

## Cornée artificielle

Gilles RENARD MD, Jean-Marc LEGEAIS MD, PhD

Department of Ophthalmology  
Hôtel-Dieu Hospital, Paris, FRANCE

---

### Introduction

La greffe de cornée est une technique utilisée depuis plus de cinquante ans avec un taux important de succès mais elle souffre de limitation liée à la difficulté à obtenir des greffons, aux risques de transmission de maladie virale et surtout aux risques de rejet ou d'échec du fait de la pathologie de la cornée réceptrice. Dans ces situations, la cornée artificielle est la seule solution pour rendre une vision à un œil aveugle du fait de l'opacité cornéenne mais dont les autres structures sont normales.

La mise au point d'une cornée artificielle (kératoprothèse) apparaît donc comme une solution d'avenir permettant d'éliminer le besoin d'un donneur humain et d'une banque de cornée et permettant une fabrication en grande nombre à un coût relativement limité, applicable dans les pays en voie de développement.

### Historique

Les premières kératoprothèses utilisaient des polymères synthétiques comme le plexiglas et l'acrylate et les premières publications remontent à 1956 par BINDER<sup>1)</sup>. Le matériau fût expulsé de la cornée et à partir de cette époque les expérimentateurs se sont surtout attachés à trouver un moyen efficace de fixer la pièce optique à l'intérieur de la cornée réceptrice. On vit ainsi apparaître successivement les kératoprothèses de

CARDONA en 1964<sup>2)</sup> puis de CHOYCE en 1977<sup>3)</sup>.

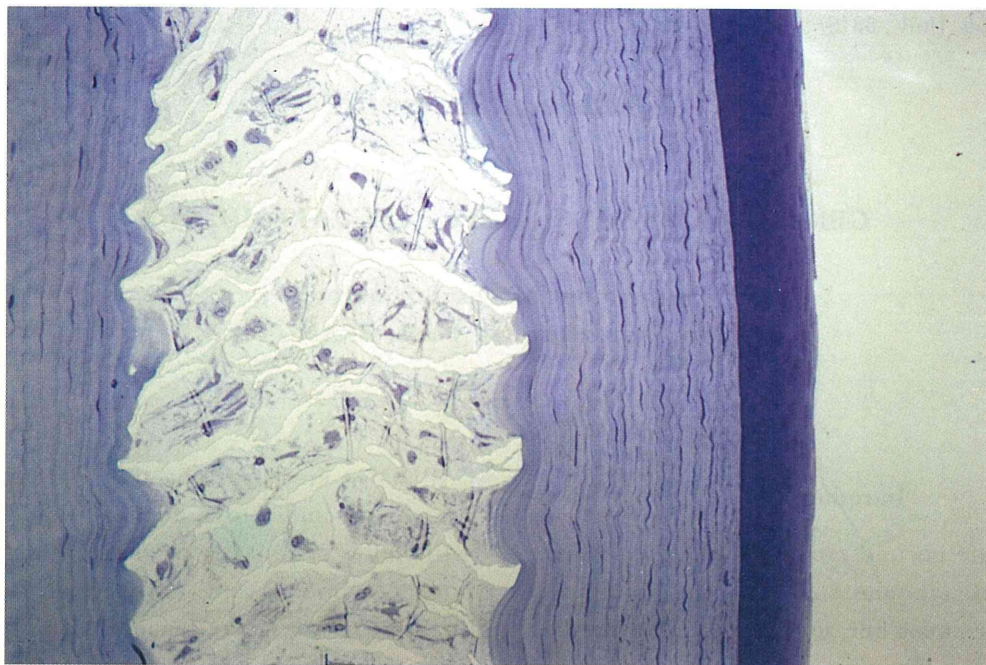
Jusqu'au milieu des années 1970, ces cornées artificielles étaient essentiellement constituées de polyméthylmétacrylate (PMMA) en raison de ses qualités optiques, de sa facilité de fabrication et de sa transparence. Ce matériau avait, cependant, l'inconvénient de ne pas pouvoir être incorporé dans les tissus et d'entraîner, au contraire, une nécrose à son contact. Il se produisait alors une réaction d'encapsulation puis une expulsion de la prothèse et un échec de l'intervention. Les principales séries publiées faisaient état d'un taux d'échec dépassant 50% à un an et atteignant 100% à trois ans.

C'est en 1970 que STRAMPELLI et MARCHI<sup>4)</sup> eurent l'idée d'utiliser un tissu biologique autologue de façon à améliorer la tolérance du matériau synthétique. La pièce optique centrale en PMMA était mécaniquement incluse dans un morceau de racine de dent prélevé chez le patient. Ce tissu doué de propriétés d'adhésion très importantes permettait une incorporation relativement correcte dans le tissu cornéen pathologique et ainsi le maintien de la pièce optique. Cette technique très lourde à réaliser puisqu'elle se déroulait en deux temps avec une incorporation provisoire de la kératoprothèse sous la peau, s'est révélée également très lourde en complications post-opératoires mais elle a connu un certain succès avec des taux de réussite approchant 50% pour les meilleurs

---

**Key words** : Artificial cornea, biomaterial, keratoprosthesis, graft.

**Correspondence** : Gilles J. Renard, M.D., Service d' Ophthalmologie, Hotel-Dieu 1 Place Du Parvis Notre Dame Paris 75004, France



**Figure 1** Colonisation du ePTFE implanté dans la cornée de lapin. Aspect au 3° mois. Bleu de Toluidine,  $\times 75$

équipes. Les récupérations visuelles étaient relativement intéressantes en vision centrale mais le champ visuel était très limité du fait de la longueur de la pièce optique et de son faible diamètre.

Les premiers succès obtenus par la kératoprothèse de STRAMPELLI ont cependant incité les chercheurs à utiliser à nouveau un tissu bio-colonisable pour assurer la contention de la pièce optique à l'intérieur de la cornée. C'est ainsi que l'on vit apparaître le Teflon en 1980 proposé par BARBER<sup>5)</sup> puis une céramique par POLAK en 1971<sup>6)</sup> puis d'autres types de Teflon expansé, de nylon ou de polypropylène. Ces différents matériaux liés à l'optique centrale n'ont donné jusqu'à présent que des résultats partiels. En effet, la pièce optique centrale en PMMA était rigide et entraînait de ce fait une tendance à la disjonction avec le tissu de soutien souple. De plus, cette optique rigide ne permettait pas la surveillance de la tension intra-oculaire. Enfin, la biocompatibilité du matériau d'interface n'a pas toujours répondu aux espoirs des chercheurs et les expulsions étaient relativement nombreuses. Pour éviter ce phénomène, la plupart des auteurs proposaient l'association à une greffe de muqueuse buccale et une surveillance clinique très lourde

pour réintervenir en cas d'apparition d'une nécrose. Enfin, la rigidité de la pièce optique imposait une limitation de son diamètre pour ne pas aggraver les phénomènes mécaniques. Les pièces optiques les plus grandes ne dépassaient guère 5 mm avec une réduction relativement importante du champ visuel et surtout un aspect esthétique peu satisfaisant. L'absence réelle de similitude de ces dispositifs avec une véritable cornée leur avait fait donner le nom de kératoprothèse.

#### **Notre première kératoprothèse (KPRO I)**

Nous avons eu l'idée d'utiliser un fluorocarbonate poreux pour une implantation dans la cornée. Ce type de matériau était déjà utilisé depuis longtemps en chirurgie vasculaire mais son utilisation en Ophtalmologie n'avait été envisagée que par BARBER en 1980<sup>5)</sup>. En effet, ce type de matériau constitué d'un polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE) avait démontré des capacités à une bonne incorporation dans les tissus et à une colonisation tissulaire dans les pores. Dans un premier temps, nous avons comparé différents matériaux comme le Proplast, le Gortex et l'IMPRA par incorporation dans la cornée du lapin.

Il s'est avéré évident que l'IMPRA était le matériau le mieux toléré et réalisant les meilleures conditions d'incorporation<sup>7, 8)</sup> (Fig 1). Ce matériau a dans un premier temps été utilisé comme greffe-bouchon dans les perforations cornéennes<sup>9)</sup> mais très vite nous avons envisagé son utilisation comme support d'une pièce optique de kératoprothèse. Nous avons déterminé le matériau le plus favorable en fonction du diamètre des pores et il est apparu qu'une porosité de 50 microns semblait donner les meilleurs résultats. Nous avons alors dessiné une kératoprothèse comportant une optique centrale en PMMA de 5 mm de diamètre, une fixation du téflon microporeux par un système de clipage mécanique et une haptique de Téflon de 9 mm de diamètre. Parallèlement, nos études expérimentales sur l'animal nous avaient permis de constater que le Téflon expansé lorsqu'il était implanté dans la cornée devenait progressivement translucide et nous avons pu expliquer ce phénomène par la colonisation des pores par les cellules du stroma cornéen et l'installation à l'intérieur des pores d'une structure histologique et ultrastructurale très proche de celle d'une cornée normale<sup>10)</sup>. Cette kératoprothèse a été utilisée chez l'homme dès 1992 et les premiers résultats ont été publiés en 1995<sup>11)</sup>. Globalement, ces résultats étaient tout à fait satisfaisants avec une stabilité de la prothèse au-delà de trois ans post-opératoire et des résultats visuels tout à fait intéressants puisque certaines acuités visuelles atteignaient 10/10e et un champ visuel d'environ 120°. Cependant, le taux de complications approchait de 50% et le taux d'échecs restait aux environs de 25%, ce qui était satisfaisant pour des yeux considérés comme perdus mais ne permettait pas l'application de cette technique pour des cas plus bénins. La technique chirurgicale était relativement lourde avec l'obligation de réaliser une greffe de muqueuse buccale pour assurer une contention parfaite de la kératoprothèse. Plus de 100 malades ont été opérés dans le Service d'Ophthalmologie de l'Hôtel-Dieu.

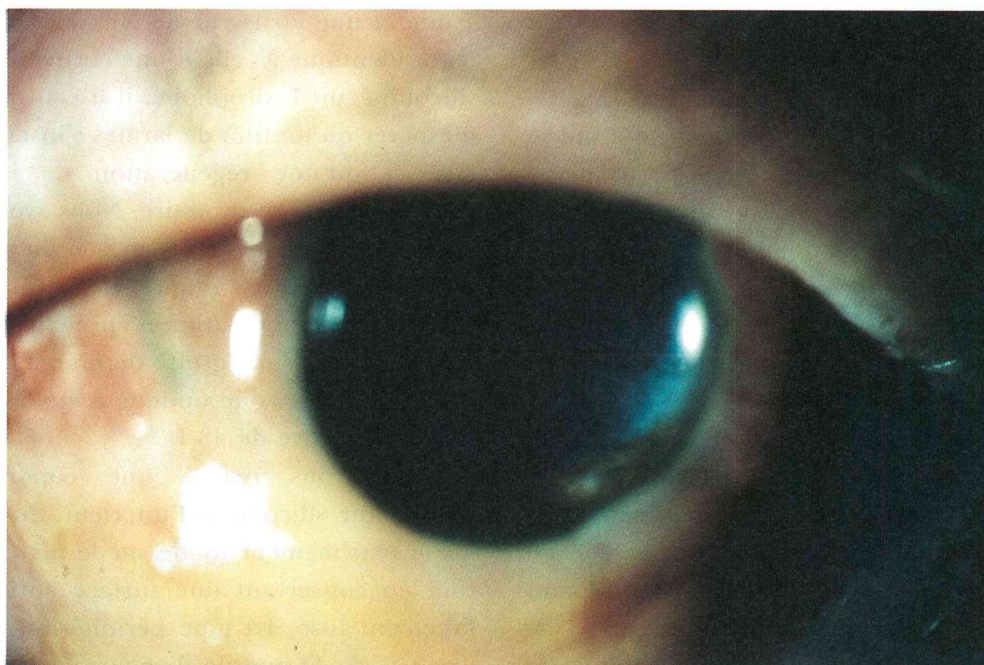
#### **Notre seconde kératoprothèse (KPRO II)**

Pour l'optique, nous avons choisi d'utiliser un silicone de qualité médicale avec un diamètre de

7 mm et une épaisseur de 500 microns pratiquement identique à celle d'une cornée normale. Le silicone étant hydrophobe, il n'était pas possible d'espérer qu'un film de larmes s'installe à sa surface et qu'une régénération de l'épithélium cornéen puisse se produire. Nous avons donc dû utiliser un traitement de surface du silicone par du PVP de façon à le rendre hydrophile et de pouvoir espérer une réparation épithéliale et d'éviter la réalisation d'une greffe de muqueuse buccale. Le dessin de la zone optique a été fait pour une valeur réfractive de 43 D<sup>12)</sup>.

Nous avons réalisé une copolymérisation limitée du silicone à l'intérieur du Téflon de façon extrêmement solide sur le plan mécanique tout en conservant une surface antérieure parfaitement lisse. La jupe périphérique en Téflon expansé de 11 mm de diamètre était exactement celle utilisée pour la précédente kératoprothèse. Nous avons vérifié qu'il était réellement possible de mesurer la tension intra-oculaire à l'aide des appareils normalement disponibles. A l'aide d'une chambre artificielle contenant la prothèse, nous avons mesuré la pression à l'aide d'un tonomètre de Goldmann et comparé la pression mesurée à la pression régnant dans la chambre artificielle. Les courbes ainsi obtenues ont démontré qu'il existait une relation linéaire entre les deux pressions et que, par rapport à un œil normal, il suffisait de décaler le point 0 pour obtenir un résultat parfaitement interprétable. Cette kératoprothèse a fait l'objet d'une étude clinique contrôlée. Avant l'insertion la prothèse est plongée dans quelques ml du sang du malade afin de rendre la jupe de Téflon translucide et apte à être colonisée rapidement. Pour l'insertion une kératectomie lamellaire de 7 mm est réalisée avec une dissection lamellaire périphérique facilitée par 4 traits de refend. La trépanation transfixiante centrale est de 6 mm. La prothèse est insérée dans la dissection lamellaire et les 4 traits de refend sont suturés. Une greffe de muqueuse buccale reste indispensable pour une bonne incorporation. Les résultats préliminaires portent sur 37 yeux avec un recul de 1 à 26 mois (moyenne 14 mois). Il n'y a pas eu de complication dans 81% des cas et la vision a été améliorée dans 60% des cas (Fig 2). Les complications





**Figure 2** Kpro II. Aspect clinique 1 an après implantation.

(21%) sont liées à l'expulsion (4 cas), l'infection (1 cas), le glaucome (1 cas) et la cataracte (1 cas). Celle-ci a pu être traitée par phacoémulsification sans difficulté.

#### **Perspectives d'avenir**

Si la cornée artificielle que nous proposons actuellement donne de bons résultats, elle ne constitue pas pour autant la solution définitive. En effet, le diamètre de l'optique reste encore limité et ne donne donc pas un résultat esthétique aussi intéressant que celui d'une greffe de cornée dont le diamètre est habituellement de 8 mm. Pour pouvoir augmenter la surface de la zone optique, il faut augmenter la stabilité de la jupe périphérique qui doit être colonisée par les tissus. La phase la plus critique est la période post-opératoire immédiate lorsque la régénération cellulaire n'a pas encore eu le temps de pénétrer dans les pores du Téflon. Pour éviter cette phase critique, nous envisageons de réaliser un véritable organe hybride en préparant la cornée artificielle avant l'intervention. Il est, en effet, possible de cultiver des fibrocytes du receveur et de permettre une colonisation préalable du biomatériau par ces fibrocytes. Cette cornée artificielle ainsi préparée permettrait une incorporation rapide et

directe du tissu bioartificiel dans le tissu receveur et une récupération visuelle extrêmement rapide. Nous espérons que ces travaux permettront de remplacer progressivement la greffe de cornée classique et d'éviter ainsi tous les risques de transmission de maladie virale ou non virale et de disposer d'un nombre illimité de cornées sans devoir recourir aux donneurs.

#### **Perspectives d'avenir**

##### Artificial Cornea

Up to now corneal blindness has been treated by keratoprosthesis in cases where PK was impossible or at high-risk. The complication rate was very high in these procedures and no technique has proved to maintain VA for a long period. The main problem was the interface between the cornea and the biomaterial and this induced rejection and extrusion. Strampelli was the first one to use a tissue (tooth) that could be incorporated in the host. He was the only one to describe interesting long term stability.

We have used expanded Polytetrafluoroethylene (ePTFE) which is a microporous material, soft and easy to manipulate, relatively economical, used for 15 years in vascular surgery and known

for its biocompatibility. Our first keratoprosthesis (Kpro I) had a 5 mm PMMA optic and an ePTFE haptic with a diameter of 9 mm. It was implanted in a corneal lamellar pocket. This keratoprosthesis was used in human from 1991 to 1996 and more than 100 patients were treated. We obtained 50% of good results at 3 years but too many complications and especially prosthesis rejection.

Our second prosthesis (Kpro II) has an optic made of soft silicone with a diameter of 7 mm, a thickness of 500  $\mu\text{m}$  and a power of 43 D. The anterior surface was treated with PVP. The haptic was made of ePTFE. There was a soft junction with the optic (copolymerization). The surgical technique was relatively simple. The prosthesis must be prepared before implantation to make the haptic translucent and to increase the rate of cellular ingrowth. The blood of the patient is used and the prosthesis is soaked in blood for 5 min. A lamellar keratectomy is performed with peripheral dissection and 4 radial incisions. The central trephination is 6 mm in diameter. After insertion of the flange we sutured the radial incisions and place a graft of buccal mucosa around the optic. No steroids were used in the postoperative treatment. Our results in 37 cases with a follow-up of 1 to 26 months (mean 14 months) show no complication in 81% and an increase in visual acuity in 22 cases (60%). Complications were seen in 19%, glaucoma in 1, infection in 1, expulsion in 4 and cataract in 1.

In the future the main problem will be to avoid the use of buccal mucosa. The optic will be 6 to 9 mm in diameter, made of soft material, the anterior surface treated to promote epithelialization and the posterior surface treated to avoid retroprosthetic membranes. The haptic will be colonized in vitro with the patient's cells. This artificial cornea will be used with the same technique as PK. This artificial cornea is actually developed in our laboratory.

## References

- 1) Binder HF, Binder RF : Experiments on plexiglas corneal implants. *Am J Ophthalmol* **41** : 793~797, 1956
- 2) Cardona H : Plastic keratoprosthesis—a description of the plastic material and comparative histologic study of recipient corneas. *Am J Ophthalmol* **58** : 247~252, 1964
- 3) Choyce DP : The Choyce 2-piece perforating keratoprosthesis: 107 cases, 1967~1976. *Ophthalmology*, **8** : 117~126, 1977
- 4) Strampelli B, Marchi V : Osteo-odonto-keratoprosthesis. *Ann Ophthal Clin Ocul* **96** : 1~57, 1970
- 5) Barber JC, Feaster FT, Priour DJ : Acceptance of a vitreous—carbon alloplastic material, proplast, into the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* **19** : 182~190, 1980
- 6) Polack FM : Corneal Optical Prostheses. *Br J Ophthalmol* **55** : 838~843, 1971
- 7) Legeais JM, Renard G : Kératoprothèse : Étude d'un support en polytétrafluoroéthylène expansé. *J Fr Ophtalmologie*, **10** : 425~433, 1987
- 8) Legeais JM, Renard G, Savoldelli M, Keller N : Étude de la colonisation tissulaire du polytétrafluoroéthylène expansé en vue de son utilisation comme support de kératoprothèse. *J Fr Ophtalmologie*, **11** : 727~732, 1988
- 9) Legeais JM, Renard G : La perforation de cornée : une nouvelle solution. *Bull Soc Ophtalmol France*, **10** : 1123~1125, 1989
- 10) Legeais JM, Renard G, Parel JM, Serdarevic O, Mui MM, Pouliquen Y : Expanded fluorocarbon for keratoprosthesis : cellular ingrowth and transparency. *Exp Eye Res* **58** : 41~52, 1994
- 11) Legeais JM, Renard G, Parel JM, Savoldelli M, Pouliquen Y : Keratoprosthesis with biocolonizable microporous fluorocarbon haptic. *Arch Ophthalmol* **113** : 757~763, 1995
- 12) Legeais JM, Renard G : A second generation of artificial cornea (Biokpro II). *Biomaterials*, **19** : 1517~1522, 1998