



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Résultats à cinq ans de la photokératectomie thérapeutique dans la prise en charge des érosions cornéennes récidivantes : une étude rétrospective au CHU de Lille

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2017 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Pauline Lenancker épouse Combaux

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François Rouland

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre Labalette

Monsieur le Professeur Claude-Alain Maurage

Monsieur le Docteur Adrien Lossouarn

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François Rouland

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AV : Acuité Visuelle

ECR : Erosions Cornéennes Récidivantes

Excimer : EXCIted diMER

ES : Equivalent Sphérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FL : Film Lacrymal

LASER : Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

PKT : PhotoKératectomie Thérapeutique

Résumé

Titre : Résultats à cinq ans de la photokératectomie thérapeutique dans les érosions cornéennes récidivantes : une étude rétrospective au CHU de Lille

Contexte : Les érosions cornéennes récidivantes (ECR) d'origine dystrophiques, traumatiques ou indéterminées sont handicapantes dans la vie quotidienne professionnelle et sociale des patients. La photokératectomie thérapeutique (PKT) au laser excimer est un traitement efficace et sûr de cette pathologie mais ses résultats à plus long terme ont été peu étudiés.

Méthode : Une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille évaluant le nombre de récurrences d'ECR à cinq ans de la réalisation de la PKT ainsi que les caractéristiques de ces récurrences, la recherche de facteurs de risque et la qualité de vie à long terme des patients. Les données médicales ont été collectées dans les dossiers des patients et un questionnaire téléphonique a été réalisé par la même personne. Les données qualitatives et quantitatives ont été analysées par le laboratoire de biostatistiques du CHU de Lille.

Résultats : Trente-quatre yeux de trente patients ont été inclus. Dix hommes et vingt femmes d'âge moyen 39,4 +/- 11,3 ans souffraient d'ECR. 55,9% étaient d'origine traumatique, 41,2% d'origine dystrophique notamment la dystrophie de Cogan et 2,9% d'origine indéterminée. La durée moyenne de suivi était de 85,5 +/- 16,2 mois. Six yeux (17,6%) ont souffert d'une récurrence. Aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence. 3 yeux ne présentent plus aucun symptôme hors ECR et 27 yeux des symptômes d'intensité moins importante par rapport à avant la PKT. Treize yeux (38,24%) n'ont plus besoin d'aucun traitement lubrifiant oculaire et quinze yeux (44,12%) en ont besoin à une fréquence moins importante. La différence moyenne d'acuité visuelle était de 0,02 +/- 0,07 logMAR. La différence moyenne d'équivalent sphérique était de 0,34 +/- 0,16 dioptries. Quatorze yeux (41,2%) ont présenté une complication (haze ou retard de cicatrisation principalement), bénigne et résolutive rapidement. 80% des patients étaient très satisfaits et 100% des patients recommanderaient la PKT à un proche s'il en avait besoin.

Conclusion : La PKT est une méthode sûre et efficace dans la prise en charge des ECR lors d'une insuffisance du traitement par lubrifiants topiques, ces résultats sont confirmés à cinq ans.

Sommaire

I INTRODUCTION	7
II RAPPELS	8
II-1 Rappels anatomiques sur la cornée	8
II-1-a Film lacrymal	10
II-1-b Epithélium	10
II-1-c Couche de Bowman	11
II-1-d Stroma	12
II-1-e Membrane de Descemet	12
II-1-f Endothélium	12
II-1-g Innervation	13
II-1-h Mécanismes d'adhésion de l'épithélium cornéen	14
II-1- i Mécanismes de cicatrisation cornéenne	15
II-2 Erosions cornéennes récidivantes	16
II-2-a Définition	16
II-2-b Physiopathologie	16
II-2-c Etiologies	17
II-2-d Diagnostic	23
II-2-e Traitements	23
II-2-f Complications	25
II-3 Photokératectomie thérapeutique	26
II-3-a Principe du laser excimer	26
II-3-b Principe de la photokératectomie thérapeutique	27
II-3-c Cicatrisation cornéenne après photoablation	29
II-3-d Indications	29
II-3-e Contre-indications	30
II-3-f Déroulement	31
II-3-g Complications	33
III MATERIELS ET METHODES	33
IV RESULTATS	37
IV-1 Résultats épidémiologiques	37
IV-1-a Caractéristiques de la population étudiée	37
IV-1-b Caractéristiques des érosions cornéennes récidivantes avant laser	40
IV-1-c Caractéristiques cliniques avant la photokératectomie thérapeutique	40
IV-2 Paramètres du laser	41

IV-3 Analyse des récurrences.....	42
IV-4 Analyse de la qualité de vie des patients après PKT	44
IV-4-a Traitement lubrifiants topiques	45
IV-4-b Symptômes oculaires en dehors des érosions cornéennes récurrentes	45
IV-4-c Satisfaction globale	46
IV-4-d Recommandation à un proche	47
IV-4-e Complications	47
IV-4-f Acuité visuelle et équivalent sphérique.....	47
IV-4-g Délai de cicatrisation	49
V DISCUSSION	50
V-1 Population de l'étude	50
V-2 Efficacité à long terme.....	52
V-3 Qualité de vie après photokératectomie thérapeutique	54
VI CONCLUSION	57

I INTRODUCTION

Les ECR sont invalidantes dans la vie quotidienne du patient car elles provoquent une gêne fonctionnelle importante. Celle-ci retentit sur la vie sociale mais également professionnelle du patient avec parfois des arrêts de travail fréquents. La dystrophie microkystique de Cogan qui est la dystrophie cornéenne la plus fréquente et les traumatismes superficiels de la cornée sont les deux étiologies les plus pourvoyeuses d'ECR. En effet, ces pathologies peuvent entraîner lors de la cicatrisation épithéliale initiale une altération du complexe d'adhésion entre l'épithélium cornéen et la couche de Bowman. L'épithélium cornéen moins adhérent est donc plus instable et une micro ou une macroérosion peuvent survenir à une fréquence plus ou moins importante entraînant soit une douleur permanente le matin au réveil pendant quelques heures soit des crises douloureuses durant quelques jours.

Différents moyens thérapeutiques sont proposés en fonction de l'importance et de la fréquence des érosions. En effet, le premier traitement à instaurer est un traitement médical par lubrifiants afin d'accélérer la cicatrisation locale et de limiter les douleurs. Si celui-ci n'est pas suffisant pour permettre la cicatrisation de la lésion une lentille pansement est posée et peut être laissée en place entre cinq jours et six semaines. Certaines études ont également rapporté l'utilisation du sérum autologue. Lorsque ces traitements locaux ne suffisent plus ou si les ECR deviennent trop fréquentes, différents moyens chirurgicaux peuvent être envisagés : micropuncture du stroma antérieur au couteau diamant ou au laser YAG, kératectomie superficielle et plus récemment la PKT. Il n'existe pas de prise en charge standardisée ni de critères de fréquence de récurrence ou de délai d'évolution des ECR pour lesquels un traitement chirurgical sera envisagé. Le choix est laissé à l'appréciation du médecin après discussion avec le patient. Certaines techniques chirurgicales comme la micropuncture du stroma antérieur ont été progressivement abandonnées du fait de complications pouvant être graves comme la perforation cornéenne assez rare et les cicatrices stromales plus fréquentes.

Les ECR ont été la première indication à la PKT : le premier cas fût traité en 1988 [1]. La PKT a d'autres indications notamment les opacités cornéennes antérieures entraînant

une baisse d'AV. La PKT montre un taux de succès important variant de 68% ou plus selon les études [2] et est une méthode sûre. Ces différentes études prospectives ou rétrospectives ont un délai de suivi le plus souvent limité à deux ou trois ans or des résultats à plus long terme des récives sont intéressants. C'est pourquoi nous avons voulu étudier les résultats à cinq ans de la PKT dans les ECR.

II RAPPELS

II-1 Rappels anatomiques sur la cornée

Enchâssée dans la sclérotique, la cornée forme la partie antérieure du globe oculaire. Elle est ovoïde à grand axe horizontal et mesure 11 à 12 mm horizontalement et 9 à 10 mm verticalement. Elle possède une forme prolate : rayon de courbure plus bombé au centre par rapport à la périphérie. Elle a une épaisseur d'environ 500 microns au centre qui augmente progressivement d'épaisseur vers la périphérie pour atteindre 700 microns. La cornée est un organe avasculaire, elle est donc irriguée en périphérie par les vaisseaux conjonctivaux, épiscléraux et scléraux qui se ramifient au limbe permettant l'apport nutritionnel. Le film lacrymal et l'humeur aqueuse par contiguïté complètent cet apport. Elle est composée majoritairement de collagène donnant sa structure [3].

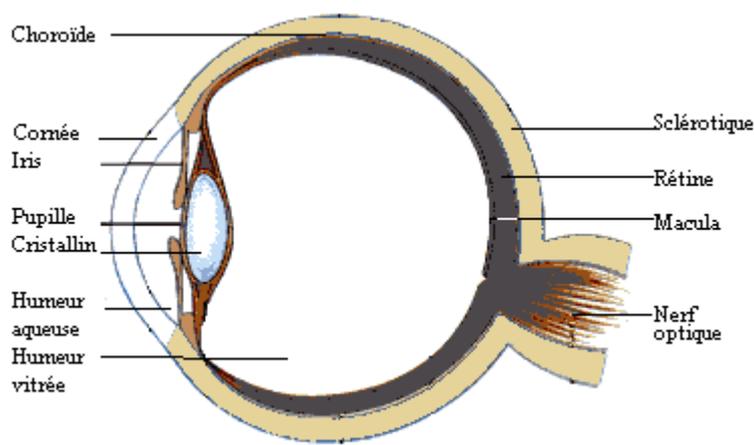


Figure 1 : Anatomie du globe oculaire selon l'académie de Versailles

Ses principales fonctions sont :

- Protection des tissus intra-oculaires
- Transmission de la lumière par le maintien de sa transparence
- Focalisation des images par son pouvoir dioptrique

Elle représente les deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil qui dépend de sa forme (convexe et asphérique), de sa courbure, de son épaisseur, de la régularité de la surface oculaire et de la composition de chaque couche. Le tiers restant est assuré par le cristallin [4].

Elle est recouverte d'un FL et est constituée d'avant en arrière de cinq couches :

- Epithélium
- Couche de Bowman
- Stroma
- Membrane de Descemet
- Endothélium

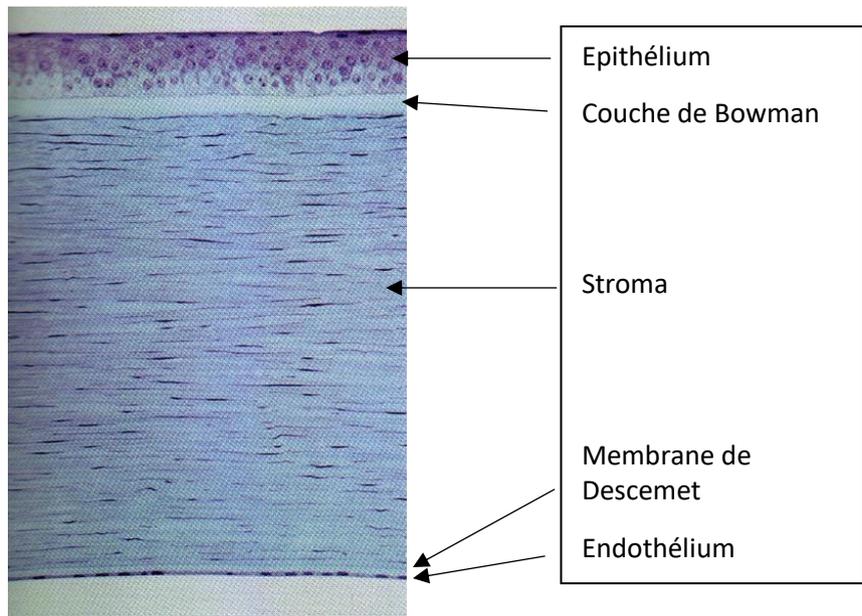


Figure 2 Coupe histologique de l'épaisseur cornéenne d'après Cornée [3].

II-1-a *Film lacrymal*

Le FL constitue l'interface entre l'œil et le monde extérieur, ce qui en fait un élément essentiel au bon fonctionnement de la cornée. En effet, son rôle est d'assurer une bonne qualité réfractive, une défense antimicrobienne efficace, une bonne oxygénation cornéenne et de protéger la surface oculaire contre les attaques extérieures. Son volume est de 7 à 9 microlitres et la sécrétion basale est de 1 à 2 microlitres/minute. Il mesure environ 4 microns d'épaisseur au centre et est constitué de l'extérieur vers l'intérieur par :

- La **couche lipidique** qui est sécrétée par les glandes de Meibomius situées sur le bord palpébral, en arrière des cils et par les glandes de Zeis et de Moll. Elle est constituée d'une phase superficielle non polaire (cires, esters de cholestérol) contrôlant le flux entre d'une part le FL et la surface oculaire et d'autre part le milieu environnemental et d'une phase profonde polaire (acides gras à très longues chaînes, phospholipides) permettant la stabilité du FL.
- La **couche aqueuse** sécrétée par la glande lacrymale principale et les glandes lacrymales accessoires est la principale composante du FL. Elle est composée majoritairement d'eau mais également d'électrolytes, de protéines et de sucres qui permettent d'assurer la défense antimicrobienne.
- La **couche muqueuse** sécrétée par les cellules caliciformes de l'épithélium conjonctival et par les glandes de Henlé, est composée principalement de mucines et permet l'ancrage du FL à la cornée et à la conjonctive et donc l'hydratation de ces structures [5].

II-1-b *Epithélium*

L'épithélium cornéen mesure 50 microns d'épaisseur et constitue 10% de l'épaisseur cornéenne totale. C'est un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé constitué de 5 à 7 couches de cellules, en continuité avec l'épithélium conjonctival. Le renouvellement de l'épithélium est assuré à partir des cellules basales qui en 7 à 14 jours desquament dans le FL. Il a comme le FL un rôle optique et métabolique. Il est constitué :

- **De cellules superficielles** : de forme polygonales et aplaties, elles forment une mosaïque irrégulière répartie en deux ou trois couches. Elles sont unies entre elles par des complexes jonctionnels (desmosomes, tight junctions et gap junctions) qui vont disparaître pour permettre la desquamation. La membrane cytoplasmique apicale

des cellules les plus superficielles est hérissée de nombreuses microvillosités permettant l'ancrage du FL et les échanges avec celui-ci.

- **De cellules intermédiaires** : polygonales composées de deux ou trois assises, elles constituent un état de transition entre les cellules superficielles et basales.
- **De cellules basales** : une couche unique repose sur la membrane basale épithéliale et est composée de cellules cylindriques régulières. Elles constituent la couche germinative de l'épithélium : les cellules se différencient et migrent progressivement vers la surface épithéliale.
- **De la membrane basale épithéliale** : elle sépare l'épithélium de la couche de Bowman et est sécrétée par les cellules basales épithéliales. Semi-perméable, elle permet le transfert des informations et le maintien de l'architecture cornéenne. Elle est composée de collagène de type IV et de laminine ainsi que de microfibrilles d'ancrage assurant l'adhérence de l'épithélium sur la couche de Bowman [6].

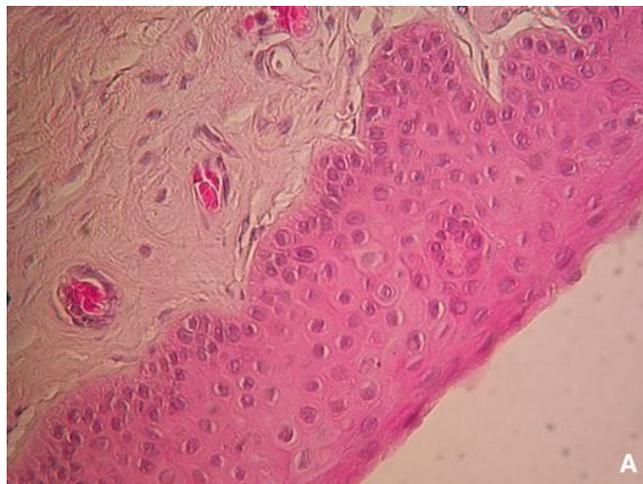


Figure 3 Coupe en microscopie optique de l'épithélium cornéen d'après Anatomie de la cornée [4]

II-1-c Couche de Bowman

La couche de Bowman mesure de 8 à 14 microns d'épaisseur. Elle est acellulaire et est constituée de collagène (V, VI et VII). Elle ne se renouvelle jamais : toute lésion de celle-ci entraîne une cicatrice définitive. Sa fonction demeure inconnue pour le moment [4].

II-1-d *Stroma*

Le stroma mesure 400 microns d'épaisseur soit 90% de l'épaisseur cornéenne totale. Il est constitué de fibres de collagène essentiellement de type I et V organisées en faisceaux de disposition régulière. Cet arrangement géométrique permet la transparence cornéenne et assure la bonne transmission de la lumière ainsi que la solidité de la cornée. Il est constitué également de kératocytes permettant la synthèse du collagène et de la substance fondamentale assurant la cohésion de la cornée [4].

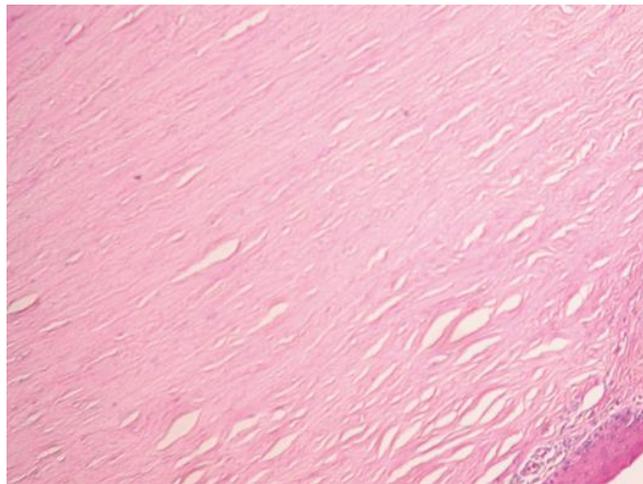


Figure 4 Coupe en microscopie optique du stroma cornéen d'après Anatomie de la cornée [4]

II-1-e *Membrane de Descemet*

La membrane de Descemet est une membrane basale synthétisée par l'endothélium mesurant 10 microns d'épaisseur. Elle est perméable à l'eau, amorphe, élastique et très résistante. Elle est acellulaire, formée de fibres de collagène de type IV et VIII. Elle est séparée en un feuillet antérieur d'épaisseur fixe et un feuillet postérieur augmentant d'épaisseur avec l'âge ou dans certaines pathologies [4].

II-1-f *Endothélium*

L'endothélium cornéen, mesurant 5 à 6 microns d'épaisseur, est une couche unique de cellules polygonales qui régule les mouvements d'eau dans la cornée et assure une déturgescence de la cornée par un transport actif par la pompe Na^+/K^+ ATPase. En effet,

cette pompe expulse le sodium dans l'humeur aqueuse et libère le potassium dans l'endothélium créant un gradient osmotique, l'eau suivant les mouvements du sodium.

La densité en cellules endothéliales chez un sujet jeune sans pathologie est de 3 500/mm². La densité en cellules endothéliales va diminuer progressivement tout au long de la vie, la perte de ces cellules est irréversible [4].

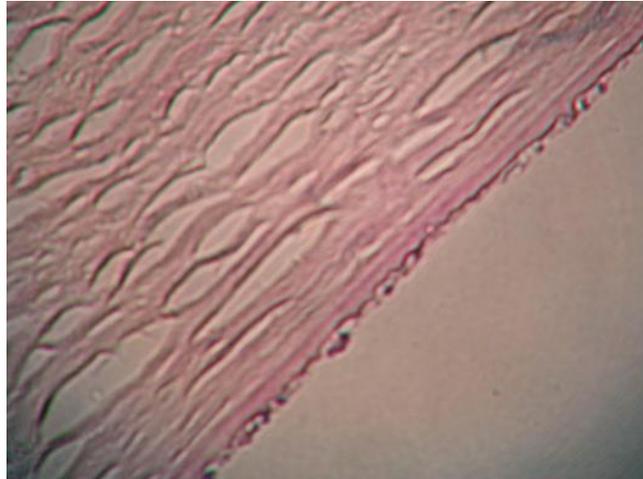


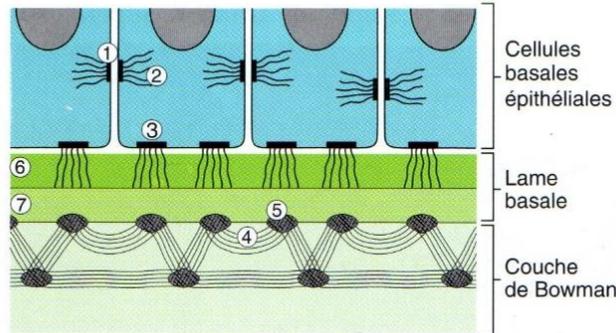
Figure 5 Coupe en microscopie optique de l'endothélium cornéen d'après Anatomie de la cornée [4]

II-1-g Innervation

La cornée est l'un des tissus les plus innervés et les plus sensibles de l'organisme du fait du nombre très élevé des terminaisons nerveuses présentes. En effet, la densité de ces terminaisons nociceptives pures est 400 fois celle de la peau et 70 fois celle de la pulpe dentaire. L'innervation sensitive de la cornée est riche : les nerfs ciliaires de la branche ophtalmique du trijumeau (V1) donnent des rameaux sous et intra-épithéliaux et intrastromaux progressant vers le centre avec une division dichotomique et se terminant au niveau de l'assise cellulaire intermédiaire de l'épithélium.

La cornée possède également une innervation sympathique [4].

II-1-h Mécanismes d'adhésion de l'épithélium cornéen



1. Desmosomes.
2. Kératofilaments.
3. Héli-desmosomes.
4. Fibrilles d'ancrage (collagène type VII).
5. Plaque d'ancrage.
6. Laminine.
7. Collagène type IV.

Figure 6 : Mécanismes d'adhésion de l'épithélium cornéen d'après *Chirurgie réfractive* [7]

L'adhérence des cellules épithéliales entre elles est assurée par un système mécanique composé de jonctions adhérentes (desmosomes), de jonctions imperméables (tight junctions) et de jonctions communicantes (gap junctions).

L'adhérence de l'épithélium cornéen à la couche de Bowman est permise par :

- Les filaments de kératine intracytoplasmique qui s'insèrent sur les hémidesmosomes
- Les plaques hémidesmosomales
- Les filaments d'ancrage qui traversent la membrane basale et relient les hémidesmosomes aux fibres d'ancrage. Ces fibres vont s'insérer sur des plaques d'ancrage [7] [8].

Enfin, il existe des molécules d'adhésion permettant les interactions moléculaires : les glycoprotéines transmembranaires (intégrines, cadhérines, sélectines et immunoglobulines) qui maintiennent l'intégrité épithéliale lors des processus de cicatrisation cornéenne. Dans les dystrophies de cornée, on note en immunohistochimie l'expression de molécules normalement absentes de la cornée saine (ICAM-1 et E-cadhérine) modifiant l'adhésion épithéliale [9].

II-1- i Mécanismes de cicatrisation cornéenne

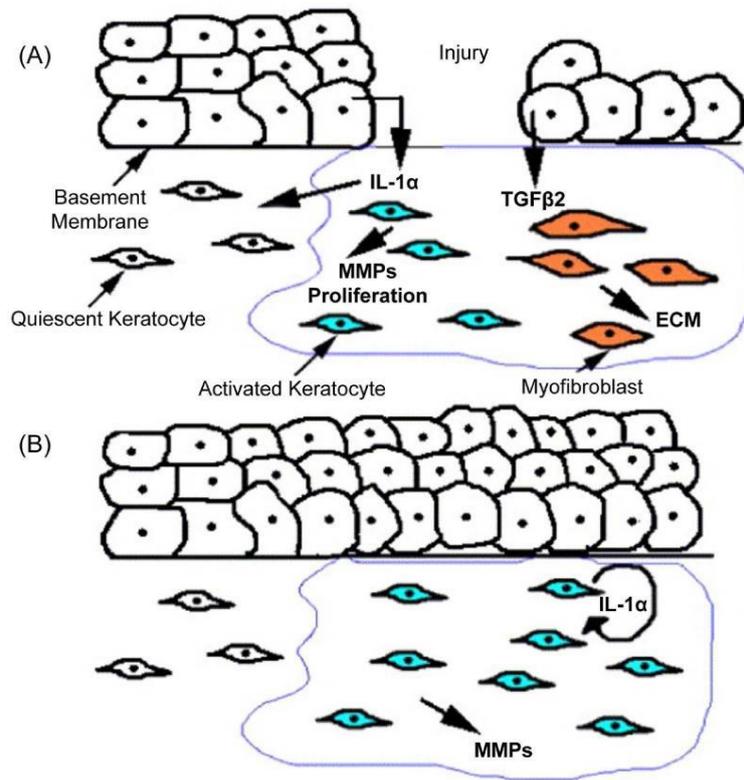


Figure 7 : Mécanismes de cicatrisation épithéliale d'après *Progress in Corneal Wound Healing* [10]

Les mécanismes de cicatrisation cornéenne sont différents en fonction des couches impliquées :

- Une atteinte des cellules épithéliales entraîne une différenciation et une prolifération des cellules souches limbiques de manière centripète par la stimulation de nombreux facteurs de croissance et de cytokines (IL-1 α , TGF- β , PDGF...). Les jonctions intercellulaires (desmosomes) se reforment rapidement mais les complexes jonctionnels d'ancrage (hémidesmosomes) ne se reforment complètement qu'en quelques mois. En cicatrisant, l'épithélium a la faculté de compenser les irrégularités induites du stroma sous-jacent dans une certaine mesure : il s'hyperplasia pour compenser un creux ou un aplatissement important de courbure et devient hypoplasique sur les bosses ou zones bombées [6].
- Une lésion du stroma cornéen va stimuler la transformation des kératocytes en myofibroblastes et en fibroblastes grâce aux cellules du système immunitaire pour stimuler la formation de collagène.

- L'endothélium cornéen va cicatriser par migration et étalement des cellules endothéliales présentes au pourtour de la lésion [10].
- La régénération des nerfs cornéens se fait très lentement (environ 1 micron/jour) à partir des troncs périphériques intacts sous forme de neurites reconstituant progressivement les anastomoses sous-épithéliales. Cela prend 3 à 6 mois et ne retrouve le plus souvent pas l'état antérieur.

II-2 Erosions cornéennes récidivantes

II-2-a *Définition*

Elles ont été décrites pour la première fois en 1872 sous le terme kératite vésiculaire névralgique intermittente [11]. Egalement appelées kératalgies récidivantes, les ECR sont des épisodes répétés de douleurs oculaires d'apparition brutale la nuit ou au réveil, associées à une rougeur, une photophobie, un larmoiement, un blépharospasme et un flou visuel. Elles sont en rapport avec une maladie chronique de l'épithélium cornéen de diverses étiologies mais un traumatisme révélateur est le plus souvent à l'origine de ces ECR. Elles peuvent survenir à tout âge mais débutent le plus souvent entre 30 et 40 ans. L'intensité est variable pouvant aller d'une récurrence d'intensité mineure survenant tous les matins au réveil à des récurrences d'intensité majeures séparées de quelques semaines ou quelques mois. Des facteurs aggravants ont pu être identifiés : fatigue, ménopause, menstruations, prise d'alcool... [12].

II-2-b *Physiopathologie*

Les ECR surviennent du fait d'un défaut d'adhérence de la lame basale épithéliale à la couche de Bowman par anomalie du complexe d'adhésion (hémidesmosomes, membrane basale épithéliale et fibres d'ancrage de la couche de Bowman). Ce complexe est détruit par des enzymes dégradantes de la matrice qui sont surexprimées (métalloprotéinases MMP2 et MMP9) et qui entraînent un déficit en intégrines [13]. Les études histopathologiques montrent :

- une absence segmentaire des hémidesmosomes et de la membrane basale,
- un œdème intercellulaire responsable d'un épithélium épaissi et pâle,
- une diminution des fibres d'ancrage.

Les symptômes apparaissent essentiellement le matin au réveil car :

- une rupture de l'épithélium se crée du fait d'un mouvement de la paupière ou de l'œil lui-même au réveil ou lors de mouvements rapides de l'œil pendant le sommeil.
- un amincissement du FL a lieu pendant la nuit favorisant l'adhésion des paupières à la surface cornéenne et une fragilité épithéliale à l'ouverture des yeux.
- un œdème physiologique de l'épithélium cornéen se crée pendant le sommeil [14].

Aitken et al [9] ont montré que les ECR d'origine traumatique sont liées à une mauvaise régénération des filaments d'ancrage des hémidesmosomes alors que les ECR d'origine dystrophique sont secondaires à une malformation du complexe membrane basale-épithélium cornéen [15].

II-2-c Etiologies

TABLE 1
Classification of Etiology of RCES

(A) PRIMARY
(1) Epithelial basement membrane dystrophy
(i) Cogan's microcystic (map-dot-finger) dystrophy
(2) Dystrophy involving Bowman's layer
(i) Reis-Bücklers dystrophy
(ii) Thiel-Behnke dystrophy
(3) Stromal dystrophy
(i) Lattice dystrophy
(ii) Macular dystrophy
(iii) Granular dystrophy
(4) Endothelial dystrophy
(B) SECONDARY
(1) Degeneration
(i) Band keratopathy
(ii) Salzmann's nodular degeneration
(2) Trauma
(i) Traumatic epithelial abrasions
(ii) Chemical and thermal injury
(3) Eyelid pathology
(i) Entropion
(ii) Ectropion
(iii) Floppy eyelid
(iv) Lagophthalmus
(v) Meibomian gland dysfunction
(vi) Blepharitis
(4) Following ocular infection
(i) Bacterial keratitis
(ii) Viral keratitis
(5) Following refractive surgery
(i) Laser in situ keratomileusis
(ii) Photo-refractive keratectomy (<i>RCES rare</i>)
(6) Systemic causes
(i) Diabetes mellitus
(ii) Epidermolysis bullosa
(iii) Juvenile X-linked Alport's syndrome
(7) Miscellaneous
(i) Keratoconjunctivitis sicca
(ii) Bullous keratopathy
(iii) Idiopathic
(iv) Münchhausen syndrome

Figure 8 Etiologies des érosions cornéennes récidivantes d'après Recurrent corneal erosion syndrome [12]

Primaires :

Les causes dystrophiques notamment épithéliales (dystrophie de Cogan) ou de la couche de Bowman (dystrophie de Reis-Bucklers ou de Thiel-Behnke) sont les plus pourvoyeuses d'ECR. Les dystrophie stromales (lattice, granulaire et maculaire) et endothéliales peuvent parfois être pourvoyeuses d'ECR [12].

La dystrophie épithéliale microkystique de Cogan (map-dot-fingerprint dystrophy) est une dystrophie épithéliale pure, à prédominance féminine et de forme majoritairement sporadique même si une transmission autosomique dominante a pu être constatée. Elle est secondaire à une mutation sur le gène de la kérato-épinéline et entraîne des lésions bilatérales débutant durant l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Cliniquement, sont notées des opacités épithéliales grisâtres, plutôt centrales et bilatérales, punctiformes (microkystes) ou arrondies et regroupées en archipel (macrokystes) avec une atteinte épithéliale en carte de géographie ou en empreinte digitale. Histologiquement, on retrouve des microkystes intra-épithéliaux associés à des cellules épithéliales œdémateuses remaniées et à une pseudomembrane basale aberrante, épaissie et déformée formant des invaginations en doigt de gant dans l'épithélium [3] [8].



Figure 9 Lampe à fente de dystrophie microkystique de Cogan : kystes épithéliaux. Avec l'aimable autorisation du Professeur Rouland

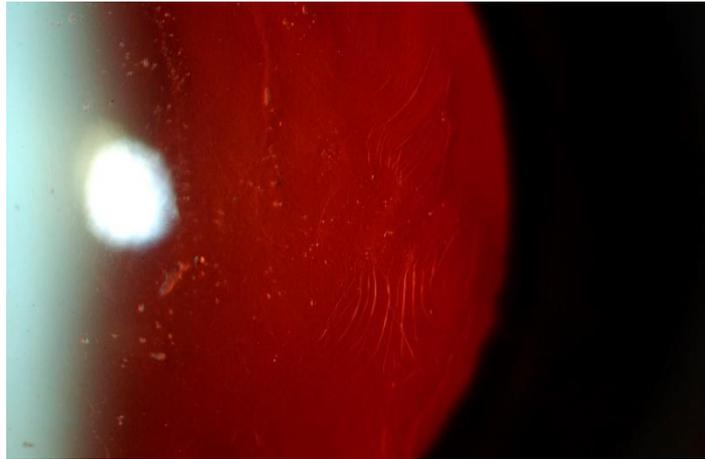


Figure 10 Lampe à fente dystrophie microkystique de Cogan : irrégularité épithéliale en empreinte digitale et kystes épithéliaux. Avec l'aimable autorisation du Professeur Rouland

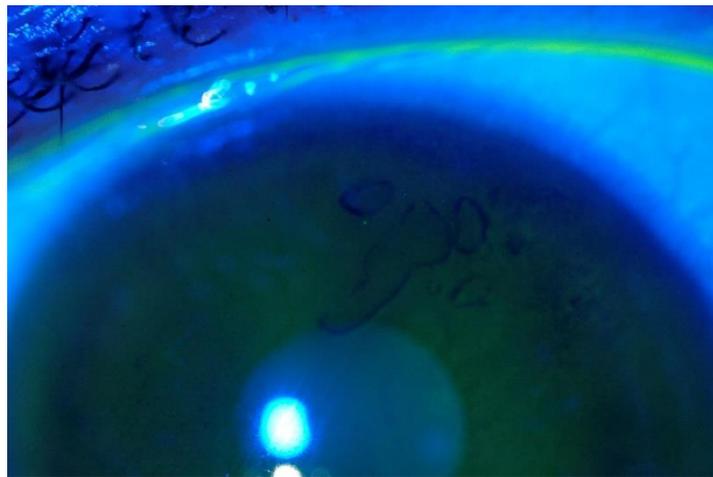


Figure 11 : Lampe à fente avec examen à la fluorescéine dystrophie microkystique de Cogan : irrégularité épithéliale en carte de géographie. Avec l'aimable autorisation du Professeur Rouland

En microscopie confocale in vivo, on note :

- Une absence de lésions des cellules épithéliales superficielles.
- Des dépôts hyperréfectifs d'aspect punctiforme ou en carte de géographie ainsi que des microkystes au niveau des cellules épithéliales basales.
- De nombreux microplis au niveau de la membrane basale correspondant à des replis de la couche de Bowman [17].

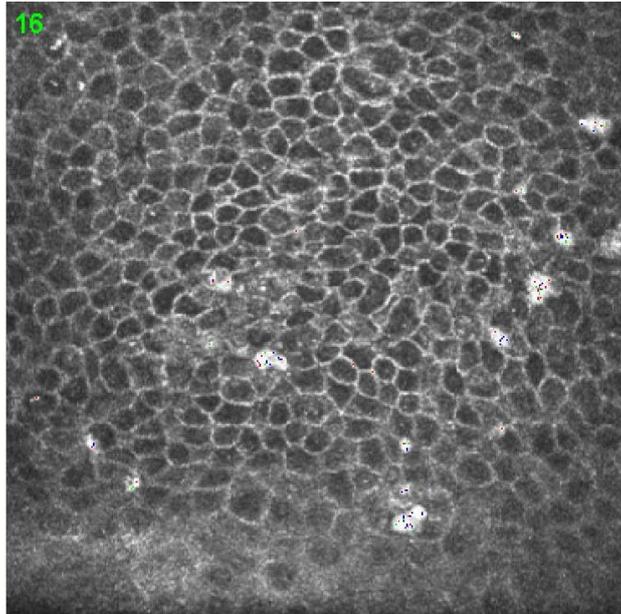


Figure 12 Microscopie confocale dystrophie microkystique de Cogan : kystes intraépithéliaux. Avec l'aimable autorisation du Professeur Rouland.

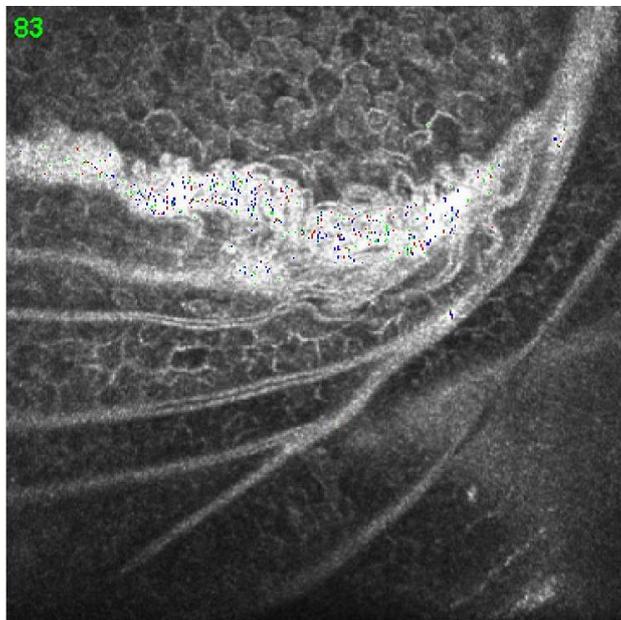


Figure 13 Microscopie confocale dystrophie microkystique de Cogan : irrégularité et repli de la membrane basale épithéliale. Avec l'aimable autorisation du Professeur Rouland.

Ces lésions sont également visibles en tomographie à cohérence optique de segment antérieur (kystes intra-épithéliaux hyperréflectifs).

La **dystrophie de Meesman** est de forme autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Se forment de manière bilatérale et symétrique des kystes intra-

épithéliaux punctiformes diffus, augmentant avec l'âge et entraînant des opacités sous-épithéliales tardives [8] [18].

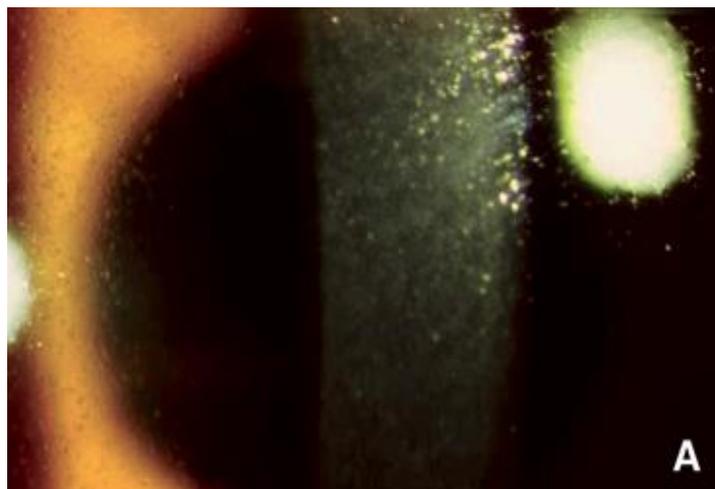


Figure 14 Lampe à fente. Dystrophie de Meesman d'après *Dystrophies cornéennes* [18]

D'autres dystrophies épithéliales beaucoup plus rares peuvent être à l'origine d'ECR : l'érosion récidivante atraumatique de Franceschetti, la dystrophie de Grayson-Wilbrandt et le syndrome de Kid [8].

La **dystrophie de Reis-Bucklers** comporte une atteinte épithéliale et stromale avec des opacités bilatérales et symétriques, confluentes, à contours géographiques dans la couche de Bowman et avec un aspect granuleux du stroma antérieur visible en rétro-illumination. Elle est de transmission autosomique dominante et entraîne des ECR de début précoce mais diminuant en fréquence après 30 ans avec une baisse d'AV progressive [8].

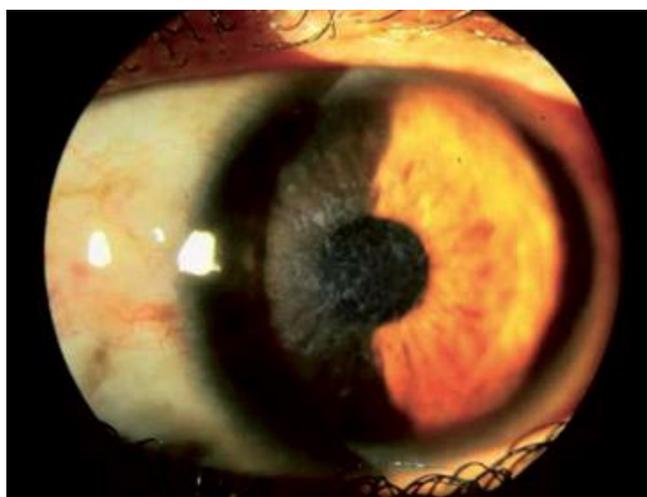


Figure 15 Photographie lampe à fente : dystrophie de Reis-Bucklers d'après *dystrophie cornéenne* [18]

La dystrophie de Thiel-Behnke est autosomique dominante et évolue lentement. Elle correspond à des opacités blanchâtres centrales, sous-épithéliales bilatérales en rayon de miel.

D'autres dystrophies stromales et endothéliales peuvent entraîner des ECR mais le symptôme prédominant est la baisse d'AV et elles ne sont pas accessibles à la PKT, les lésions étant trop profondes :

- La dystrophie granulaire de forme autosomique dominante débute précocement dans l'enfance avec des dépôts granuleux blanchâtres au sein de zones saines, bilatérales et symétriques.
- La dystrophie d'Avellino associant des lésions de dystrophie granulaire et de dystrophie grillagée en feu d'artifice.
- La dystrophie grillagée comportant des dépôts punctiformes superficiels centraux et des lignes cristallines irrégulières.
- La dystrophie maculaire entraînant des dépôts mal limités, confluent, blanc sales, occupant toute l'épaisseur du stroma et respectant une zone péri limbique.
- La dystrophie gélatineuse en goutte donnant des dépôts nodulaires translucides, centraux et confluent avec le temps [8].

Secondaires :

- **Traumatiques** : Les abrasions épithéliales sont le plus souvent liées à un traumatisme tangentiel ou oblique principalement par un coup d'ongle, une feuille de papier ou une branche d'arbre. Les études histologiques ont montré une atteinte de la coloration du collagène VII sur des épithéliums cornéens souffrant d'ECR traumatiques. Ce collagène VII est un marqueur de la présence de fibres d'ancrage entre la membrane basale épithéliale et la couche de Bowman. Les ECR vont se localiser toujours au niveau du traumatisme révélateur initial. Environ 1% des traumatismes cornéens superficiels vont entraîner du fait de leur mauvaise cicatrisation des ECR [19] [20]. Les ECR traumatiques peuvent être également liées à des brûlures chimiques ou thermiques.
- **Dégénératives** : kératite en bandelette, dégénérescence nodulaire de Salzmann
- **Pathologies palpébrales** : entropion, ectropion, floppy eyelid syndrome, lagophtalmie, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, blépharite

- **Post infectieuse** : kératites bactériennes et virales
- **Post chirurgie réfractive** : rares
- **Systémiques** : diabète, épidermolyse bulleuse, syndrome d'Alport juvénile lié à l'X
- Divers : kératoconjonctivite sèche, kératopathie bulleuse, idiopathique, Syndrome de Münchhausen [13].

II-2-d *Diagnostic*

Le diagnostic est essentiellement clinique reposant sur l'interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels évocateurs : douleurs matinales chroniques au réveil à l'ouverture palpébrale, répétées ou crise majeure de douleurs associées à une photophobie et un larmoiement. Des antécédents familiaux de dystrophie cornéenne ainsi qu'une notion de traumatisme avec lésion cornéenne même ancien sont recherchés.

L'examen clinique permet de rechercher des signes évocateurs d'une dystrophie de la membrane basale ainsi qu'une fragilité épithéliale par le test à la microponge sous anesthésie topique. Il permet également en cas de crise de constater une ulcération cornéenne à fond propre et prenant la fluorescéine. Celle-ci atteint le plus souvent le tiers inférieur de la cornée [15].

La topographie cornéenne permet de mettre en évidence des petites zones bien définies d'environ 1 millimètre avec une puissance cornéenne réduite (supérieure à 2 dioptries) ou un astigmatisme irrégulier correspondant aux zones érodées.

La microscopie confocale permet de rechercher des signes en faveur d'une dystrophie cornéenne notamment des kystes hyperréfléctifs dans la dystrophie de Cogan, également mis en évidence sur l'OCT de segment antérieur.

II-2-e *Traitements*

Le premier traitement des ECR est un traitement conservateur par **lubrifiants** en gel, pommade ou goutte au long cours afin d'hydrater l'épithélium cornéen et pouvant être majoré en cas de crises importantes.

Une antibiothérapie locale courte en cas d'ulcération est prescrite ainsi qu'un traitement cycloplégiant si les douleurs sont très importantes. Des soins de paupières peuvent être ajoutés si nécessaire. Cela permet la résolution des symptômes dans 95% des cas [15]. La dystrophie de la membrane basale épithéliale est un facteur de risque d'échec du traitement local (risque relatif=10,77) [15].

D'autres traitements locaux ont été essayés comme la doxycycline orale associée à une corticothérapie topique retrouvant 73% de succès à un an [21].

Le **sérum autologue** apporte les nutriments nécessaires à l'épithélium cornéen :

- La fibronectine : favorise la migration et l'adhérence des cellules épithéliales
- Les lipides : se substituent aux lipides produits par les glandes de Meibomius
- La préalbumine : permet une stabilité du FL.

Del Castillo et al montrent un taux de récurrence d'ECR de 27,3% lors de l'utilisation du sérum autologue [22].

Une **lentille pansement** peut être posée jusqu'à cicatrisation complète de l'ulcération épithéliale afin d'éviter les frottements de la paupière sur l'œil et favoriser la reconstruction des complexes d'adhésion entre les cellules épithéliales et la membrane basale. Elle est généralement posée pour plusieurs semaines avec une couverture antibiotique locale. L'effet bénéfique de ces lentilles est évalué entre 30 et 50% avec une amélioration des symptômes inférieure et un taux de complications plus fort qu'avec les lubrifiants : kératite infectieuse, œdème épithélial ou stromal, néovascularisation principalement [23].

Lorsque les traitements conservateurs ne suffisent plus, un traitement chirurgical peut être envisagé.

La **kératectomie superficielle** au couteau diamant consiste à retirer l'épithélium cornéen sur un diamètre central de 7 à 10 millimètres pour permettre une bonne cicatrisation épithéliale et ne pas endommager les cellules souches limbiques sauf en présence d'érosions dans cette zone. Un débridement épithélial est d'abord réalisé à la microsponge en cellulose, à la spatule ou au couteau. Ensuite, un couteau diamant est utilisé pour polir de manière uniforme la membrane basale puis une lentille pansement est posée. Son taux d'efficacité a été jugé à 85% [24].

La **micropuncture du stroma antérieur** consiste en de multiples ponctions d'au moins 100 microns à travers l'épithélium et la couche de Bowman altérés grâce à une aiguille de 20 gauges. Elle permet d'exposer le collagène de type I à l'épithélium cornéen pour accélérer la réparation de la membrane basale. Cela entraîne une fibrose cornéenne permettant une meilleure adhérence de l'épithélium et de la membrane basale. De ce fait, elle ne peut être réalisée si la lésion atteint l'axe visuel. Existe également un risque de perforation ou de taie cornéenne en cas d'atteinte du stroma profond. Des ponctions du stroma au laser YAG après débridement épithélial ou en transépithélial ont été décrits. Un taux de succès de cette technique d'environ 80% a été rapporté mais le traitement étant focal, des érosions à distance de la micropuncture notamment dans les dystrophies épithéliales peuvent entraîner des récurrences d'ECR [25] [26].

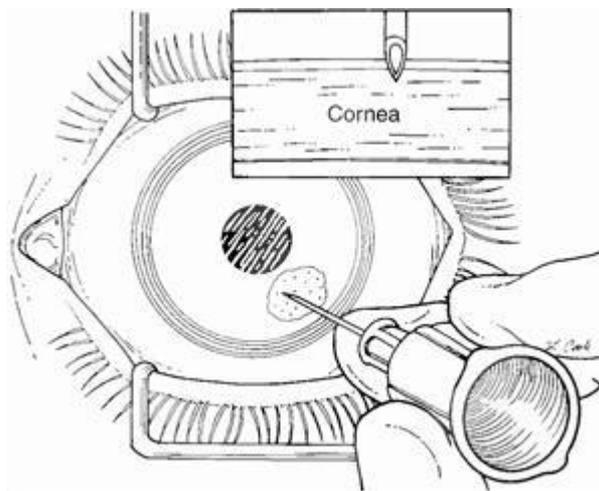


Figure 16 : Micropuncture du stroma antérieur d'après l'American Academy of Ophthalmology.

Enfin la **PKT** est une technique plus récente, permettant de meilleurs résultats sur le long terme [2].

II-2-f Complications

Les complications des ECR sont rares mais peuvent comporter :

- Uvéite antérieure non infectieuse
- Cicatrice stromale
- Kératite infectieuse
- Infiltrat cornéen inflammatoire
- Astigmatisme irrégulier si les altérations épithéliales sont multiples [13].

II-3 Photokératectomie thérapeutique

II-3-a *Principe du laser excimer*

Le laser excimer est apparu en 1981 avec une utilisation initiale dans l'industrie informatique et du plastique. C'est un laser pulsé produit à partir d'un mélange gazeux : argon (gaz rare), fluorine (halogène) et hélium (gaz tampon permettant le transfert d'énergie). Il émet une radiation de longueur d'onde de 193 nanomètres, dans le spectre de l'ultraviolet. Le générateur de radiations laser est un milieu actif confiné dans une cavité optique composée de deux surfaces réfléchissantes.

Le mélange gazeux va être excité, les atomes des molécules excitées vont absorber de l'énergie ce qui va entraîner un changement d'énergie de leurs électrons périphériques qui vont passer à des niveaux supérieurs. Lorsque l'énergie va revenir à son niveau normal, les électrons vont émettre un photon dont l'énergie dépend du milieu actif utilisé. Les photons ainsi produits vont osciller entre les deux surfaces réfléchissantes permettant une amplification du phénomène. Lors de cette oscillation, les photons entrent en collision avec les électrons des atomes du milieu actif, leur transférant leur énergie. Les atomes excités vont à leur tour émettre d'autres photons ce qui va entretenir et amplifier le phénomène. L'une des surfaces réfléchissantes n'étant que partiellement réfléchissante, la radiation laser produite peut s'échapper en un faisceau homogène formant une lumière dite cohérente car constituée de radiations de même longueur d'onde. La stimulation du mélange gazeux est discontinuée pour que l'émission du laser se fasse sur un mode pulsé. La puissance d'un laser pulsé est de l'ordre de 10^3 à 10^6 fois supérieure à celle d'un laser continu. La longueur d'onde de 193 nanomètres a une très faible pénétration cornéenne et donc une absorption maximale au niveau de la cornée [27].

L'absorption cornéenne comprend trois types d'effets :

- **Effet photothermique** : l'énergie délivrée par les photons provoque une vibration moléculaire avec production de chaleur qui peut casser des liaisons de faible énergie comme les liaisons hydrogènes et entraîner une dénaturation protéique. Cet effet pourrait participer à l'effet du laser excimer.
- **Effet photodisruptif** : l'énergie produite, de haute intensité, arrache les électrons des atomes de leurs orbites et désintègre le tissu en un mélange d'ions et d'électrons appelé plasma et en un gaz produisant des ondes de choc mécanique.

- **Effet photochimique** : la photoradiation entraîne une excitation de la porphyrine ce qui provoque des réactions chimiques détruisant les cellules tumorales actives et la photoablation, principe principalement utilisé en chirurgie réfractive [28].

L'énergie importante délivrée par le laser à excimères va provoquer une rupture des liaisons chimiques intermoléculaires ce qui va produire des fragments moléculaires de haute énergie qui vont induire la formation d'un gaz à haute température. Les fragments vont être éjectés sous forme de « plumes » à vitesse rapide ne permettant pas la diffusion de la chaleur à distance du lieu de tir ce qui évite la création de dommage thermique aux tissus résiduels. Les débris tissulaires produits vont être absorbés par des aspirateurs à particule pendant les tirs lasers pour ne pas contrarier l'absorption des tirs successifs. Chaque tir laser retire approximativement une épaisseur d'un quart de micron pour une énergie déposée de l'ordre de quelques millijoules [28].

II-3-b Principe de la photokératectomie thérapeutique

Développée en 1983, la PKT à l'aide du laser excimer permet un effet de lissage de la surface cornéenne, sans modification réfractive, contrairement à la photokératectomie réfractive. Elle consiste en une découpe tangentielle de la surface cornéenne dont la taille de la zone optique doit être adaptée à la dimension de l'anomalie cornéenne à traiter. Au pourtour de la zone optique peuvent être introduites des zones de transition afin de limiter la dégradation visuelle et les irrégularités de surface induites.

La destruction des liaisons des molécules de collagène de la cornée va entraîner une destruction des adhérences entre les cellules permettant l'ablation des tissus cornéens superficiels de manière précise et sur une surface et une profondeur limitées [2] [29]. Cela va permettre la formation d'un nouveau socle lisse favorisant la migration des cellules épithéliales et la création de nouveaux complexes d'adhésion.

Deux techniques existent : en transépithélial ou après débridement épithélial. La technique **transépithéliale** est utilisée en cas d'opacités stromales antérieures où le but de la PKT est de photoablater ces zones d'opacités afin d'améliorer l'AV du patient. Du fait d'une nature différente du tissu sain et du tissu opacifié, le laser se heurtera au tissu malade ce qui

peut entraîner une ablation plus aisée au pourtour de l'opacité et majorer de ce fait les irrégularités de surface. L'épithélium cornéen a la capacité de s'hypertrophier par multiplication cellulaire au niveau des zones d'irrégularité et permet un lissage optimal de la surface oculaire. De ce fait lors de la photoablation, l'épithélium cornéen laissé en place va permettre de jouer le rôle de masque et de retarder le creusement du stroma sain car il est plus épais en regard de ce stroma sain et plus fin en regard du stroma opacifié. Cela limitera les irrégularités de surface post photoablation [30].

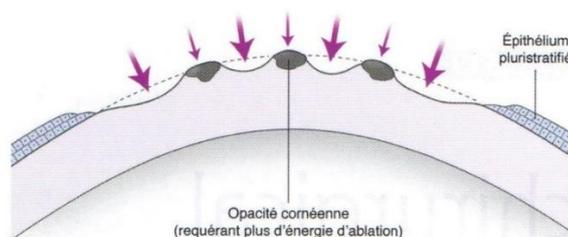


Fig. 20-1 PKT schématique : faisceau laser excimer se heurtant aux opacités (à un taux d'ablation supérieur au stroma sain voisin). Le laser excimer creuse plus aisément et donc plus profondément les zones saines et sans opacités.

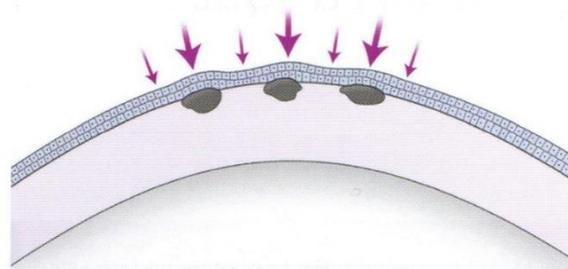


Fig. 20-2 PKT schématique : fonction resurfaçante de l'épithélium laissé en place (qui est affiné en regard des opacités). L'épithélium joue un rôle de masque à l'ablation permettant de ralentir le creusement du stroma sain.

Figure 17 : Propriété d'hypertrophie de l'épithélium cornéen permettant la fonction resurfaçante de la PKT d'après [30]

En cas de dystrophie épithéliale, il y a des anomalies des structures d'ancrage source d'ECR donc le fait de **débrider l'épithélium** avant réalisation de la photoablation au laser permettra de créer un nouveau socle d'adhérence solide pour le futur épithélium cornéen qui va se reconstituer par migration des cellules souches limbiques.

En cas de retraitement ou d'ablation profonde, de la mitomycine C 0,02% pourra être utilisée afin de limiter le risque de haze [30].

II-3-c Cicatrisation cornéenne après photoablation

Les données sont surtout issues des études sur l'animal notamment le lapin et le singe car les études sur l'homme ne peuvent être réalisées qu'en cas de greffe de cornée ou d'énucléation ultérieure à la PKT. La cicatrisation épithéliale est assez similaire à celle observée après chirurgie incisionnelle. La vitesse de cicatrisation est très variable selon les individus même si l'on a pu corrélérer celle-ci à la profondeur et à la largeur de la photoablation.

Dès la sixième heure, les cellules épithéliales basales vont se mobiliser et glisser sur la surface stromale mise à nu. Elles vont se diviser et lorsque ces cellules vont être confluentes, la différenciation cellulaire débute avec apparition de cellules intermédiaires puis de cellules superficielles pourvues de villosités de surface. La membrane basale ainsi que les desmosomes apparaissent dès le 7^{ème} jour. Au 15^{ème} jour, la membrane basale est régulière et les desmosomes sont nombreux permettant un ancrage solide au stroma. Au troisième mois, l'aspect ultrastructural et histologique de l'épithélium est normal. En cas d'anomalies des cellules basales, le recouvrement de la photoablation peut durer 7 à 10 jours.

Il n'y a pas de modification du stroma sous-jacent hormis une petite raréfaction des kératocytes dans les premiers jours qui réaugmentent après la troisième semaine. Il n'y a aucune modification de l'endothélium même en cas d'ablation profonde [7].

II-3-d Indications

Les principales indications sont [3] :

Pathologies d'adhérence de l'épithélium cornéen :

- ECR associées aux dystrophies épithéliales (Cogan, Meesman), à un traumatisme ou de cause indéterminée
- Kératopathie bulleuse

Pathologies de la transparence cornéenne :

- Dystrophies stromales antérieures superficielles (Reis-Bucklers, Groenouw I)

- Dystrophies granulaires et grillagées
- Traitement des récives après greffe de cornée des dystrophies cornéennes
- Kératopathie en bandelette
- Nodules sous-épithéliaux de la kératoconjonctivite épidémique à adenovirus
- Leucomes d'origine diverses
- Dystrophie maculaire de Groenouw II
- Dystrophie cristalline de Schnyder

Irrégularités de la surface cornéenne :

- Dégenerescence nodulaire de Salzmann
- Hyperplasie épithéliale au sommet d'un kératocône
- Opacités résiduelles après chirurgie du ptérygion
- Kératite de Thygeson

La PKT est souvent une alternative à la kératoplastie.

II-3-e Contre-indications

La PKT sur des lésions stromales trop profondes (supérieures à 200 microns) entraîne une cicatrice fibreuse se surajoutant à la lésion initiale. De plus, la PKT ne doit pas être réalisée trop précocement car la cicatrisation naturelle d'une cornée peut prendre jusqu'à 18 mois [7]. Enfin l'épaisseur cornéenne en regard de la zone d'ablation doit mesurer au moins 480 microns et l'ablation maximale autorisée est de 125 microns.

De plus, certaines affections systémiques peuvent amener à retarder la réalisation du laser car elles pourraient altérer la cicatrisation cornéenne après la PKT : diabète déséquilibré, maladie du collagène (polyarthrite rhumatoïde) et le lupus érythémateux systémique en poussée. Une kératite neurotrophique ou une sécheresse oculaire grave peuvent également entraîner une mauvaise cicatrisation cornéenne [31].

Enfin, si une infection oculaire est active ou en cas de poussée inflammatoire responsable d'infiltrats cellulaires et de néovaisseaux actifs au niveau de l'œil à opérer ou de l'œil controlatéral ou en cas d'infection virale notamment herpétique inférieure à un an le laser devra être différé.

II-3-f *Déroulement*

La PKT est réalisée à l'aide d'un laser excimer, installé dans une salle dédiée où la température et l'hygrométrie de la pièce sont calibrées avec un flux d'air permanent.

Avant le laser, le nom du patient, l'œil traité, les paramètres d'ablation préalablement remplis dans la base de données sont vérifiés par l'opérateur. Le laser est mis en marche au moins six minutes avant la réalisation pour permettre une mise à température du gaz et obtenir un flux photonique constant du mélange gazeux lors de son excitation. Un test de fluence du laser est réalisé qui permet d'amener le mélange gazeux à un état d'excitation homogène et donc d'obtenir une fluence constante pendant la phase de traitement. Le test consiste à évaluer sous microscope opératoire le nombre de spots nécessaires pour perforer une plaque d'aluminium.

Le patient, revêtu d'une surblouse, d'une charlotte et de surchaussures, est installé sur le lit couplé au laser avec la tête dans un appui-tête réglable.

Un nettoyage des mains au savon et solution hydroalcoolique est réalisé par le chirurgien entre chaque laser en dehors de la salle dédiée. Il porte une tenue de bloc et des gants stériles.

Une anesthésie topique par collyre anesthésiant local est réalisée quelques minutes avant le laser ainsi qu'une nouvelle explication du déroulement de l'opération. Un badigeon cutané bétadiné est réalisé. Un champ opératoire troué est installé autour de l'œil à opérer. Un écarteur de Kratz permet de maintenir l'œil du patient ouvert. Il est demandé au patient de fixer un point lumineux.

Pour la réalisation du laser :

- Le centrage du faisceau laser avec l'œil du patient est réalisé au cours d'un test préopératoire. Un système d'eyetracker peut être activé.
- L'épithélium cornéen est débridé (de manière mécanique ou par une solution à base d'alcool) ou non en fonction de la technique choisie. Le stroma est asséché grâce à des microsponges pour s'assurer de l'absence de débris épithéliaux sur la zone de traitement.

- Le traitement laser est réalisé en plusieurs phases de quelques secondes, fonction de la profondeur d'ablation. Pour les ECR, la profondeur d'ablation varie généralement entre 5 et 35 microns et le diamètre de la zone optique entre 6 et 7 millimètres.
- Entre les phases, un nettoyage de la surface cornéenne à la microsponge imbibée est réalisé.
- En fin d'intervention un rinçage à l'eau stérile est réalisé, un collyre antibiotique non épithéliotoxique est instillé et une lentille pansement mise en place.



Figure 18 : Etapes du laser excimer selon le Dr Assouline

Après le laser, le patient repart avec une ordonnance de collyre antibiotique et en cas de douleurs importantes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques et d'antalgiques par voie orale. Un contrôle à 3 jours avec retrait de la lentille est réalisé afin de vérifier la cicatrisation, les lubrifiants et anti-inflammatoires stéroïdiens sont alors débutés alors que les autres traitements sont arrêtés. Un contrôle de la réfraction et de la cicatrisation à un mois est réalisé.



Figure 19 Plateforme Technolas 217 Z100P présente dans le service d'Ophtalmologie du CHU de Lille. Avec l'aimable autorisation du laboratoire Bausch and Lomb.

II-3-g *Complications*

Les complications de la PKT sont peu nombreuses et rares. Elles comportent :

- La kératite bactérienne : 1,2% dans la série de Al-Rajhi et al [32], survenant 1 semaine à 2 mois post laser.
- La réactivation de l'herpes simplex virus [33]
- Le retard de réépithélialisation
- Les opacités sous-épithéliales ou haze prolongé, notamment lorsque le laser est réalisé pour une cicatrice séquellaire de ptérygion par réactivation des fibroblastes ou en cas d'ablation profonde
- La récurrence de la pathologie notamment dans les dystrophies cornéennes
- Les modifications réfractives : hypermétropie le plus souvent, myopie ou astigmatisme irrégulier. Le pic survient à un mois puis a tendance à régresser sur un an. Le shift hypermétropique dépend de la profondeur d'ablation et du diamètre de la zone optique et est lié à l'amincissement central de la cornée [34].
- Plus rares : l'ectasie cornéenne [35], l'anesthésie cornéenne (souvent transitoire), les ECR, le rejet de greffe.

III MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille sur les patients dont nous avons un recul d'au moins cinq ans sur la réalisation de la PKT.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les patients majeurs qui avaient bénéficié d'une PKT entre décembre 2007 (date des premières données disponibles dans la base de données du laser) et juin 2012 (limite des cinq ans de recul).
- Pour des ECR de toute origine : dystrophie de la membrane basale épithéliale ou stromale antérieure, traumatique, d'étiologie indéterminée.

Les critères d'exclusion étaient :

- Refus du patient de répondre au questionnaire
- Réalisation de la PKT pour des étiologies n'entraînant pas d'ECR (ou les ECR n'étaient pas le motif principal de réalisation) : kératopathie en bandelette, taie cornéenne superficielle, dystrophies stromales profondes...
- Décès du patient

Les but de l'étude étaient :

- D'évaluer l'efficacité à cinq ans de la PKT dans les ECR
- De réaliser l'étude épidémiologique des ECR
- D'évaluer la qualité de vie des patients après la réalisation de la PKT
- D'analyser les récurrences en sous-groupes en fonction de l'indication, de la profondeur et du diamètre d'ablation, du délai de réalisation de la PKT, de la fréquence des ECR avant réalisation de la PKT, de l'âge et du sexe du patient.

Les données épidémiologiques et cliniques ont été collectées dans les dossiers :

- Age
- Sexe
- Œil opéré
- Indication de la PKT
- Délai entre le début des symptômes et la réalisation de la PKT
- Fréquence des ECR avant réalisation de la PKT : gêne permanente le matin au réveil, crises de kératalgie récidivante avec plus ou moins d'un épisode par mois
- Traitement(s) antérieur(s) à la PKT
- AV corrigée avant PKT
- ES avant PKT
- Examen en lampe à fente : présence de kystes intracornéens, d'ulcération épithéliale

Les données relatives aux paramètres du laser (diamètre et profondeur d'ablation) étaient présentes dans la base de données du laser et dans la feuille de synthèse du laser imprimée en fin de procédure de la PKT et présente dans le dossier médical du patient.

Tous les patients ont bénéficié de la procédure de PKT sur le même laser Technolas 217 Z100P du laboratoire Bausch and Lomb entre décembre 2007 et juin 2012. Cinq opérateurs différents ont opéré ces patients mais avec une technique chirurgicale très similaire :

- Pelage de l'épithélium cornéen avec une spatule après instillation de collyre à la cocaïne 4% épithéliotoxique.
- Application du laser excimer avec une profondeur d'ablation variant de 15 à 30 microns sur une zone optique de 6 ou 7 millimètres.
- Mise en place d'une lentille pansement et instillation d'un collyre antibiotique (ofloxacine Quinofree®)



Figure 20 : Plateau nécessaire à la réalisation de la PKT au CHU de Lille.

Les patients ont été revus à 3 jours pour retrait de la lentille et vérification de la cicatrisation cornéenne. Si la cicatrisation était incomplète et en fonction de la superficie d'épithélium cornéen non cicatrisé : un pansement occlusif pendant un ou deux jours était réalisé s'il persistait une petite érosion épithéliale ou une nouvelle lentille pansement était posée avec un nouveau contrôle à trois jours si une ulcération épithéliale plus importante était présente.

A un mois, le patient était examiné pour analyse de l'AV, de l'ES et la recherche d'éventuelles complications. Les patients étaient ensuite réadressés à leur ophtalmologiste traitant ou revus dans le service entre 3 et 6 mois après la PKT en fonction des constatations

cliniques, de la présence éventuelle de complications (haze notamment). Les données concernant l'examen post-opératoire étaient recherchées lors de ces deux ou trois consultations :

- Délai de cicatrisation
- AV post-PKT
- ES post-PKT
- Présence de complications éventuelles : haze, retard de cicatrisation, infection, modification réfractive importante...

Les patients ont ensuite été contactés par téléphone par la même personne pour remplir oralement un questionnaire [annexe] permettant d'évaluer :

- La présence ou non d'une récurrence depuis la réalisation de la PKT et pendant la durée de cinq ans après réalisation de celle-ci
- En présence d'une récurrence : le délai de survenue, l'intensité (plus faible, identique ou plus importante avec EVA en cas d'intensité plus faible), la fréquence de survenue et la nécessité ou non d'une nouvelle PKT
- L'utilisation actuelle de lubrifiants oculaires
- La fréquence d'utilisation de ces lubrifiants par rapport à avant la PKT
- La fréquence des symptômes hors ECR (photophobie, brûlures oculaires transitoires) par rapport à avant la PKT
- La satisfaction globale du patient concernant la PKT et ses résultats
- La recommandation ou non à un proche de la PKT s'il en avait besoin

Pour l'analyse de l'efficacité à long terme de la PKT et donc la recherche d'une récurrence ou non la durée de suivi de cinq ans a été retenue pour une analyse plus homogène des résultats. Par contre pour l'étude de la qualité de vie des patients après la réalisation de la PKT la durée de suivi entre la réalisation de la PKT et la date du recueil téléphonique des données a été utilisée pour un souci de facilité des réponses. En effet les patients ayant bénéficié des premières PKT en décembre 2007 ne se rappelaient pas de la fréquence d'utilisation des lubrifiants ou des symptômes oculaires cinq ans après la PKT soit fin 2012 lors de leur appel en 2017, à la différence d'une récurrence où les symptômes étant invalidants, les patients s'en souvenaient plus facilement car ils les avaient souvent amenés à reconsulter.

Les données ont été collectées sur tableur Excel (Microsoft Corporation©) et analysées par le service de biostatistiques du CHU de Lille. Les variables quantitatives ont bénéficié d'une analyse descriptive selon la MEANS procedure et sont présentées en moyenne avec écart type ou en médiane. Les variables qualitatives ont été analysées de manière descriptive selon la FREQ procedure et sont présentées en pourcentage. Enfin, une courbe de survie type Kaplan-Meier a été réalisée pour analyser le nombre et le délai de survenue des récives sur la durée de suivi de cinq ans des patients.

IV RESULTATS

Trente-quatre yeux de trente patients ont été inclus sur soixante-et-un yeux présentant les critères d'inclusion. En effet, pour six yeux les données cliniques n'étaient pas disponibles et pour vingt-et-un le questionnaire n'a pu être rempli (décès, changement de numéro de téléphone et/ou d'adresse postale, refus de répondre).

IV-1 Résultats épidémiologiques

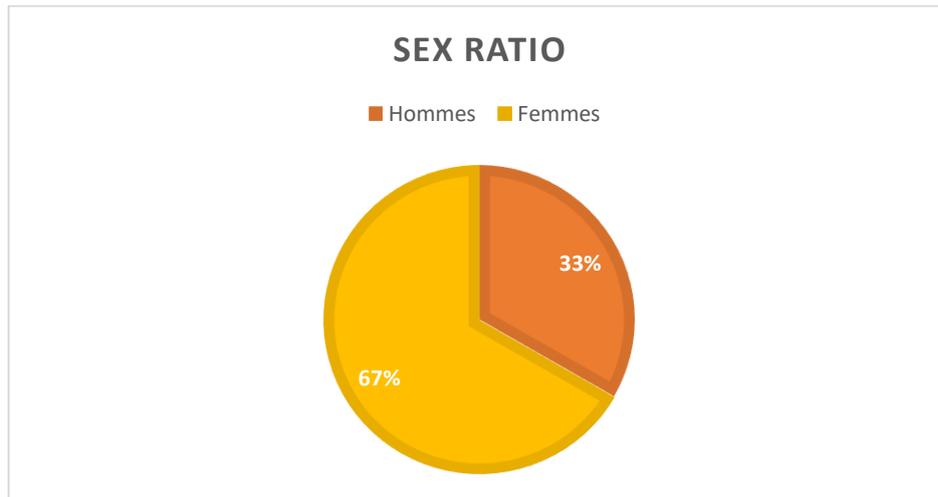
IV-1-a *Caractéristiques de la population étudiée*

L'âge moyen de la population étudiée était de 39,4 +/- 11,3 ans avec un minimum de 23 et un maximum de 59 ans. Il y avait 10 hommes et 20 femmes. 19 yeux droits et 15 yeux gauches ont été opérés. 19 yeux (55,9%) souffraient d'ECR d'origine traumatique, 14 yeux (41,2%) d'ECR d'origine dystrophique : majoritairement la dystrophie de Cogan (13 yeux) et un œil atteint de dégénérescence nodulaire de Salzmann. Un œil (2,9%) souffrait d'ECR d'origine indéterminée.

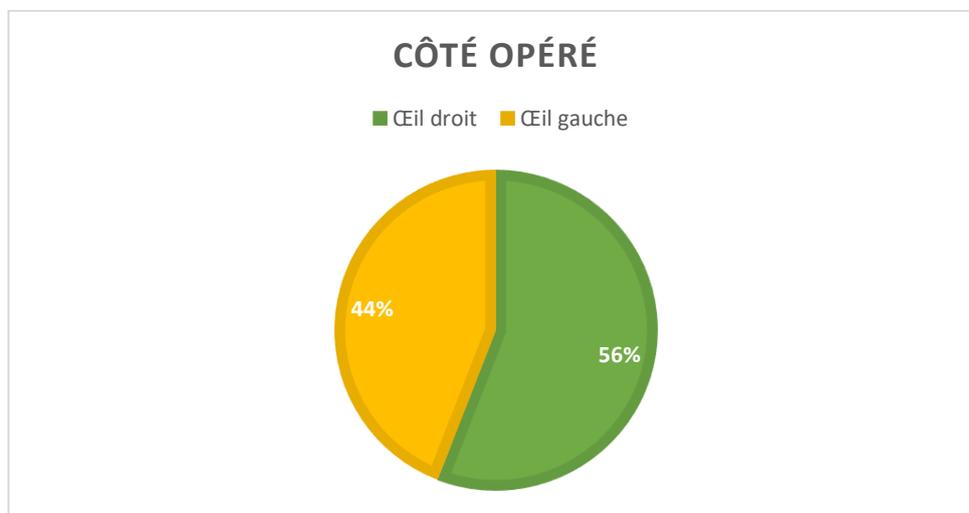
Parmi les étiologies traumatiques, étaient notés par ordre de fréquence :

- Coup d'ongle/doigt dans l'œil pour 7 yeux (36,8%)
- Branche d'arbre pour 6 yeux (31,6%)
- Morceau de plastique pour 2 yeux (10,5%)
- Corps étranger cornéen métallique pour 2 yeux (10,5%)

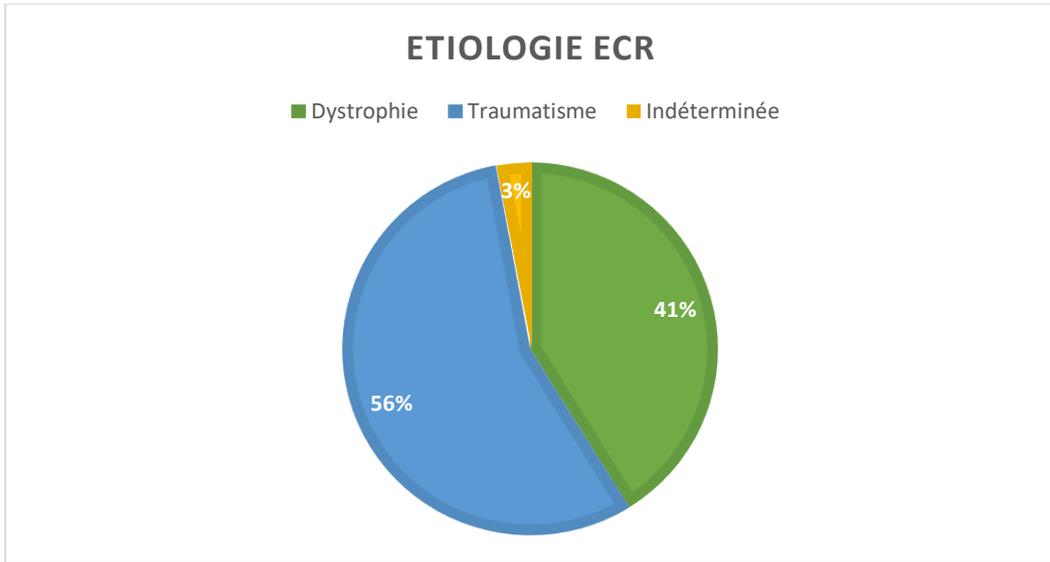
- Fil de fer pour 1 œil (5,3%)
- Boule de neige pour 1 œil (5,3%).



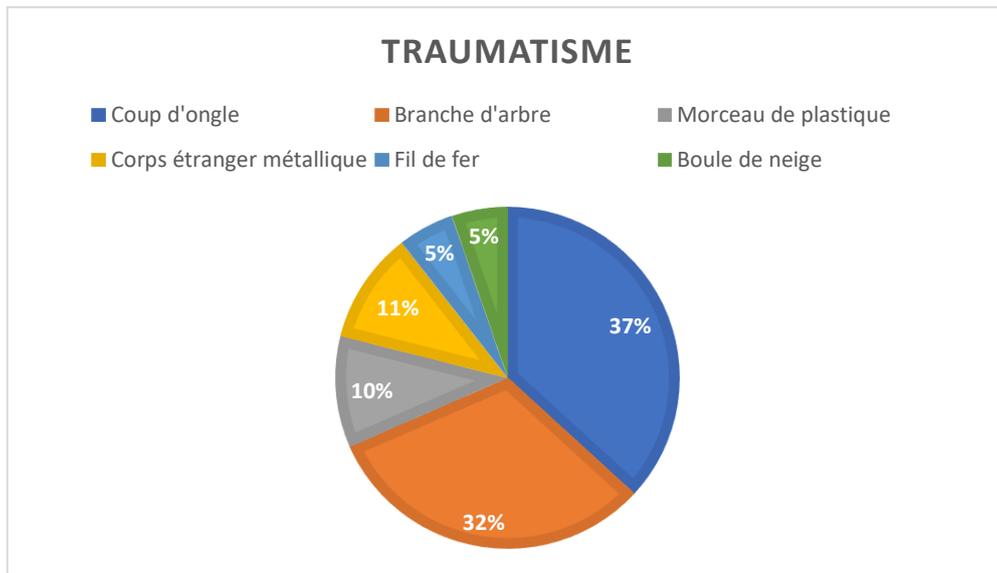
Graphique 1 : Sex ratio dans les ECR



Graphique 2 : Côté opéré dans les ECR



Graphique 3 : Etiologies des ECR



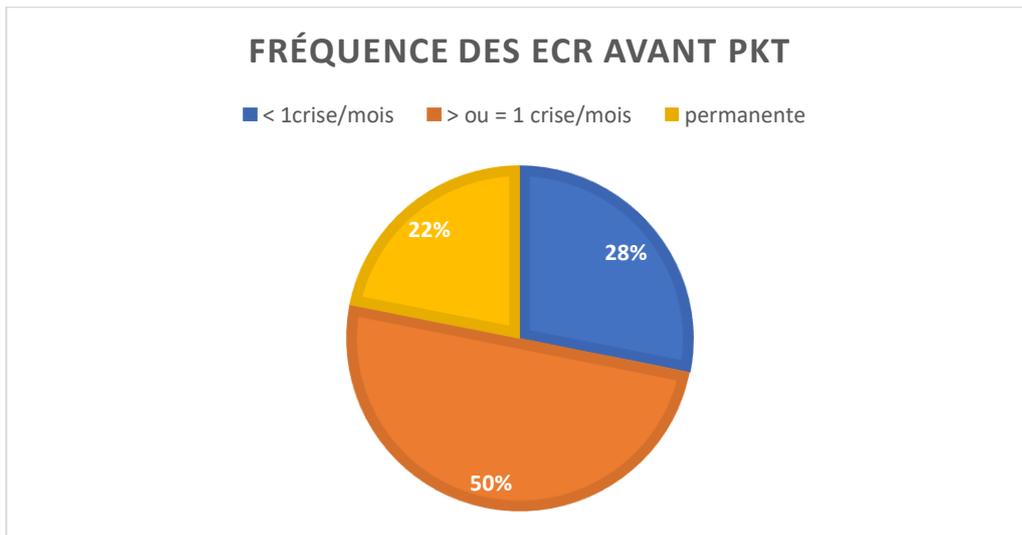
Graphique 4 : Etiologies des traumatismes cornéens

Le délai moyen de suivi des patients était de 85,5 +/- 16,2 mois avec un minimum de 63 mois et un maximum de 114 mois. La médiane était à 80 mois soit 6 ans et 8 mois. Avant la décision de réalisation de la PKT, trois yeux avaient bénéficié d'une lentille pansement à port prolongé, huit yeux une lentille pansement à port court lors des épisodes de crises de kératalgies récidivantes et un œil une micropuncture stromale à l'aiguille avec une récurrence d'ECR à deux mois.

IV-1-b *Caractéristiques des érosions cornéennes récidivantes avant laser*

La fréquence des ECR avant réalisation de la PKT était :

- Inférieure à 1 crise/mois pour 9 yeux soit 28,1%
- Supérieure ou égale à 1 crise/mois pour 16 yeux soit 50%
- Gène permanente le matin au réveil pour 7 yeux soit 21,9%



Graphique 5 : Fréquence des ECR avant réalisation de la PKT

Le délai moyen de réalisation de la PKT était de 26,1 +/- 29,3 mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 120 mois. La médiane était à 14 mois.

IV-1-c *Caractéristiques cliniques avant la photokératectomie thérapeutique*

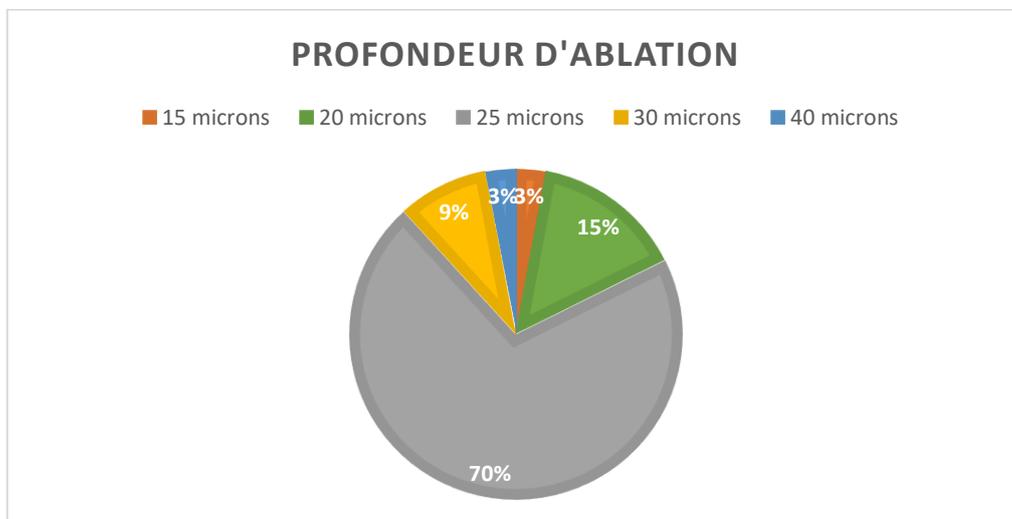
L'AV moyenne avant réalisation de la PKT était de 0.03 +/- 0,07 logMAR avec un minimum à 0,40 et un maximum à 0. L'ES moyen avant PKT était de - 0.82 dioptries +/- 2,76 avec une médiane à -0,13 dioptries.

Caractéristiques générales de la population de l'étude	
Age (années) (moyenne (ET))	39,4 (11,3)
Sexe (%)	11 hommes (32,3) / 23 femmes (67,7)
Côté (%)	19 yeux droits (55,9) / 15 yeux gauches (44,1)
Indication (%)	19 traumatisme (55,9) / 14 dystrophie (41,2) / 1 indéterminée (2,9)
Délai de suivi (mois) (moyenne (ET))	85,5 (16,2)
Délai de réalisation PKT (mois) (moyenne (ET))	26,1 (29,3)
Acuité visuelle pré-PKT (logMAR) (moyenne (ET))	0,03 (0,07)
Equivalent sphérique pré-PKT (dioptries) (moyenne (ET))	-0,82 (2,76)

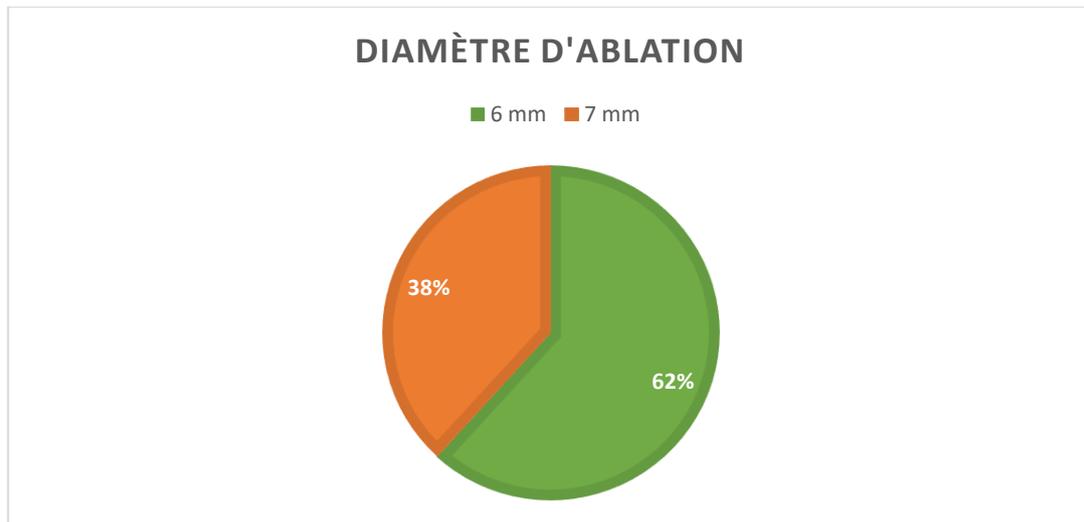
Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population de l'étude

IV-2 Paramètres du laser

La profondeur d'ablation variait de 15 à 40 microns avec une médiane à 25 microns. Le diamètre d'ablation était de 6 millimètres pour 21 yeux soit 61,8% et de 7 millimètres pour 13 yeux soit 38,2%.



Graphique 6 : Profondeur d'ablation de la PKT



Graphique 7 Diamètre d'ablation de la PKT

IV-3 Analyse des récurrences

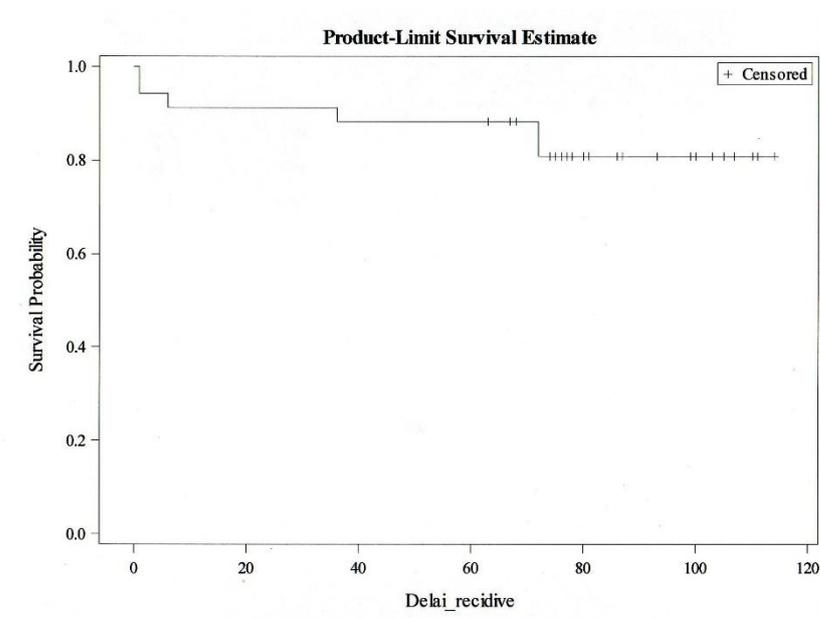
Pour un délai médian de suivi de 80 mois, 6 récurrences (17,6%) sont survenues :

- deux à un mois,
- une à six mois,
- une à trente-six mois
- deux à soixante-douze mois.

Le délai moyen de récurrence était donc de 31,3 +/- 34,1 mois soit une médiane à 21 mois.

Courbe de survie présentant le délai de récurrence

The LIFETEST Procedure



Summary of the Number of Censored and Uncensored Values			
Total	Failed	Censored	Percent Censored
34	6	28	82.35

Graphique 8 : Courbe de survie type Kaplan-Meier de l'analyse du délai de survenue des récurrences après PKT

Le type de récurrence était une nouvelle crise de kératalgie récurrente pour deux yeux et une gêne permanente pour quatre yeux : type identique à celui que le patient présentait avant la réalisation de la PKT. L'intensité de la récurrence était plus faible que les ECR avant le laser pour quatre yeux et identique pour deux yeux. Pour les quatre yeux avec une récurrence d'intensité plus faible l'EVA de l'intensité de la douleur était chiffrée à 3 pour un œil et 4 pour trois yeux. Un seul œil, ayant présenté une récurrence à 72 mois a nécessité une nouvelle PKT quelques semaines après la récurrence. Cet œil était suivi pour une dystrophie de Cogan.

Caractéristiques des récurrences (n=6)	
Type	2 kératalgies récurrentes / 4 gêne permanente
Intensité	2 yeux identique / 4 plus faible
EVA si intensité plus faible	1 œil EVA=3 / 3 yeux EVA=4
Nouvelle PKT	1 œil

Tableau 2 : Caractéristiques des récurrences d'ECR

Le nombre de récurrence étant trop faible (inférieure à 8), l'analyse en sous-groupe n'a pu être effectuée. De ce fait une description des cas de récurrence a été réalisée avec présentation des paramètres du laser utilisé, du délai de réalisation, de la fréquence des ECR avant PKT et de l'indication de la PKT, de l'âge et du sexe des patients :

- Il y avait 5 yeux de femmes et un d'homme.
- L'âge variait de 25 à 56 ans.
- 3 yeux ont été traités pour une étiologie traumatique et 3 pour une étiologie dystrophique.
- 3 PKT ont été réalisées sur un diamètre de 6 millimètres et 3 sur un diamètre de 7 millimètres.
- 5 PKT ont été réalisées à une profondeur de 25 microns et 1 à une profondeur de 20 microns.
- Le délai entre le début des ECR et la réalisation de la PKT variait de 6 à 120 mois.
- La fréquence des ECR avant PKT était d'au moins une crise par mois pour 3 yeux et une gêne permanente pour 3 yeux.

Patient	Délai récurrence (mois)	Sexe	Age (années)	Indication	Diamètre (mm)	Profondeur (microns)	Délai avant PKT (mois)	Fréquence ECR avant PKT
1	72	F	56	Traumatisme	6	25	24	1/mois
2	1	M	41	Traumatisme	6	25	12	>1/mois
3	6	F	27	Traumatisme	6	25	7	>1/mois
4	72	F	25	Cogan	7	25	120	Permanente
5	1	F	43	Cogan	7	25	6	Permanente
6	36	F	30	Cogan	7	20	6	Permanente

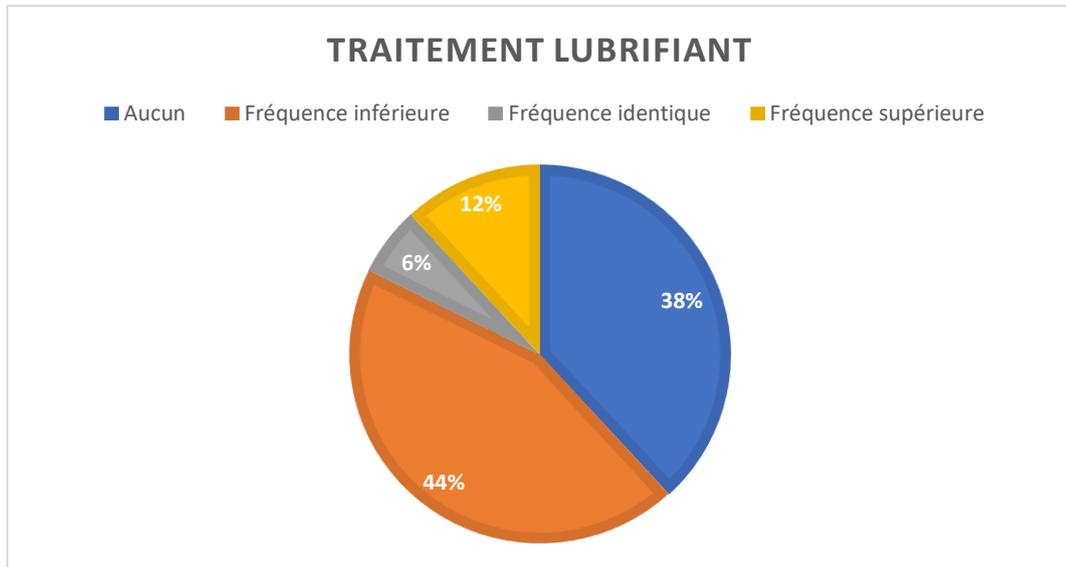
Tableau 3 : Analyse des récurrences

IV-4 Analyse de la qualité de vie des patients après PKT

En plus de la recherche de récurrence ou non après la réalisation de la PKT, d'autres facteurs évaluant la qualité de vie des patients ont été étudiés.

IV-4-a *Traitement lubrifiants topiques*

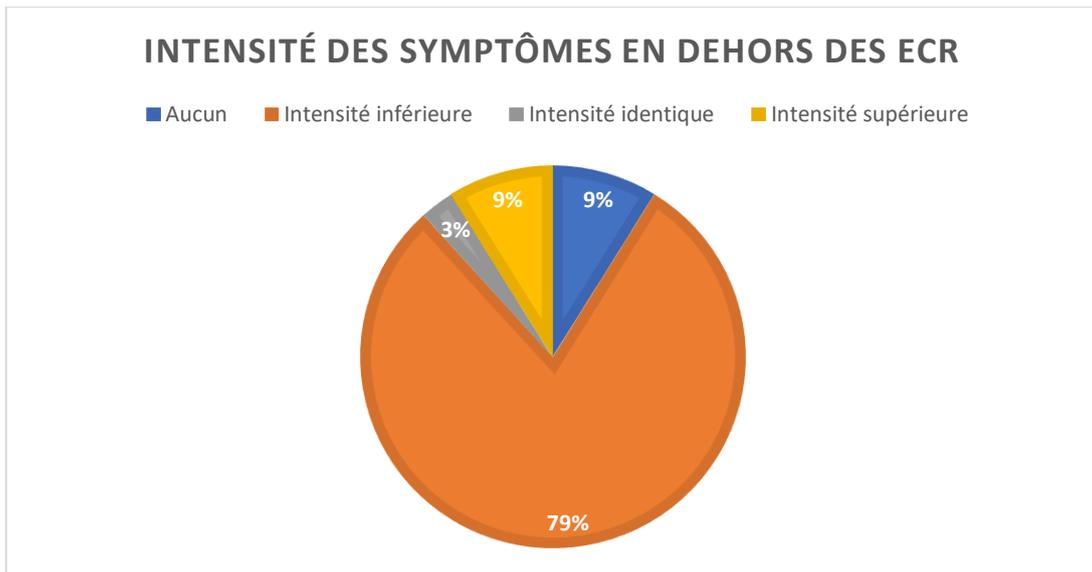
Treize yeux (38,2%) ayant bénéficié de PKT n'avaient plus besoin d'aucun traitement lubrifiant depuis la réalisation de la PKT. 21 yeux soit 61,8% en utilisaient toujours. Parmi ces 21 yeux, 15 (44,1%) en avaient besoin à une fréquence moins importante, 2 (5,9%) à une fréquence identique et 4 (11,8%) à une fréquence plus importante.



Graphique 9 : Utilisation d'un traitement lubrifiant oculaire après réalisation de la PKT

IV-4-b *Symptômes oculaires en dehors des érosions cornéennes récidivantes*

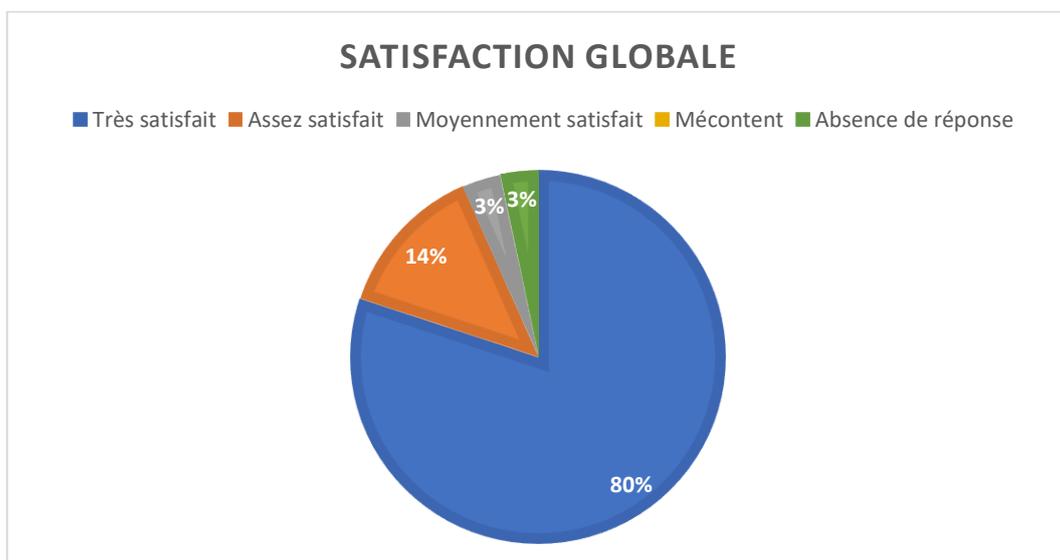
La fréquence des symptômes en dehors des épisodes d'ECR a été étudiée (brûlures oculaires, picotements, photophobie). 3 yeux soit 8,8% n'étaient plus symptomatique. 27 yeux (79,4%) présentaient encore des symptômes mais d'intensité moins importante par rapport à avant la PKT, 1 œil (2,9%) présentait des symptômes d'intensité identique et 3 yeux (8,8%) des symptômes d'intensité plus gênante.



Graphique 10 : Intensité des symptômes hors ECR après réalisation de la PKT

IV-4-c Satisfaction globale

La satisfaction globale des patients concernant la réalisation de la PKT a été évaluée. Aucun n'était mécontent. Un patient (3,3%) n'a pas répondu, un patient (3,3%) était moyennement satisfait. 4 patients (13,3%) étaient assez satisfaits et 24 patients (80%) (28 yeux) étaient très satisfaits.



Graphique 11 : Satisfaction globale des patients après réalisation de la PKT

IV-4-d *Recommandation à un proche*

A la question « Compte-tenu des résultats obtenus, referiez-vous l'opération ou la conseillerez-vous à vos proches ? » tous les patients ont répondu oui.

IV-4-e *Complications*

Vingt yeux (58,82%) n'ont présenté aucune complication. Quatorze yeux (41,2%) ont présenté une complication. Du plus fréquent au moins fréquent :

- Le **haze** : 8 yeux soit 57,1% des complications et 23,5% des cas. Il était dans tous les cas modéré entre 0,5 et 1 croix avec résolution dans les mois suivant la PKT et n'entraînant généralement pas de baisse d'AV ou une baisse très légère.
- Le **retard de cicatrisation** : 4 yeux soit 28,6% des complications et 11,7% des cas. Deux yeux ont cicatrisé en 6 jours, un œil a cicatrisé en 7 jours et le dernier en 8 jours, ils ont tous bénéficié d'une nouvelle pose de lentille pansement lors du contrôle à 3 jours ;
- La **modification réfractive** : un œil soit 7,1% des complications (2,9% des cas) a nécessité une photokératectomie réfractive du fait d'une hypermétropisation mal tolérée de + 0,75 dioptries. Après photokératectomie réfractive l'ES était à -0,25 dioptries.
- Des **dépôts cornéens inflammatoires** : un œil soit 7,1% des complications (2,9% des cas) qui se sont résorbés en quelques jours après le début de l'anti-inflammatoire stéroïdien topique.

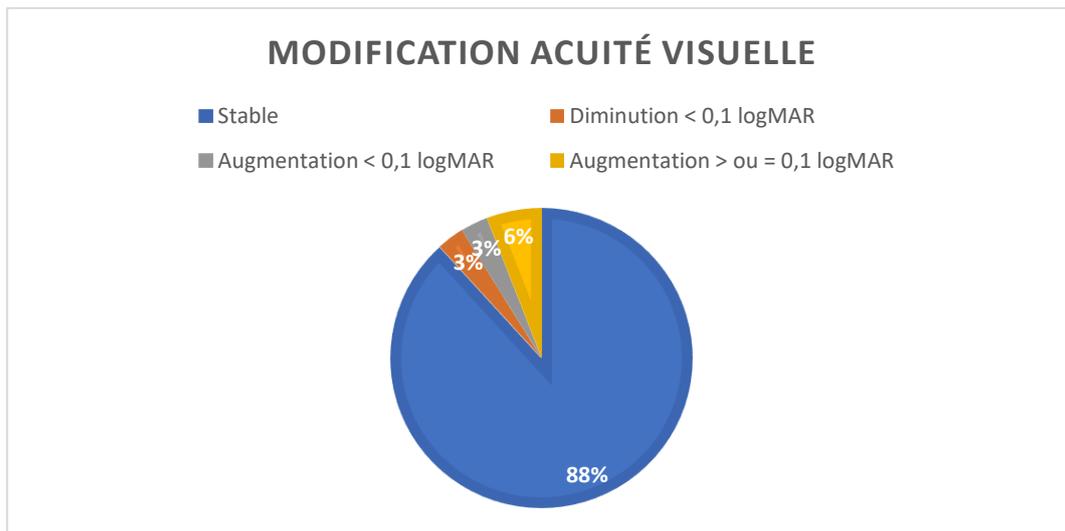
IV-4-f *Acuité visuelle et équivalent sphérique*

L'AV moyenne après la réalisation de la PKT était de 0,01 +/- 0,03 logMAR avec une médiane de 0 logMAR.

La différence moyenne d'AV entre avant et après la PKT était de 0,02 +/- 0,07 logMAR avec une médiane de 0 logMAR.

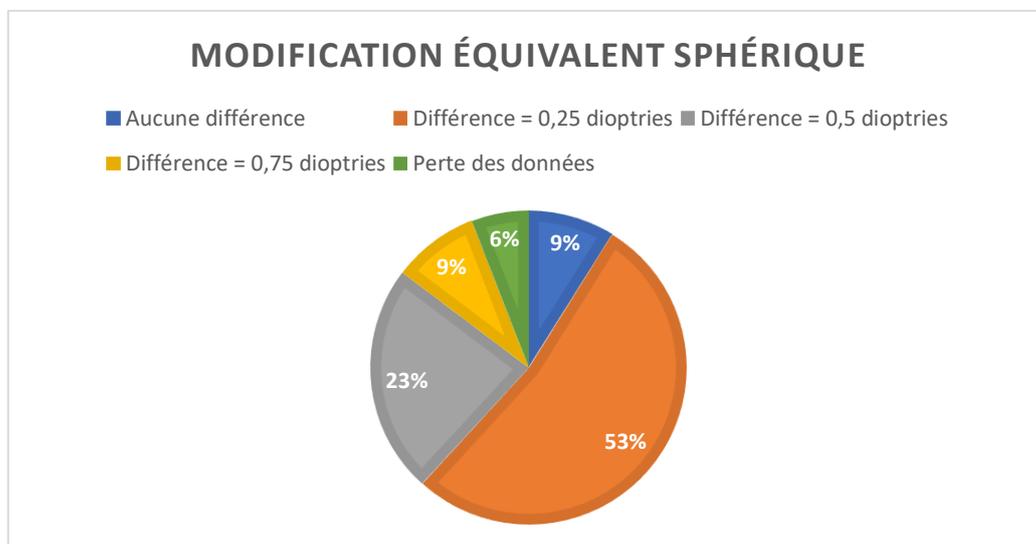
Trente yeux (88,2%) avaient une AV stable entre avant et après la PKT, un œil (2,9%) avait une diminution strictement inférieure à 0,1 logMAR, un œil (2,9%) une augmentation

strictement inférieure à 0,1 logMAR et deux yeux (5,9%) une augmentation supérieure ou égale à 0,1 logMAR.

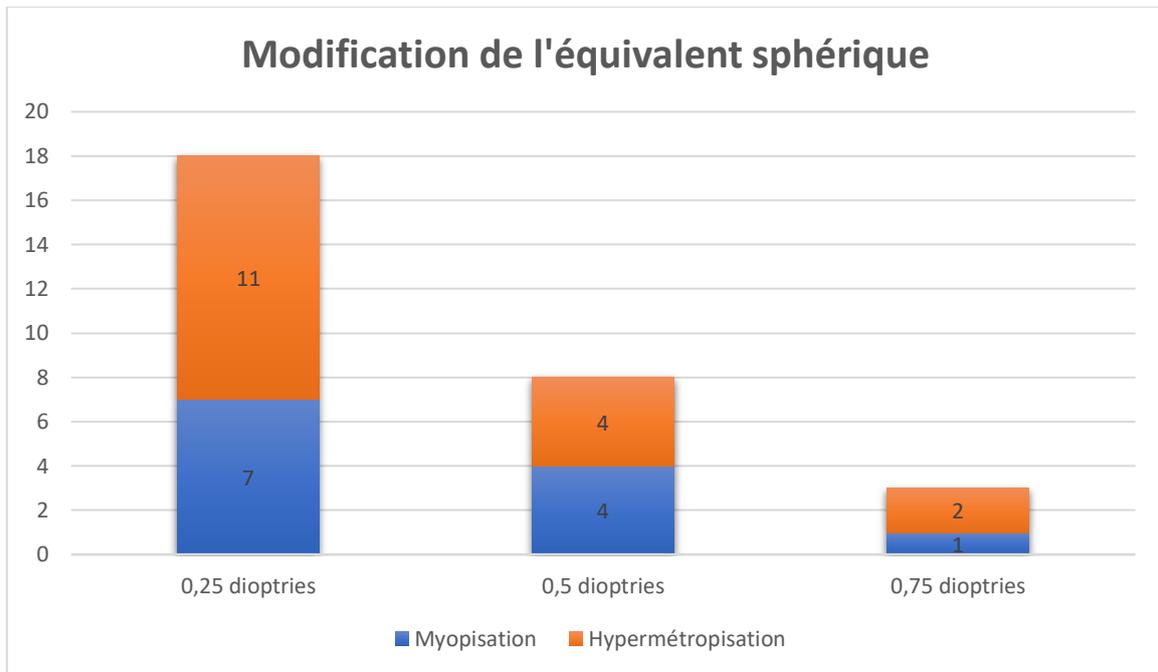


Graphique 12 : Modification de l'AV après réalisation de la PKT

L'ES moyen après PKT était de $-0,82 \pm 2,8$ dioptries avec une médiane à 0 dioptries. La différence moyenne d'ES entre avant et après la PKT était de $0,34 \pm 0,16$ dioptries avec une médiane à 0,25 dioptries. Trois yeux (8,8%) n'ont pas eu de différence de leur ES, dix-huit yeux (52,9%) ont eu une différence de 0,25 dioptries, huit yeux (23,5%) une différence de 0,5 dioptries, trois yeux (8,8%) une différence de 0,75 dioptries et deux yeux (5,9%) pour lesquels on n'a pas eu les données après réalisation de la PKT. Il y a eu une hypermétropisation pour 17 yeux soit dans 53,1% et une myopisation pour 12 yeux soit dans 37,5% des cas et un ES stable pour 3 yeux soit dans 9,4% des cas.



Graphique 13 : Modification de la puissance de l'ES après réalisation de la PKT



Graphique 14 : Modification myopique et hypermétropique après réalisation de la PKT

	Pré-PKT	Post-PKT	Différence
AV moyenne (logMAR)	0,03 +/- 0,07	0,01 +/- 0,03	0,02 +/- 0,07
ES moyen (dioptries)	-0,82 +/- 2,76	-0,82 +/- 2,8	0,34 +/- 0,16

Tableau 4 : Modification de l'AV et de l'ES avant et après PKT

IV-4-g Délai de cicatrisation

Le délai moyen de cicatrisation après réalisation de la PKT était de 4,3 jours avec une médiane à 4 jours. Comme nous avons vu ci-dessus, quatre yeux ont présenté un retard de cicatrisation variant de six à huit jours.

V DISCUSSION

Les ECR sont une pathologie invalidante car très douloureuse touchant des sujets jeunes le plus souvent actifs entraînant des arrêts de travaux fréquents et un retentissement important dans la vie sociale. Plusieurs modalités thérapeutiques existent, notamment le traitement local par lubrifiants ou par lentille de contact pansement mais lorsque celui-ci devient insuffisant et que le retentissement fonctionnel et psychologique est important il faut envisager un traitement un peu plus invasif. La micropuncture du stroma antérieur pouvant entraîner des cicatrices cornéennes définitives et la kératectomie superficielle au couteau diamant étant peu utilisée en Europe, la PKT semble une option thérapeutique efficace et sûre.

V-1 Population de l'étude

L'âge moyen de la population de notre étude est de 39,4 ans. Ceci s'explique par le fait que les dystrophies cornéennes antérieures et les traumatismes surviennent chez des sujets plutôt jeunes. En effet la dystrophie de Cogan débute habituellement chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Initialement, une prise en charge par traitement topique est réalisée et la PKT est proposée quand les symptômes deviennent invalidants. Les traumatismes surviennent le plus souvent lors d'accidents domestiques ou lors d'accidents professionnels et la moyenne d'âge est d'environ 29,2 ans [20].

Le sex ratio dans notre étude est de 2 femmes pour un homme. Les dystrophies cornéennes et notamment la dystrophie de Cogan ont une prédominance féminine [8], par contre les traumatismes cornéens sont habituellement plus fréquents chez les hommes [20]. Les traumatismes ici décrits comme étant responsables d'ECR étant des lacérations cornéennes superficielles à type de coup d'ongle ou de branche, ils sont liés à des accidents domestiques qui sont eux prédominants chez la femme à la différence des traumatismes oculaires sévères le plus souvent liés à des accidents de travail et survenant le plus fréquemment chez des hommes. Le sex ratio est très variable dans les différentes études [20] [36] [37].

L'étiologie des ECR la plus fréquente dans notre étude est traumatique notamment par coup d'ongle et branche d'arbre puis vient la dystrophie de cornée notamment dystrophie

de Cogan, la plus fréquente des dystrophies cornéennes épithéliales. Cela est concordant avec les données de la littérature et notamment la revue de la littérature sur les ECR [13].

La durée moyenne de suivi de notre étude de 85,5 +/- 16,2 mois est un atout car la majorité des études sur les résultats de la PKT dans les ECR ont une durée moyenne de suivi entre 2 et 3 ans [38] [39]. Seule une étude prospective brésilienne a un suivi de 10 ans [37]. Le but de notre étude était d'évaluer les résultats à cinq ans de la PKT. De plus, on note que le nombre de patients inclus dans notre étude est assez similaire aux autres ce qui montre que nous n'avons pas plus de patients perdus de vue lors d'un suivi plus prolongé.

La durée moyenne des symptômes avant réalisation de la PKT était de 26,1 +/- 29,3 mois. Ces chiffres sont comparables avec ceux retrouvés dans la littérature [40] car la PKT étant un traitement plus invasif que le traitement local, les lubrifiants et/ou les lentilles pansements et/ou le sérum autologue sont utilisés en première intention et la PKT n'est envisagée qu'en cas de persistance des symptômes lorsqu'ils deviennent fréquents et invalidants. De plus la PKT nécessitant un laser excimer ne peut se faire partout car ce laser n'est disponible que dans certains centres d'ophtalmologie dont le CHU de Lille donc les patients venant d'endroits assez éloignés ne vont pas forcément se déplacer en première intention loin de leur domicile. Mais le fait que la PKT s'avère une méthode efficace et sûre elle devrait être proposée rapidement en deuxième intention lors de l'échec du traitement local afin de diminuer la période de souffrance des patients. De plus, cela limiterait les coûts engendrés par les consultations répétées lors des épisodes d'ECR, les traitements lubrifiants souvent importants en cas de crise, les éventuels arrêts de travail...

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un traitement lubrifiant avant d'envisager la PKT, seulement trois yeux ont bénéficié d'une lentille pansement sur une durée de quelques mois et un seul œil a bénéficié d'une micropuncture du stroma antérieur. Aucun patient n'a bénéficié d'une kératectomie superficielle au couteau diamant qui est pourtant selon Sridhar et al [41] une mesure efficace et relativement sûre comparée à la PKT et Buxton et al ont jugé son taux d'efficacité à 85% [24]. Ces techniques sont peut-être sous-utilisées dans les pays occidentaux et dans les centres de référence équipés de laser excimer.

V-2 Efficacité à long terme

Notre étude retrouve un taux de récurrence de 17,6% à cinq ans de la réalisation de la PKT dans les ECR toutes causes confondues. Ce taux est comparable à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, Cavanaugh et al retrouvent un taux de récurrence de 13,4% concernant la PKT réalisée dans un contexte d'ECR liées à une dystrophie de la membrane basale avec une durée moyenne de suivi de un an [36]. Seitz et al retrouvent un taux de récurrence à 5 ans de la PKT réalisée pour des ECR de toutes étiologies confondues de 13,6% [38]. Enfin une étude prospective brésilienne réalisée sur 10 ans retrouve un taux de récurrence d'ECR de 23,07% [37].

Sur nos six récurrences, seule une patiente a nécessité la réalisation d'une nouvelle PKT car les récurrences étaient pour quatre yeux d'intensité moins forte (EVA à 3 ou 4) et pour un œil d'intensité identique mais à une fréquence moins importante. Ces résultats sont un peu différents des autres études où presque tous les patients ayant présenté une récurrence ont nécessité une nouvelle PKT [36] [37]. Les récurrences surviennent le plus souvent dans les six premiers mois [36] [37] or notre étude retrouve une récurrence à 36 mois et deux à 72 mois et une médiane de récurrence à 21 mois. Ces deux yeux souffraient d'une dystrophie de Cogan et les récurrences étaient à type de gêne permanente le matin au réveil. Une des deux récurrences à 72 mois a bénéficié d'une nouvelle PKT dans les semaines qui ont suivi la récurrence.

Les résultats de la réalisation d'une deuxième PKT en cas de récurrence après une première sont assez satisfaisants avec 75% des patients retraités qui sont sans symptômes après la PKT sur une durée de suivi moyenne de deux ans [42].

La profondeur d'ablation moyenne de la PKT dans notre étude est de 24,8 +/- 4 microns. Mehlman et al [39] dans leur étude montre que le protocole d'Hambourg avec une ablation de profondeur au moins égale à 15 microns a un taux de récurrence moins important (8,1%) que pour des ablations moins profondes de 5 microns dans l'étude de Cavanaugh et al (13,8%) [36]. La limite de 15 microns a été proposée dans ce protocole car cela permet d'ablater la majorité de la membrane de Bowman pour créer de nouvelles attaches stables entre l'épithélium cornéen et le stroma.

Etudes	Nombre de cas (yeux)	Nombre de récurrence	Profondeur d'ablation (microns)	Diamètre d'ablation (millimètres)	Durée de suivi (mois)
CHRU Lille	34	6 (17,6%)	24,9	6-7	85,5
Seitz [38]	116	13,6%	5		26
Cavanaugh [36]	48	13,8%	5	5	12
Mehlan [39]	48	3 (8,1%)	15-25	7	25
Eschstruth [16]	50	6%	10-15	6-7,5	41,8
Baryla [43]	39	36%	6-16		17,4
Nassaralla [37]	26	6 (23,07%)	5	7-9	120

Tableau 5 : Analyse du taux de récurrence, de la durée de suivi, de la profondeur et du diamètre d'ablation dans les principales études évaluant l'efficacité de la PKT dans les ECR

Eschstruth et al [16] supposent que la PKT agressive (plus de 10 à 15 microns de profondeur d'ablation) entraîne un taux de récurrence plus faible car :

- L'ablation d'une grande partie de la membrane de Bowman active les kératocytes présents dans le stroma antérieur et accélère la cicatrisation post-PKT par stimulation de la production de collagène (type VII notamment).
- L'ablation d'une épaisseur plus importante active l'interaction entre les cellules épithéliales et les kératinocytes produits.
- Les corticoïdes prescrits en post-opératoire vont éliminer les métalloprotéinases qui contribuent au clivage des jonctions cellulaires nouvellement produites.

Aucune étude prospective randomisée comparant les différents modes de PKT (agressive ou non) n'a été réalisée jusqu'à maintenant, peut-être du fait d'un nombre insuffisant de patients traités par PKT pour des ECR chaque année par centre. Une telle étude permettrait d'homogénéiser les pratiques concernant la profondeur d'ablation cornéenne lors de la PKT.

Notre nombre de récurrences étant trop faible (inférieur à 8), aucune analyse en sous-groupe à la recherche d'éventuels facteurs de risque de récurrence n'a pu être réalisée. Une étude prospective, comportant plus de patients permettrait de rechercher ces facteurs éventuels comme le sexe, l'âge, le délai avant la réalisation de la PKT, la fréquence des ECR avant la PKT, les paramètres du laser et l'étiologie des ECR. Sur nos six récurrences, trois

étaient d'étiologie traumatique et trois d'origine dystrophique (Cogan) or Dedes et al ont montré un odd ratio de 8,81 de récurrence chez les patients ayant bénéficié d'une PKT pour des ECR d'origine dystrophique par rapport aux patients en ayant bénéficié pour une cause traumatique [44]. Leur étude était prospective et portait sur un plus grand nombre de données.

Quatorze yeux soit 41,2% des patients ont présenté des complications. Celles-ci étaient toutes mineures : le haze toujours minime et résolutif sous traitement anti-inflammatoire local, le retard de cicatrisation avec un maximum de 8 jours, une modification réfractive gênante pour la patiente et des dépôts cornéennes inflammatoires. Certaines de ces complications ont pu entraîner une baisse d'AV qui s'est ensuite résolue avec le traitement. Le pronostic visuel n'a pas été compromis : aucune complication infectieuse n'est survenue. La PKT au laser excimer est une procédure relativement sûre avec de rares, bien que pouvant être graves, complications décrites notamment les kératites infectieuses ou la taie cornéenne lorsque l'ablation est trop profonde.

Notre taux de complications est un peu plus élevé que les autres études ce qui peut être expliqué par un haze plus fréquent lié à une profondeur d'ablation plus importante que dans ces études : 10% de Haze pour Baryla et al avec une profondeur d'ablation de 6 à 16 microns [43], 7,69% pour Nassaralla et al pour une profondeur d'ablation de 5 microns [37]. Le haze est corrélé à la profondeur d'ablation mais il semble y avoir un taux de récurrence plus faible avec une PKT agressive ; le haze étant résolutif sous traitement anti-inflammatoire local, la balance bénéfico-risque est à prendre en compte.

Le retard de cicatrisation est peu décrit dans la littérature hormis O'Brart et al [45] chez qui tous les yeux ont cicatrisé en moins de six jours. Tous nos patients présentant un retard de cicatrisation ont cicatrisé après la pose d'une deuxième lentille pansement pour une nouvelle durée de trois à quatre jours.

V-3 Qualité de vie après photokératectomie thérapeutique

Tous les patients étaient satisfaits de la réalisation de la PKT : 80% étaient très satisfaits, 13,3% moyennement satisfaits et 3,3% assez satisfaits. Ces résultats sont comparables à ceux de Seitz et al retrouvant 56% de patients très satisfaits, 40% de patients satisfaits et 4% de patients mécontents [38]. Les patients sont satisfaits de ce geste

thérapeutique qui est assez rapide avec certes des douleurs post-opératoires mais qui leur permet dans la majorité des cas de s'affranchir des ECR qui sont invalidantes dans leur vie quotidienne professionnelle ou sociale. En effet les récurrences sont rares et les complications également. De plus, si une récurrence apparaît elle est souvent d'intensité plus faible et a permis une période d'accalmie plus ou moins longue. De plus, certains patients ont pu se passer de tout traitement lubrifiant : 38,2% des yeux dans notre étude. 44,1% en utilisent encore mais de manière moins importante. 5,9% en utilisent de manière identique et 11,8% à une fréquence plus importante. La PKT a donc permis une amélioration de la qualité de vie pour une majorité des patients qui n'ont plus besoin d'avoir en permanence leur traitement lubrifiant sur eux au cas où une gêne apparaîtrait. Parallèlement, la fréquence des symptômes en dehors des épisodes d'ECR : 8,8% des yeux ne présentent plus aucun symptôme. Parmi les 90,2% restant, 79,4% ont des symptômes d'intensité moins importante, 2,9% des symptômes d'intensité identique et 8,8% des symptômes d'intensité plus forte.

Tous ces paramètres évalués et la satisfaction globale des patients expliquent que 100% des patients recommandent l'opération à un proche ou sont prêts à refaire l'opération en cas de récurrence.

La différence d'AV avant et après PKT est de 0,02 +/- 0,07 logMAR avec 88,2% des yeux n'ayant pas de modification d'AV. Ces résultats sont similaires à ceux de Nassaralla et al qui décrivent 76,92% des patients pour lesquels l'AV est inchangée [37] et de Jain et al [46] qui retrouvent 72,7% d'AV inchangée après PKT. L'ES est également peu modifié après la PKT ce qui est décrit par Seitz et al [38]. Dans notre étude est noté un shift hypermétropique pour un peu plus de la moitié des patients, celui-ci reste assez limité (maximum 0,75 dioptries) mais pour une patiente une photokératectomie à visée réfractive a dû être réalisée du fait de l'inconfort visuel ressenti par la patiente. Celui-ci est comparable à Eschstruth et al [16] qui notent un shift hypermétropique. Ce shift est lié à la profondeur d'ablation qui était également assez importante (entre 12 et 20 microns) dans cette étude, l'ablation étant centrale cela entraîne un aplatissement central de la cornée et une hypermétropie induite. Cavanaugh et al ont montré un lien statistiquement significatif entre le nombre de pulses et l'hypermétropie induite [36]. Néanmoins, on note une myopisation dans 37,5% des cas or l'ablation réalisée est toujours centrale et de profondeur relativement identique. O'Brart et al [45] avait d'abord pensé à une myopisation liée à une ablation périphérique mais leur profondeur d'ablation était très faible (entre 5 et 7 microns) et les modifications n'étaient pas identifiables sur la topographie c'est pourquoi il a émis

l'hypothèse que l'amélioration de la stabilité du nouvel épithélium cornéen induirait un shift myopique. Dans notre étude, le recul clinique sur l'ES étant le plus souvent limité à la consultation de contrôle à un ou trois mois (le patient étant le plus souvent adressé par son ophtalmologiste traitant celui-ci lui est réadressé ensuite), l'ES peut encore s'être modifié ensuite par poursuite de la cicatrisation cornéenne. Cela peut expliquer pourquoi nous n'avons que 9,4% des yeux qui ont un ES stable à la différence de Jain et al [46] qui ont 67,5% des yeux qui ont un ES stable.

VI CONCLUSION

Notre étude retrouve un taux de récurrence à long terme des ECR après PKT de 17,6%. Elle montre que la PKT est une technique efficace et relativement sûre permettant de soulager durablement les patients dans leur vie quotidienne. En effet, en plus d'un faible nombre de récurrence, une majorité des patients ont pu se passer ou au moins diminuer la fréquence d'instillation des lubrifiants, et les symptômes hors ECR sont pour la plupart d'intensité moins importante. Ces résultats sont satisfaisants pour toutes les étiologies des ECR que ce soit d'origine dystrophique ou traumatique. Cette technique devrait être proposée assez rapidement dans l'algorithme de prise en charge des ECR lorsque le traitement lubrifiant ne suffit plus car le délai moyen de réalisation de la PKT est d'environ deux ans or pendant cette période le patient souffre physiquement mais également mentalement et cela retentit dans son activité professionnelle et sociale. Cela représente un coût pour la société (consultations répétées, traitements lubrifiants, arrêts de travail éventuels...). D'autres études afin de comparer les différentes techniques de PKT (agressive ou non) ou de rechercher des facteurs de risque de récurrence permettraient d'améliorer notre prise en charge des patients.

Bibliographie

- [1] Dausch D, Schröder E. Treatment of corneal and scleral diseases with the excimer laser : A preliminary report of experiences. Fortschr Ophthalmol 1990 ; 87(2) :115-20.
- [2] Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy : 12 years of experience. Acta Ophthalmol Scand. 2003 ; 81(1) :19-32
- [3] Renard G, Dighiero P, Ellies P, Than Trong T. La cornée. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Edition Masson, 2011 ; 21-003-A-10.
- [4] Allouch-Nahmias C, Goldschmit C, Borderie V, Touzeau O et al. Anatomie de la cornée. EMC-Ophtalmologie 2011 :1-16.
- [5] Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T and al. Surface Oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, 2015. Edition Masson. Chapitre 1 Le concept de surface oculaire. Anatomie et régulation du film lacrymal : p13-27.
- [6] Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T and al. Surface Oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, 2015. Edition Masson. Chapitre 1 Le concept de surface oculaire. Histologie et anatomie de la surface oculaire : p 3-12.
- [7] Saragoussi JJ, Arné JL, Colin J, Montard M. Chirurgie réfractive. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, 2001. Edition Masson. Chapitre 1 Bases fondamentales. Anatomie fonctionnelle du segment antérieur appliquée à la chirurgie réfractive : p22-35.
- [8] Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T and al. Surface Oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, 2015. Edition Masson. Chapitre 9 Dégénérescences et dystrophies cornéennes : p 367-380.
- [9] Gipson IK. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium. Acta Ophthalmol 1992 ; 70(202) :13-7.
- [10] Aitken DA, Beirouty ZA, Lee WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. Br J Ophthalmol 1995 ; 79 :282-289.
- [11] Ljubimov AV, Saghizadeh A. Progress in corneal wound healing. Prog Retin Eye Res. 2015 ; 49 :17-45.
- [12] Wood TO. Recurrent erosion. Trans Am Ophthalmol Soc. 1984 ; 82 :850-98.

- [13] Das S and Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2008 ; 53(1).
- [14] Garrana RM, Zieske JD, Assouline M and Gipson IK. Matrix metalloproteinases in epithelia from human epithelial recurrent erosion. *Invest Ophthalmol Vis Science* 1999 ; 40(6) :1266-70.
- [15] Hykin PG, Foss AE, Paversio C, Dark JKG. The natural history and management of recurrent corneal erosion : a prospective randomised trial. *Eye* 1994 ; 8 :35-40.
- [16] Eschstruth P, Sekundo W. Recurrent corneal erosion. Different treatment options with the excimer laser with emphasis on aggressive PTK. *Ophthalmologe* 2006 ; 103(7) :570-5.
- [17] Labbe A, Dupas B, De Nicolas R, Auclin F et al. Dystrophie épithéliale de Cogan : étude en microscopie confocale in vivo. Communication orale. 111^{ème} congrès de la Société Française d'Ophtalmologie.
- [18] Creisson G, Kantelip B, Delbosc B, Montard M. Dystrophies cornéennes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophtalmologie*, 2008 : 1-17.
- [19] Chen YT, Huang CW, Huang FC and Tseng SY. The cleavage plane of corneal epithelial adhesion complex in traumatic recurrent corneal erosion. *Molecular Vision* 2006 ; 12 :196-204.
- [20] Parver LM, Dannenberg AL, Blacklow B et al. Characteristics and causes of penetrating eye injuries reported to the National Eye Trauma System Registry 1985-91. *Public Health Rep.* 1993 ; 108(5) :625-32.
- [21] Wang L, Tsang H, Coroneo M. Treatment of recurrent corneal erosion syndrome using the combination of oral doxycycline and topical corticosteroid. *Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 36 :8-12.
- [22] Del Castillo JM, De la casa JM, Sardiña RC et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 2002 ; 21 :781-783.
- [23] Mobilia EF, Foster OD. Management of recurrent corneal erosions with ultrathin lens. *Contact Intraoc Lens Med J* 1978 ; 4 :25-9.
- [24] Buxton JN, Fox ML. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1983 ; 101 :392-5.

- [25] McLean EN, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology* 1986 ; 93 :784–8.
- [26] Avni Zauberman N, Artornsombudh P, Elbaz U, Goldich Y et al. Anterior stromal puncture for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome : patient clinical features and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157(2) : 273-279.
- [27] Saragoussi JJ, Arné JL, Colin J, Montard M. Chirurgie réfractive. Rapport de la Société Française d’Ophtalmologie, 2001. Edition Masson. Chapitre 3 Moyens et techniques de photoablation. Laser à excimères à la longueur d’onde 193 nanomètres.
- [28] Albou-Ganem C, Cochener-Lamard B. Chirurgie réfractive de la myopie. Editions LAvoisier, 2016. Volume 1. Chapitre 3 Moyens techniques. Les différents lasers utilisés pour la chirurgie réfractive cornéenne : p21-30.
- [29] Gartry D, Kerr Muir M, Marshall J. Excimer laser treatment of corneal surface pathology: A laboratory and clinical study. *Br J Ophthalmol.* 1991 ; 75(5) :258-69.
- [30] Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T and al. Surface Oculaire. Rapport de la Société Française d’Ophtalmologie, 2015. Edition Masson. Chapitre 20 Traitement chirurgical. Photoablation thérapeutique : p 585-592.
- [31] Rathi VM, Vyas SP, Sangwan VS. Phototherapeutic keratectomy. *Indian J Ophthalmol* 2012 ; 60(1) :5-14.
- [32] Al-Rajhi AA, Wagoner MD, Badr IAAI, Saif A et Mahmood M : Bacterial keratitis following phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg* 1996 ; 12 : 123–127.
- [33] Vrabec MP, Anderson JA, Rock ME et al. Electron microscopic findings in a cornea with a recurrence of herpes simplex keratitis after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Clao J* 1994 ; 20 :41-4.
- [34] Dogru M, Katakami C, Yamanaka A. Refractive changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2001 ; 27(5) :686-92.
- [35] Miyata T, Takahashi T, Tomidokoro A, Ono K, Oshika T : Iatrogenic keratectasia after phototherapeutic keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001 ; 85 :247–248.
- [36] Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE et al. Phototherapeutic keratectomy for Recurrent Erosion Syndrome in anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmol* 1999 ;106 : 971-976.

- [37] Nasarella B.R.A, Nasarella Junior J.J. Ten years results of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosions. *Arq Bras Oftalmol* 2012 ; 75(1) : 33-7.
- [38] Seitz B, Langenbacher A, Hafner A et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion syndrome (e-PTK). Report on 116 consecutive interventions. *Ophthalmologie* 2002 ; 99 : 703-708.
- [39] Mehlman J, Steinberg J, Traber L and al. Recurrent rate and subjective symptoms after standardized (Hamburg protocol) phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 ; 254 :2005-2009.
- [40] Ho CL, Tan DT, Chan WK. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions. *An Acad Med Singapore*. 1999 ; 28(6) :787-90.
- [41] Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, Cohen EJ et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2002 ; 109(4) :674-679.
- [42] Maini R, Loughnan MS. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86(3) :270-2.
- [43] Baryla J, Pan YI, Hodge WG. Long-term efficacy of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea* 2006 ; 25(10) : 1150-2.
- [44] Dedes W, Faes L, Schipper I, Bachmann LM et al. Phototherapeutic keratectomy for treatment of recurrent corneal erosion : correlation between etiology and prognosis-prospective longitudinal study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253(10) :1745-9.
- [45] O'Brart DP, Muir MG, Marshall J. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions. *Eye* 1994 ; 8 :378-383.
- [46] Jain S, Austin DJ. Phototherapeutic keratectomy for treatment of recurrent corneal erosion. *J Cataract Refract Surg* 1999 ; 25(12) : 1610-4.

Annexe

Questionnaire téléphonique patient

1- Avez vous présenté une récurrence d'érosion cornéenne récurrente depuis la réalisation du laser ?

2- Si oui, dans quel délai après le laser ?

3- Si oui, avec quelle intensité ?

- plus faible : dans ce cas pouvez-vous l'évaluer sur une échelle de 0 (absence de douleurs) à 10 (intensité de la douleur lors de vos épisodes antérieurs au laser)
- identique
- plus forte

4- Si oui, combien de récurrences par an faites-vous ?

5- Avez-vous bénéficié d'un nouveau traitement laser ?

6- Quel est votre traitement lubrifiant actuel ?

7- Par rapport à avant le laser est-il :

- moins important
- identique
- plus important

8- Concernant les symptômes (brûlures, photophobie) en dehors des épisodes d'érosions cornéennes récurrentes, vous sentez-vous

- moins gêné
- autant gêné
- plus gêné

9- Au total, à propos des résultats de l'opération, diriez-vous que vous êtes :

- très satisfait

- assez satisfait
- moyennement satisfait
- mécontent

10- Compte-tenu des résultats obtenus, referiez-vous l'opération ou la conseillerez-vous à vos proches ?

- oui -ne sait pas
- non

AUTEUR : Nom : Lenancker épouse Combaux

Prénom : Pauline

Date de Soutenance : 25 octobre 2017

Titre de la Thèse : Résultats à cinq ans de la photokératectomie thérapeutique dans la prise en charge des érosions cornéennes récidivantes : une étude rétrospective au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : DES Ophtalmologie

Mots-clés : Erosions cornéennes récidivantes, kératalgies récidivantes, photokératectomie thérapeutique, laser excimer

Résumé :

Contexte : Les érosions cornéennes récidivantes (ECR) d'origine dystrophiques, traumatiques ou indéterminées sont handicapantes dans la vie quotidienne professionnelle et sociale des patients. La photokératectomie thérapeutique (PKT) au laser excimer est un traitement efficace et sûr de cette pathologie mais ses résultats à long terme ont été peu étudiés.

Méthode : Une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille évaluant le nombre de récurrences d'ECR à cinq ans de la réalisation de la PKT ainsi que les caractéristiques de ces récurrences, la recherche de facteurs de risque et la qualité de vie à long terme des patients. Les données médicales ont été collectées dans les dossiers des patients et un questionnaire téléphonique a été réalisé par la même personne. Les données qualitatives et quantitatives ont été analysées par le laboratoire de biostatistiques du CHU de Lille.

Résultats : Trente-quatre yeux de trente patients ont été inclus. Dix hommes et vingt femmes d'âge moyen 39,4 +/- 11,3 ans souffraient d'ECR. 55,9% étaient d'origine traumatique, 41,2% d'origine dystrophique notamment la dystrophie de Cogan et 2,9% d'origine indéterminée. La durée moyenne de suivi était de 85,5 +/- 16,2 mois. Six yeux (17,6%) ont souffert d'une récurrence. Aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence. Trois yeux ne présentent plus aucun symptôme hors ECR et 27 yeux des symptômes d'intensité moins importante par rapport à avant la PKT. Treize yeux (38,2%) n'ont plus besoin d'aucun traitement lubrifiant oculaire et quinze yeux (44,1%) en ont besoin à une fréquence moins importante. La différence moyenne d'acuité visuelle était de 0,02 +/- 0,07 logMAR. La différence moyenne d'équivalent sphérique était de 0,34 +/- 0,16 dioptries. Quatorze yeux (41,2%) ont présenté une complication (haze ou retard de cicatrisation principalement), bénigne et résolutive rapidement. 80% des patients étaient très satisfaits et 100% des patients recommanderaient la PKT à un proche s'il en avait besoin.

Conclusion : La PKT est une méthode sûre et efficace dans la prise en charge des ECR lors d'une insuffisance du traitement par lubrifiants topiques, ces résultats sont confirmés à cinq ans.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François Rouland

Asseseurs : Monsieur le Professeur Pierre Labalette, Monsieur le Professeur Claude-Alain Maurage, Monsieur le Docteur Adrien Lossouarn