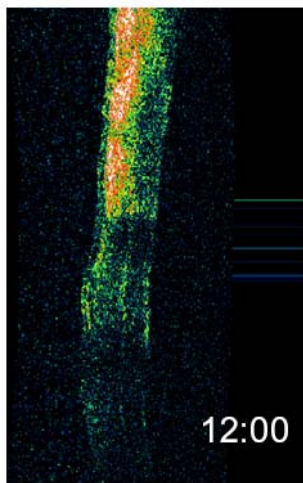
Patient 001 OS  
Examen Postopératoire à  
1 Semaine



Patient 001 OS  
Examen Postopératoire à  
1Mois

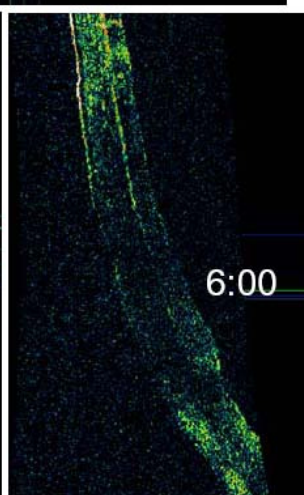
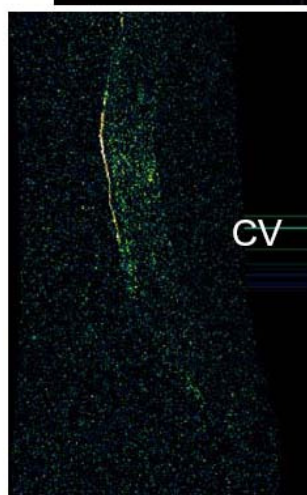
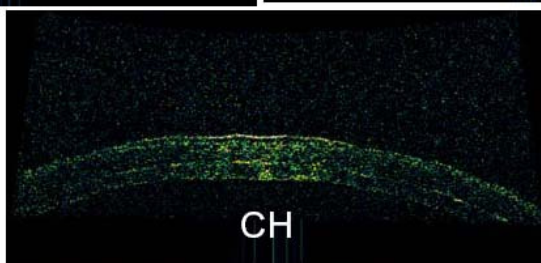
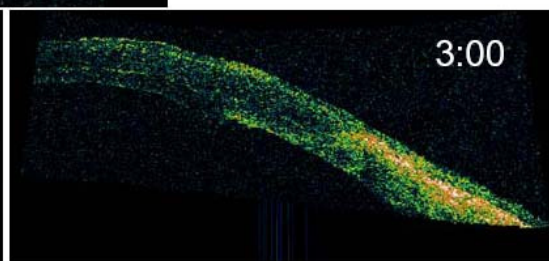
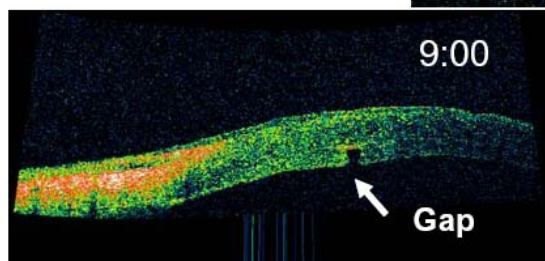
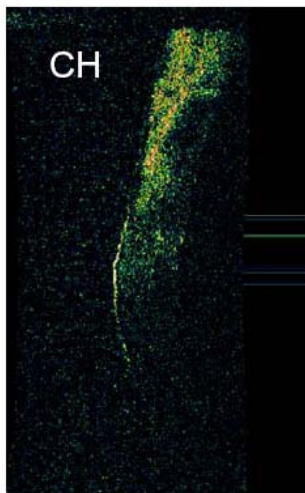


Patient 001 OS  
Examen Postopératoire à  
6 Mois





Patient 001 OS  
Examen Postopératoire à  
12 Mois



Patient 001 OS  
Examen Postopératoire à  
24 Mois

