

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2014

N° 191

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

En OPHTALMOLOGIE

par

*Elodie Martin*  
née le 13 Décembre 1985  
à Issy les Moulineaux

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2014

---

**Apport du laser femtoseconde dans la réalisation des kératoplasties  
lamellaires antérieures profondes et endothéliales postérieures : résultats  
préliminaires comparatifs**

---

Président : Monsieur le Professeur Michel Weber

Directeur de thèse : Madame le Docteur Orignac

<b><u>Introduction</u></b> .....	p.4
A. <b><u>Avant propos</u></b> .....	p.5
I. Brefs rappels d'anatomie cornéenne	
II. Les 2 principales pathologies cornéennes pourvoyeuses de kératoplasties lamellaires	
1. Le kératocône	
2. La dystrophie endothéliale de Fuchs et la décompensation endothéliale secondaire du pseudophake	
III. Evolution des kératoplasties face à ces 2 pathologies	
1. Le kératocône : de la kératoplastie transfixiante à la kératoplastie lamellaire antérieure profonde pré-descemétique	
2. La dystrophie de Fuchs et la décompensation secondaire du pseudophake: de la kératoplastie transfixiante à la kératoplastie lamellaire postérieure	
IV. Le laser femtoseconde	
1. Principes de fonctionnement	
2. Ses applications en 2014	
B. <b><u>Notre étude</u></b> .....	p.27
I. But de étude	
II. Matériel et méthodes	
1. Généralités	
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	
3. Les différents lasers femtoseconde LDV de Ziemer® utilisés dans cette étude	
C. <b><u>Les kératoplasties lamellaires antérieures profondes KLAP</u></b> .....	p.33
I. Nos deux populations initiales	
II. La technique chirurgicale de référence : KLAPm	

III. La technique assistée au laser femtoseconde : KLAPfs

IV. Résultats préliminaires comparatifs

1. Le déroulement opératoire
2. Le post-opératoire immédiat
3. Le suivi post-opératoire
4. Synthèse et commentaires sur ces résultats comparatifs préliminaires

**D. Les kératoplasties lamellaires postérieures endothéliales .....p.48**

I. Nos deux populations initiales

II. La technique chirurgicale de référence : KLEex

III. La technique assistée au laser femtoseconde : KLEfs

IV. Résultats préliminaires comparatifs

1. Le déroulement opératoire
2. Le post-opératoire à court terme
3. Le suivi post-opératoire à plus long terme
4. Synthèse et commentaires sur ces résultats comparatifs préliminaires

**E. Discussion .....p.65**

**Conclusion .....p.76**

**Bibliographie .....p.77**

**Résumé .....p.84**

## **Introduction**

En 2014, deux pathologies bien distinctes sont responsables de 60 à 70% des greffes de cornée réalisées en France : le kératocône et la dystrophie endothéliale.

Le kératocône, pathologie du sujet jeune, entraîne une déformation du stroma cornéen avec préservation de l'endothélium. A l'inverse, la dystrophie endothéliale, qu'elle soit primitive ou secondaire, touche le sujet de plus de 50 ans et résulte d'une diminution prématurée du fonctionnement endothélial à stroma sain.

Ces deux pathologies aux origines constitutionnelles, aggravées par des facteurs acquis, sont responsables d'une entrave importante de l'acuité visuelle pouvant aboutir à la kératoplastie.

La kératoplastie transfixiante de pleine épaisseur, remplaçant dans le même temps chirurgical toutes les couches cornéennes, qu'elles soient saines ou pathologiques, a longtemps été la seule technique chirurgicale permettant une bonne réhabilitation visuelle.

Des avancées considérables ont été faites dans la réalisation des kératoplasties lamellaires permettant de conserver un maximum de tissu sain.

La kératoplastie lamellaire antérieure profonde est devenue la technique chirurgicale de référence dans la prise en charge de la forme évoluée du kératocône et la kératoplastie lamellaire postérieure endothéliale est aujourd'hui en passe de devenir la référence dans la chirurgie des dystrophies endothéliales.

Mais ces techniques chirurgicales sont complexes, pourvoyeuses de complications, et demandent précision, reproductibilité, courbe d'apprentissage et codifications.

En parallèle de l'essor des kératoplasties lamellaires, le laser femtoseconde a révolutionné, ces dernières années, le monde de la chirurgie réfractive par sa précision et sa reproductibilité, surpassant les découpes de volets aux microkératomes.

Les applications de ce laser se sont multipliées grâce aux améliorations rapides de la technologie, et se sont étendues à tous les types d'incisions et de découpes du tissu oculaire transparent.

Le but de cette étude est d'évaluer l'apport du laser femtoseconde dans la réalisation des kératoplasties lamellaires antérieures profondes et postérieures endothéliales, en termes de sécurité, réalisation pratique chirurgicale et résultats fonctionnels, en comparaison avec la technique chirurgicale actuelle de référence.

## A. AVANT PROPOS

### I. Brefs rappels d'anatomie cornéenne

La cornée mesure en moyenne 550 $\mu$  d'épaisseur au centre et représente à elle seule les 2/3 du pouvoir réfractif de l'œil, soit en moyenne 43 dioptries (D). En contact des larmes et du milieu extérieur, elle assure à la fois protection du milieu intérieur, résistance, transparence et transmission de la lumière incidente.

Les principales pathologies cornéennes pourvoyeuses de kératoplasties touchent initialement son stroma ou son endothélium.

#### a. Le stroma

Il est le premier atteint dans la pathologie kératoconique.

Le stroma représente 90% de l'épaisseur cornéenne et se compose de fibrilles de collagènes parallèles dans lesquelles s'intercalent les kératocytes baignés au sein de substance fondamentale composée d'eau et de mucopolysaccharides. Il assure biomécanique (résistance et élasticité), transparence de la face antérieure du globe oculaire et pouvoir réfractif par sa forme convexe et sa courbure prolate.

L'organisation spatiale des fibrilles de collagène, leur disposition parallèle, la distance inter-fibrilles, et l'uniformité de leur diamètre permet la transmission de la lumière au milieu intraoculaire en minimisant le phénomène de diffusion et assure donc la transparence de la matière (Théorie de Maurice)[1].

#### b. L'endothélium

Son rôle et son architecture sont les premiers altérés dans les dystrophies endothéliales.

L'endothélium est la couche cellulaire la plus postérieure de la cornée au contact de l'humeur aqueuse. Il est séparé du stroma par la membrane de Descemet, acellulaire, très résistante et élastique. Son rôle est primordial dans la transparence cornéenne.

- **Histologie** : L'endothélium cornéen se compose d'une monocouche de cellules endothéliales hexagonales de répartition régulière de 4 à 6  $\mu$ . Chez le sujet jeune, la densité de ces cellules est d'environ 3500/mm<sup>2</sup>.

Les cellules endothéliales n'ont ni pouvoir de mitose ni de multiplication et elles ne possèdent pas de cellules souches capables de renouvellement après la naissance. L'apoptose physiologique, estimée à 0,5%/an [2] permet en théorie une longévité cornéenne de 200 ans, et n'a donc pas de répercussion sur la fonctionnalité de l'endothélium cornéen. Cette apoptose « normale » des cellules endothéliales tout au long de la vie est compensée par l'extension de taille des cellules adjacentes.



*Coupe histologique de l'endothélium cornéen*

- **Physiologie** : Les cellules endothéliales forment une barrière à la fois physique passive (par la présence de jonctions serrées entre chaque cellule endothéliale) mais également active contre l'hydratation du stroma par l'humeur aqueuse : la déturgescence cornéenne. Celle-ci est assurée par la présence de pompes Na/K ATPase à la surface des cellules endothéliales responsables d'un gradient osmotique générant un flux d'eau du stroma vers la chambre antérieure.
- **La microscopie spéculaire** : Méthode d'analyse de l'endothélium la plus utilisée en pratique courante. Introduite dans les années 1970 par Browns et Lasing [3], l'image des cellules endothéliales est obtenue grâce à une illumination tangentielle de la surface cornéenne à fort grossissement, permettant de dévoiler le maillage des cellules endothéliales et de réaliser leur décompte.

Il s'agit d'un procédé non contact, sans risque, reproductible, mais qui ne réalise la mesure que sur une surface très limitée de l'endothélium.



*Examen spéculaire normal*

## **II. Les principales pathologies cornéennes nécessitant le recours aux kératoplasties**

### **1. Le kératocône**

#### **a. Définition**

Étymologiquement, le kératocône vient du grec *kerato* qui signifie cornée et *konos*, cône.

Il s'agit d'une pathologie cornéenne progressive non inflammatoire associant un amincissement et une ectasie du stroma cornéen responsable de l'apparition d'une myopie et d'un astigmatisme irrégulier évolutif.

Sa première description clinique propre a été réalisée en 1850 par Nottingham.

#### **b. Epidémiologie**

Longtemps considéré comme une maladie rare, le kératocône se révèle aujourd'hui par la généralisation des examens vidéo-topographiques dans la population désireuse d'une chirurgie réfractive, mettant en exergue des kératocônes frustres ou mineurs non détectés jusqu'alors.

Le kératocône a aujourd'hui une prévalence estimée à 54,5 pour 100000 (soit environ 1/2000) et une incidence de 2 à 5 pour 2000 [4,5]. L'étude CLEK portant sur 1579 patients atteints de kératocône retrouve un âge moyen de découverte de la pathologie de 27,3 ans. Elle confirme également son évolution classiquement connue qui débute le plus souvent à la puberté, progresse dans les deuxième et troisième décades puis ralentit après 40 ans [6].

La pathologie touche autant les hommes que les femmes et se présente le plus souvent de manière bilatérale asymétrique [7].

Pathologie généralement isolée et sporadique, le kératocône s'associe volontiers à un terrain atopique pour environ 35% des kératocônes [8]. Le principal facteur de risque retrouvé à ce jour est la constatation de frottements oculaires fréquents et répétés dans cette population ; en effet 45,8% des patients porteurs de kératocônes rapportent des frottements oculaires « vigoureux » dans l'étude CLEK [7].

Des associations sont également retrouvées avec les pathologies générales telles que le syndrome de Down, l'amaurose congénitale de Leber et les maladies du tissu conjonctif (prolapsus de la valve mitrale, hyper laxité ligamentaire, syndromes d'Ehlers Danlos, et de Marfan).

Par ailleurs, l'origine génétique de cette maladie a longtemps été considérée comme ne concernant qu'environ 10% des patients mais l'analyse topographique systématique des apparentés révèle des formes frustes de kératocônes infra-cliniques laissant supposer une proportion beaucoup plus importante de kératocône d'origine génétique, aux alentours de 40%, avec le plus souvent une transmission autosomique dominante à pénétrance variable [9–12]. Wang et al. estiment même que le risque relatif d'être atteint d'un kératocône est 15 à 67 fois supérieur chez un apparenté de premier degré par rapport à la population générale [13].

### c. Histologie/physiopathologie

La pathogénie du kératocône reste à l'heure actuelle mal élucidée.

Toutes les couches cellulaires peuvent être touchées avec classiquement la triade histologique :

- Amincissement stromal par diminution et désorganisation des lamelles de collagène, dégénérescence fibroblastique et perte de parallélisme des lamelles de collagène dans le stroma moyen et profond
- Ruptures, épaisissements et plicatures de la membrane de Bowman
- Atteintes épithéliales : dégénérescence des cellules basales et dépôts de ferritine au sein de la membrane basale épithéliale

La déformation majeure du stroma cornéen s'oppose au long respect de la membrane de Descemet et de l'endothélium qui ne sont touchés que très tardivement dans la pathologie, associant plis et ruptures de la membrane de Descemet à l'apparition d'un pléomorphisme endothélial.

Deux théories s'opposent encore aujourd'hui sur l'origine du kératocône : la théorie biomécanique qui repose sur l'hypothèse d'anomalies fondamentales dans l'organisation des fibrilles de collagène, induisant un désordre biomécanique conduisant à l'ectasie ; et la théorie biologique qui suppose une origine enzymatique et/ou protéique sous-jacente au désordre biomécanique du kératocône.

#### d. Présentation clinique et paraclinique

Le kératocône peut être symptomatique, allant de la simple gêne visuelle à la baisse d'acuité visuelle marquée sur myopie et astigmatisme irrégulier ne remontant pas malgré la correction optique.

L'examen biomicroscopique peut alors retrouver à des degrés variables selon la sévérité :

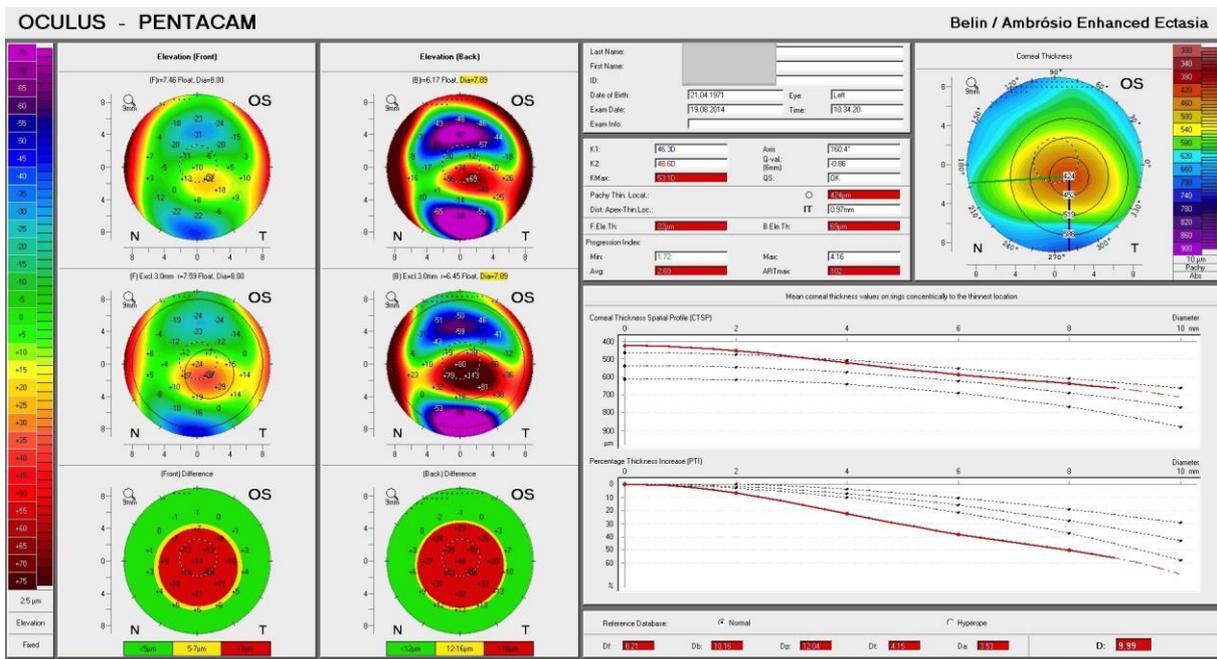
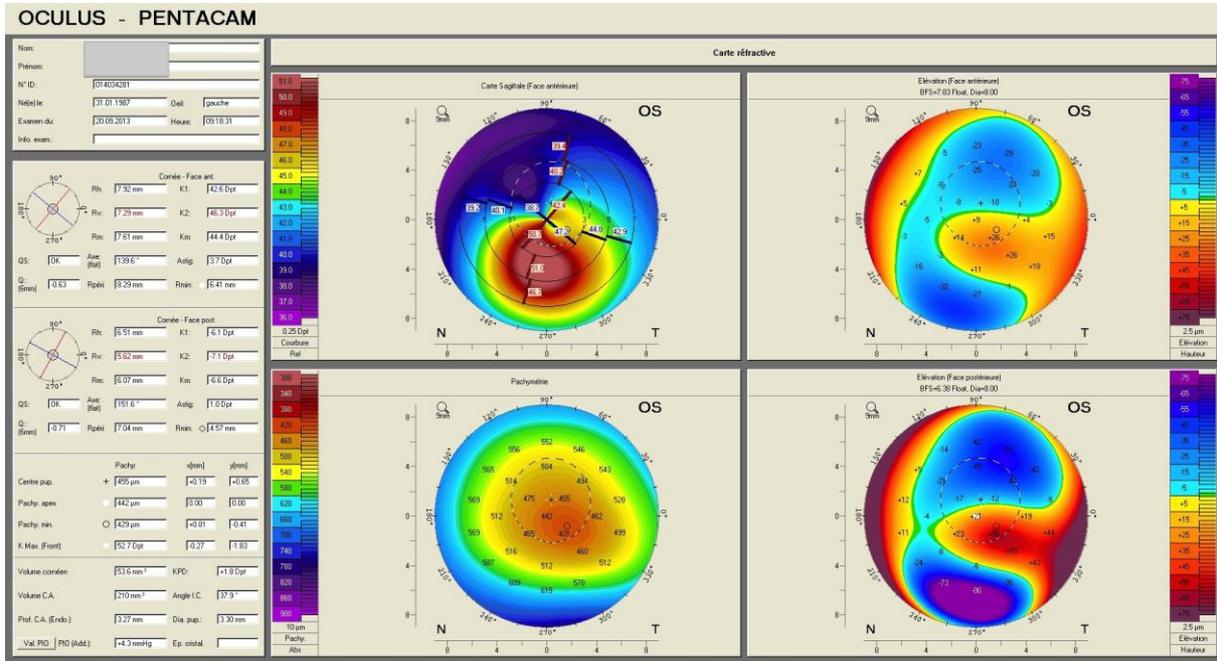
- Stries de Vogt
- Visibilité plus marquée des nerfs cornéens
- Nodules épithéliaux ou anneau épithélial de Fleischer
- Ruptures de la couche de Bowman
- Taies cicatricielles pré-descémétiques profondes
- Amincissement cornéen et protrusion visibles en fente fine
- Signes de Munson ou de Rizzuti : signes indirects de l'ectasie cornéenne marquée
- Kératocône aigu : stade très avancé responsable d'une rupture de la membrane de Descemet

Le kératocône peut également être totalement asymptomatique, découvert fortuitement, le plus souvent lors de la réalisation d'un examen vidéo-topographique pré-opératoire de chirurgie réfractive.

Le diagnostic repose alors sur des critères vidéo-topographiques :

- Critères de Rabinowitz, développés dans les années 1990 permettant de détecter 98% des kératocônes frustrés sur une topographie spéculaire antérieure [14]:
  - Kératométrie centrale > 47,2D
  - Différence entre la kératométrie supérieure/inférieure de 1,5D
  - Perte de l'énantiomorphisme (symétrie en miroir œil droit/œil gauche) : différence de plus d'1D entre les 2 yeux
  - Puis s'y ajoute la valeur SRAX correspondant à l'angulation faite par les 2 héli-méridiens les plus bombés > 20°

- Mais également le décentrement du point le plus fin, l'analyse du bombement postérieur de la cornée et la courbe de progression pachymétrique retrouvés sur les topographies cornéennes d'élévation.



Cartes topographiques par Pentacam HR d'Oculus® de 2 cornées kératoconiques permettant l'analyse des critères vidéo-topographiques.

#### e. Indications de greffe de cornée

Le kératocône représente la deuxième cause de kératoplastie en France, mais seulement 12 à 20% des patients nécessiteront cette chirurgie au cours de leur évolution. Ce pourcentage tend à diminuer grâce à sa détection plus précoce et aux nouvelles techniques visant à ralentir son évolution (crosslinking du collagène) [5,6,15].

La greffe de cornée reste l'option chirurgicale de dernier recours face au kératocône évolué aujourd'hui. En effet, la cornée du patient sera privilégiée tant qu'elle pourra assurer transparence et vision, quels que soient les moyens surajoutés.

La greffe de cornée ne s'envisage qu'en cas de mauvaise acuité visuelle associée à des opacités cornéennes dans l'axe visuel ou d'acuité visuelle insuffisante après échec des lentilles rigides et/ou contre-indication aux anneaux intra-cornéens.

La classification de Krumeich permet d'évaluer la sévérité du kératocône. La kératoplastie est envisagée uniquement pour des kératocônes stade 3 ou 4 avec acuité visuelle entravée malgré des moyens optiques adaptés.

Classification de Krumeich :

Stade 1	<ul style="list-style-type: none"><li>- Apex cornéen excentré</li><li>- Myopie et astigmatisme &lt;5 D</li><li>- K central moyen &lt;48 D</li></ul>
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"><li>- Myopie et astigmatisme entre 5 et 8 D</li><li>- K central moyen &lt;53 D</li><li>- Absence d'opacité</li><li>- Epaisseur cornéenne minimum &gt;400 microns</li></ul>
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"><li>- Myopie et astigmatisme entre 8 et 10 D</li><li>- K central moyen &gt;53 D</li><li>- Absence d'opacité</li><li>- Epaisseur cornéenne minimum entre 300 et 400 microns</li></ul>
Stade 4	<ul style="list-style-type: none"><li>- Indices réfractifs non mesurables</li><li>- K central moyen &gt;55 D</li><li>- Présence d'opacité cornéenne centrale</li><li>- Epaisseur cornéenne minimum entre &lt; 200 microns</li></ul>

## **2. La dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs (FECD) primitive et la décompensation endothéliale du pseudophake**

### **a. Définition**

La dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs ou FECD est la forme la plus fréquente de dystrophie cornéenne postérieure, caractérisée par la triade : excroissance de la membrane de Descemet en « goutte », œdème cornéen et baisse progressive d'acuité visuelle.

Elle fut décrite pour la première fois en 1902 par Ernst Fuchs. On peut lui distinguer 2 entités : la *cornea guttata* présentant uniquement une membrane de Descemet en « goutte » sans décompensation ultérieure et la dystrophie endothéliale de Fuchs évoluant vers l'œdème de cornée (sans que l'on sache aujourd'hui s'il s'agit de 2 entités physiopathologiquement distinctes ou d'un continuum au sein d'une même pathologie).

Dans le spectre de la FECD, la décompensation endothéliale du pseudophake représente une grande proportion de patients dont les symptômes et l'examen clinique sont superposables mais qui n'apparaissent qu'en post-opératoire d'une chirurgie de cataracte, événement déclencheur de la décompensation cornéenne.

### **b. Epidémiologie**

La prévalence exacte de la FECD est inconnue, sa répartition est ubiquitaire mais on lui rapporte une très grande variabilité géographique.

La prévalence de la *cornea guttata* « simplex » est élevée ; Lorenzetti et al. retrouvent chez plus de 2000 patients une prévalence de gouttes de 31,5% entre 10 et 39 ans, et de 70,4% au delà de 40 ans. Mais les gouttes confluentes ne représenteraient respectivement que 0,18% puis 3,9% [16].

La FECD serait plus fréquente chez la femme (sexe ratio 3-4 : 1), avec des formes plus marquées.

L'étiologie précise de la FECD est inconnue mais l'association d'un trouble héréditaire et de facteurs environnementaux est fortement suspectée. Certains gènes ont été retrouvés et l'étude des apparentés permet de supposer une transmission autosomique dominante à forte pénétrance et expressivité variable [17]. Dans 10%

des cas le locus 1p34.3-p32 a été identifié avec mutation du gène COL8A2 codant pour la chaîne alpha2 du collagène de type VIII [18–20].

### c. Histologie/Physiopathologie

La FECD est une pathologie d'origine endothélio-descémétique.

La membrane de Descemet pathologique produit un matériel anormal aboutissant à une augmentation d'épaisseur descémétique et à une organisation multi-lamellaire. Ce matériel anormal est responsable de l'apparition d'excroissances postérieures aboutissant à la formation de gouttes.

L'endothélium présente, quant à lui, une densité endothéliale diminuée avec apparition d'un polymorphisme cellulaire, des noyaux irrégulièrement espacés, et une épaisseur diminuée principalement en regard des gouttes. La cellule endothéliale subit un dysfonctionnement de sa pompe endothéliale avec diminution de la densité des sites NA/K ATPase [21,22].

En conséquence, le stroma est progressivement le siège d'un œdème avec espacement irrégulier entre les lamelles de collagènes. La membrane de Bowman et l'épithélium sont touchés plus tardivement (zones de ruptures et de fibrose de la Bowman ; œdème, bulles puis ulcères épithéliaux) [23].

### d. Présentation clinique

La FECD reste asymptomatique pendant de nombreuses années. Ses signes cliniques apparaissent généralement vers 50-60 ans, à type de brouillard visuel variable prédominant le matin puis devenant permanent au cours de la journée.

La présentation est systématiquement bilatérale, le plus souvent asymétrique.

L'évolution clinique s'étend classiquement sur 10 à 20 ans, passant par 3 stades fonctionnels : asymptomatique, flou visuel puis baisse d'acuité visuelle pouvant aboutir à la cécité.

Une chirurgie intraoculaire peut être l'élément principal déclenchant l'apparition des signes fonctionnels. Une phakoémulsification est classiquement responsable d'une perte endothéliale pouvant aller de 3 à 10% dans des conditions habituelles et peut faire basculer dans la pathologie un patient prédisposé asymptomatique, en post-opératoire.

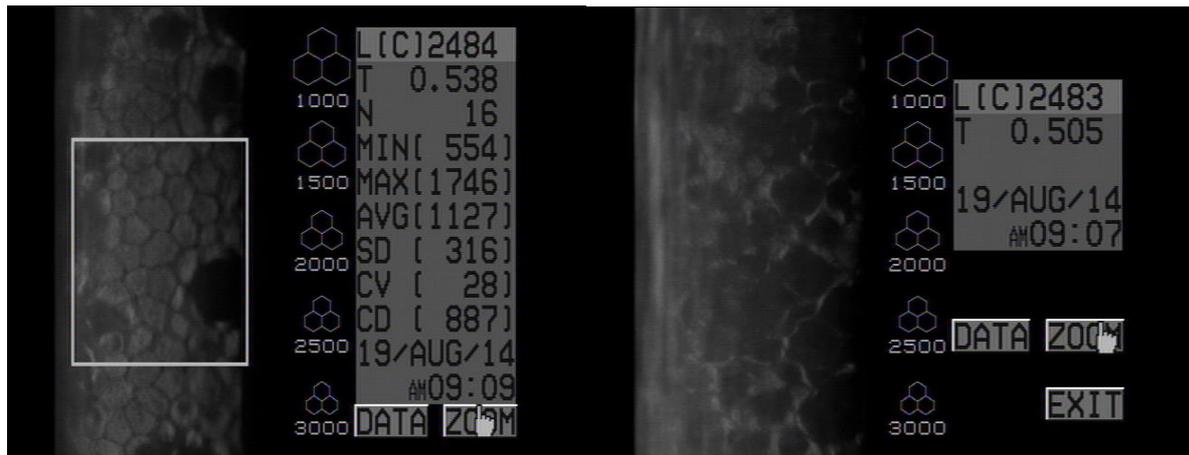
Wilson a décrit 3 stades cliniques de la FECD [24]:

- **Stade 1** asymptomatique : entre la troisième et quatrième décade, l'examen biomicroscopique révèle des dépôts pigmentaires rétro-descémétiques associés à un aspect de vésicules en gouttes de la face postérieure de la cornée : aspect de *cornea guttata*. Une partie seulement des patients évoluera vers une densification de la membrane de Descemet et une confluence des gouttes.
  
- **Stade 2** : la pathologie devient symptomatique avec flou visuel fluctuant, photophobie, perception de halos initialement le matin au réveil (suite à l'hypoxie relative nocturne) puis persistant de plus en plus longtemps dans la journée au cours de l'évolution.  
Cliniquement un œdème cornéen stromal localisé juste en avant de la membrane de Descemet et juste en arrière de la couche de Bowman est alors constaté. L'œdème stromal postérieur, l'épaississement et opacification descémétique et la confluence des gouttes donnent à la cornée postérieure son aspect classique en « argent battu ». Progressivement l'œdème s'étend et intéresse toute la cornée en épaisseur et en étendue. La kératopathie bulleuse s'installe avec œdème cornéen diffus touchant peu à peu l'épithélium puis aboutissant à de larges bulles sous-épithéliales responsables d'érosions cornéennes douloureuses récidivantes.
  
- **Stade 3** : Evolution vers une fibrose sous épithéliale responsable d'une baisse majeure de l'acuité visuelle mais qui permet une diminution de l'œdème épithélial et des douleurs.

#### e. Examens paracliniques

La pachymétrie cornéenne est l'examen le plus reproductible permettant de suivre l'évolution de l'œdème cornéen et donc la fonctionnalité de la déturgescence cornéenne.

La microscopie spéculaire visualise, quant à elle, directement les gouttes et les cellules endothéliales : les gouttes apparaissent sous formes de zones noires optiquement vides avec centre plus clair alors que les cellules endothéliales sont visualisées entre les gouttes et montrent pléomorphisme (perte de leur forme hexagonale), polymégathisme (anisocytose) et diminution de la densité endothéliale [25,26]. Elle permet également des classifications de stades de sévérité [27].



*Examen endothélial spéculaire. A droite : cornea guttata peu sévère avec diminution de la densité endothéliale et apparition de quelques gouttes / A gauche : dystrophie endothéliale plus sévère, gouttes nombreuses et pléomorphisme endothélial.*

#### f. Indications de greffe de cornée

Les pathologies endothéliales représentent la première cause de kératoplastie avec 40 à 60% des indications de greffes. En France en 2000-2001, la dystrophie du pseudophaque ou de l'aphaque représentait 27,7% des greffes, la FECD représentait 9% des greffes et les décompensations endothéliales de précédents greffons 14,1% [28].

Si la pachymétrie permet d'apprécier l'importance de l'œdème cornéen, il n'y a que l'évaluation de la symptomatologie fonctionnelle et de l'acuité visuelle qui permettra de juger la nécessité d'une kératoplastie dans les dystrophies endothéliales.

### **III. Evolutions des kératoplasties face à ces 2 pathologies**

Pendant de nombreuses années, seules 2 techniques chirurgicales de kératoplasties ont cohabité :

- La kératoplastie lamellaire antérieure, qui a pour avantage d'être une procédure réalisée à globe fermé avec préservation de l'endothélium mais qui est pourvoyeuse d'une interface intra-stromale limitant la récupération visuelle.
- La kératoplastie transfixiante de pleine épaisseur permettant une meilleure réhabilitation visuelle mais présentant plus de risques per et post-opératoires [29–31].

Ces dernières années, les techniques chirurgicales des kératoplasties n'ont cessé d'évoluer vers la réalisation de greffes lamellaires, afin de tendre vers 2 buts principaux :

- Travailler à globe fermé ou réduire la taille des incisions pour limiter les risques per-opératoires (notamment d'hémorragies expulsives au pronostic effroyable) mais également les complications post-opératoires (endophtalmie, seidel).
- Conserver un maximum de tissu sain afin de réduire les risques de rejet.

#### **1. Le kératocône : de la kératoplastie transfixiante (KT) à la kératoplastie lamellaire antérieure profonde pré-descemétique (KLAP)**

La KLAP est née de cette problématique : travailler à globe fermé, préserver l'endothélium sain, et limiter le syndrome d'interface en recherchant l'interface la plus lisse existante : le plan pré-descemétique.

La recherche de cette interface a été abordée de différentes façons : par « peeling-off » manuel, par aéro-délinéation [32], par hydro-délinéation [33], puis par visco-dissection par Melles dans les années 2000 [34].

Mais c'est en 2000 que Anwar et Teichmann décrivent pour la première fois la technique de la Big-bubble basée sur le clivage à l'air du plan endothélio-stromal après trépanation partielle cornéenne [35,36]. Cette technique chirurgicale sera

développée plus en détail dans la suite du travail comme chirurgie de référence pratiquée au CHU de Nantes (Paragraphe C.II.).

La KLAP s'est imposée au début du XXI<sup>ème</sup> siècle comme la chirurgie de référence pour les kératoplasties à endothélium sain dont le kératocône est la première cause. En effet, les résultats en terme d'acuité visuelle et d'astigmatisme post-opératoires sont comparables aux résultats obtenus en KT mais le respect de l'endothélium apporte, en plus, de multiples avantages [37] :

- Réalisation d'une chirurgie à globe fermé
- Préservation de l'endothélium : préservation du capital endothélial du patient avec moindre déperdition cellulaire que sur un greffon conservé en organoculture [37,38] et également sécurité immunologique avec absence de risque de rejet endothélial, première origine de rejet dans les KT [39]
- Meilleure résistance biomécanique du globe diminuant le risque de déjantage de greffon et permettant le retrait plus précoce des fils de suture en moyenne à 12 mois contre 18 mois pour les KT [37]
- Moindre proportion d'hypertonie grâce à l'utilisation moins prolongée de collyres cortisonés [37,38]

La KLAP présente cependant ses complications propres :

- Perforation endothélio-descémétique per-opératoire dans 9 à 39% des cas [40]
- Double chambre antérieure post-opératoire
- Opacités de l'interface

## **2. La dystrophie de Fuchs et décompensation secondaire du pseudophake : de la kératoplastie transfixiante à la kératoplastie lamellaire postérieure endothéliale (KLE)**

La KT est restée très longtemps la seule chirurgie possible pour le traitement des dystrophies postérieures endothéliales. Le développement des greffes lamellaires postérieures a présenté plus de difficultés et sa réalisation n'est pas encore bien codifiée aujourd'hui.

Initialement réalisées par abord antérieur, elles ne présentaient pas les avantages d'une chirurgie par micro-incision ; elles ont peu à peu été abordées par abord limbique avec le développement de la PLK (Posterior Lamellar Keratoplasty) développée par Melles et al. [34,41] en 1999 puis de la DLEK (Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty) développée par Terry et al. [42,43]. Une dissection lamellaire intra-stromale profonde était réalisée à la spatule depuis le limbe puis retirée aux ciseaux chez le receveur et un greffon cornéen postérieur était introduit en chambre antérieure par une incision cornéo-sclérale puis appliqué à la cornée receveuse par une bulle d'air.

Des améliorations ont peu à peu été apportées, notamment par l'amincissement progressif des greffons et l'amélioration des techniques d'injections permettant une diminution de la taille des incisions. Cependant, ces différentes techniques se trouvaient à nouveau confrontées à la limitation d'acuité visuelle secondaire à l'interface stromale réalisée par la double découpe manuelle de la cornée du donneur et du receveur.

Entre 2004 et 2006, s'est développée la DSAEK (Descemet Stripping and Automated Endothelial Keratoplasty) grâce aux travaux de Melles et Price [44,45] qui s'est imposée et qui est devenue la technique la plus pratiquée actuellement.

Cette technique consiste à réaliser chez le receveur un descémétorhexis, créant ainsi une première interface parfaitement lisse n'endommageant pas le stroma receveur. De plus, le greffon est désormais préparé à l'aide d'un microkératome automatisé sur chambre artificielle avec ablation d'une profondeur de stroma bien reproductible et réglée allant de 200 à 250 microns et permettant la création d'une deuxième interface plus lisse que la dissection lamellaire manuelle antérieure. Le greffon est plié et introduit grâce à un injecteur en chambre antérieure par une porte d'entrée de 3,2 à 4mm. Cette technique a pour avantage d'être beaucoup plus reproductible et de posséder des interfaces beaucoup plus lisses mais garde comme limites la persistance d'une interface visible et la création de greffons épais tournant aux alentours de 200 $\mu$ .

Deux principaux challenges restent à relever : obtenir des greffons plus fins et plus lisses afin d'espérer obtenir de meilleurs résultats visuels. Dans cette perspective, des microkératomes permettant des découpes plus profondes se

développent avec délocalisation de la découpe en banque de tissus ; ou bien des techniques alternatives, comme celle utilisée au CHU de Nantes, voient le jour : la découpe des greffons est réalisée grâce à une première dissection intra-stromale manuelle complétée par un amincissement et lissage par photoablation au laser Excimer (Paragraphe D.II.).

Les avantages de la KLE par rapport à la KT sont nombreux :

- Réalisation possible sous anesthésie loco-régionale chez des patients souvent âgés et fragilisés
- Micro-incision diminuant les risques de la chirurgie à globe ouvert
- Pas de risque de déjantement de greffon ni de fragilité biomécanique du globe
- Pas de gestion post-opératoire des sutures
- Pas de risque astigmatogène
- Pas de section des nerfs cornéens donc limitation des troubles trophiques secondaires.

Les complications propres à cette chirurgie existent :

- Décollement ou déplacement du greffon pouvant nécessiter une ou plusieurs réinjections d'air en chambre antérieure. Ce taux est très variable d'une série à l'autre allant de 4% pour Terry [46] à 50%, selon l'expérience du chirurgien.
- Perte cellulaire endothéliale per-opératoire secondaire à la manipulation du greffon, son pliage et son application en chambre antérieure. Cette perte endothéliale varie selon les séries, la technique et également l'expérience du chirurgien.
- Rejet de greffe endothélial possible mais moins fréquent que dans les KT. Les séries retrouvent des taux faibles de rejet endothélial aux alentours de 7% contre 28% en KT [47]. Ce faible taux de rejet peut s'expliquer par plusieurs facteurs : le greffon n'a aucun contact avec les cellules présentatrices d'antigènes de la surface oculaire ni aucun contact avec d'éventuels vaisseaux stromaux et la diminution voire l'absence de suture diminue le risque de rejet sur fil.
- Acuité visuelle toujours limitée par la persistance d'une interface stromale.
- Hypermétropisation variable selon l'épaisseur et la découpe du greffon.

L'avenir tend au développement de techniques de greffes postérieures fines, lisses et reproductibles allant jusqu'à rechercher aujourd'hui la greffe endothélio-descémétique pure ou DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) qui fait disparaître le problème de l'interface mais qui se heurte aux difficultés de préparation du greffon pour préserver un capital de cellules endothéliales suffisant permettant le rétablissement d'une transparence cornéenne sur le long terme.

#### **IV. Le laser femtoseconde**

##### **1. Principes de fonctionnement**

En développement depuis les années 70, la technologie du laser femtoseconde a connu un véritable essor ces dernières années grâce à ses applications en chirurgie cornéenne et notamment réfractive.

Ce laser est devenu l'outil de découpe cornéenne le plus fiable, permettant des incisions ultra-précises et reproductibles de la matière tissulaire transparente, dont la cornée est la parfaite représentante.

##### **a. Le rayonnement laser**

Le laser est une source de lumière qui émet une seule longueur d'onde dans une seule direction, permettant d'obtenir une tache lumineuse de petite taille et de grande intensité.

Les 4 paramètres principaux d'un laser sont :

- Sa longueur d'onde ou « couleur » : un laser n'émet qu'une seule longueur d'onde dans le visible ou dans l'invisible, allant de 193nm pour le laser excimer dans l'ultraviolet à 1060nm pour le laser femtoseconde dans l'infrarouge
- Sa puissance ou intensité en Watt
- Sa durée d'émission en unités secondes
- La surface de son spot laser en cm<sup>2</sup>

Ces 4 paramètres lasers, couplés entre eux, vont définir :

- L'irradiance (densité de puissance) du laser :  
Irradiance = Puissance / Surface en Watt/cm<sup>2</sup>
- Le temps d'interaction avec la matière

Ces derniers indices permettent, quant à eux, de caractériser les différentes actions du laser sur la matière :

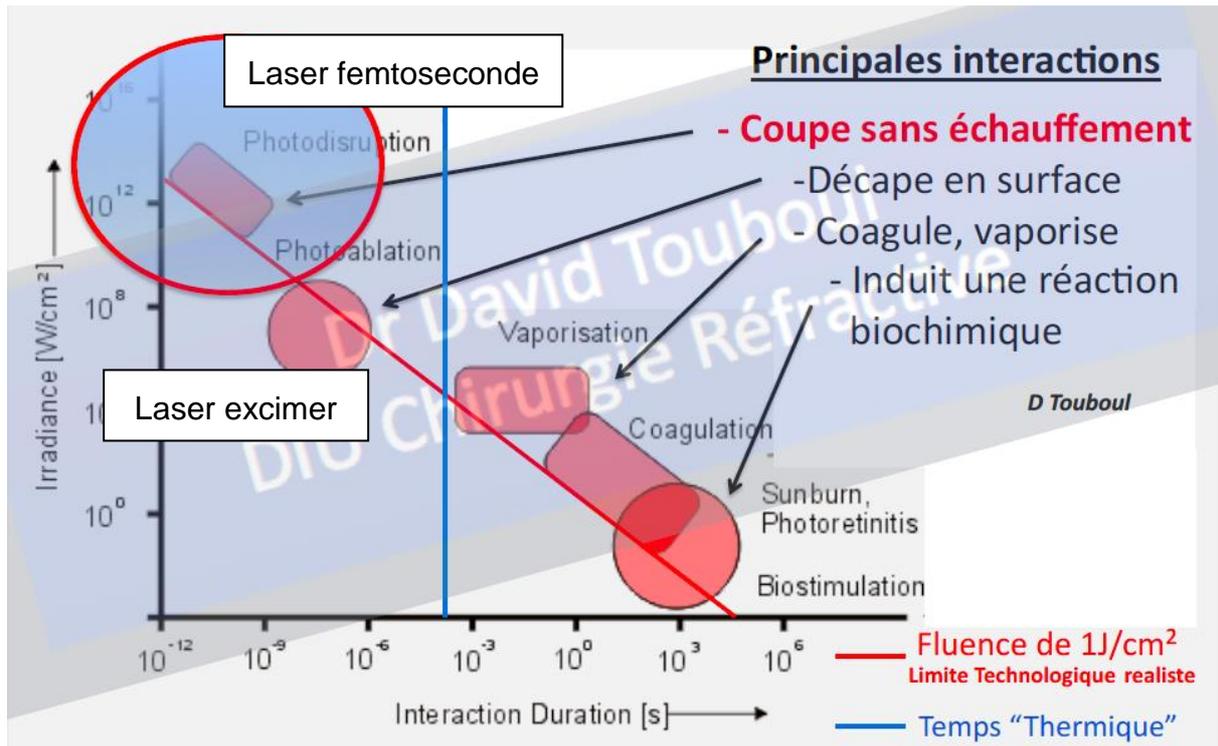


Schéma du Dr D.Touboul illustrant les effets des différents lasers sur la matière selon leur irradiance et leur temps d'interaction sur la matière.

#### b. Le principe de la photodisruption laser

Le laser femtoseconde émet une longueur d'onde dans l'infrarouge entre 1030 et 1060nm. Il possède une puissance très élevée sur une surface très limitée lui conférant une irradiance supérieure à 10<sup>12</sup>W/cm<sup>2</sup> avec un temps d'interaction avec la matière extrêmement court, proche de la femtoseconde 10<sup>-15</sup>.

Ces caractéristiques sont responsables d'un effet de type photodisruptif sur la matière rencontrée.

La photodisruption est un mécanisme physique résultant de la ionisation de la matière par formation de plasma sous l'effet d'un flux photonique. L'interaction laser avec la matière est responsable d'un changement d'état du tissu qui, excité par le rayonnement laser, est à l'origine de la formation de plasma ionisé et de la création d'une onde de choc.

Ce plasma ionisé possède un caractère expansif très rapide, à l'origine de la création d'une bulle de cavitation à l'intérieur même de la matière.

Cet effet de cavitation au sein de la cornée va permettre une délamination quasi-immédiate entre les lamelles de collagène, créant une zone de dissection localisée. La diffusion du plasma ionisé est suivie d'un collapsus de la cavité sur elle-même, laissant place à une zone de délamination de la matière tissulaire [48,49].

Ce mécanisme de photodisruption laser est considéré comme athermique au niveau du tissu rencontré.

Ainsi les défauts intra-tissulaires induits de quelques micromètres de diamètre sont la base élémentaire des motifs de découpe chirurgicale obtenus par les lasers femtoseconde.

Ce mécanisme photodisruptif permet une précision jusque là inégalée grâce :

- A sa longueur d'onde proche de l'infrarouge qui ne subit que très peu les phénomènes d'absorption et de diffusion optique dans les milieux transparents. Par contre son effet reste limité dans les tissus plus diffusants (cornée opaque, sclère)
- Sa forte irradiance au point de focalisation sans interaction avec les tissus adjacents, responsable d'une délamination ultra-précise.

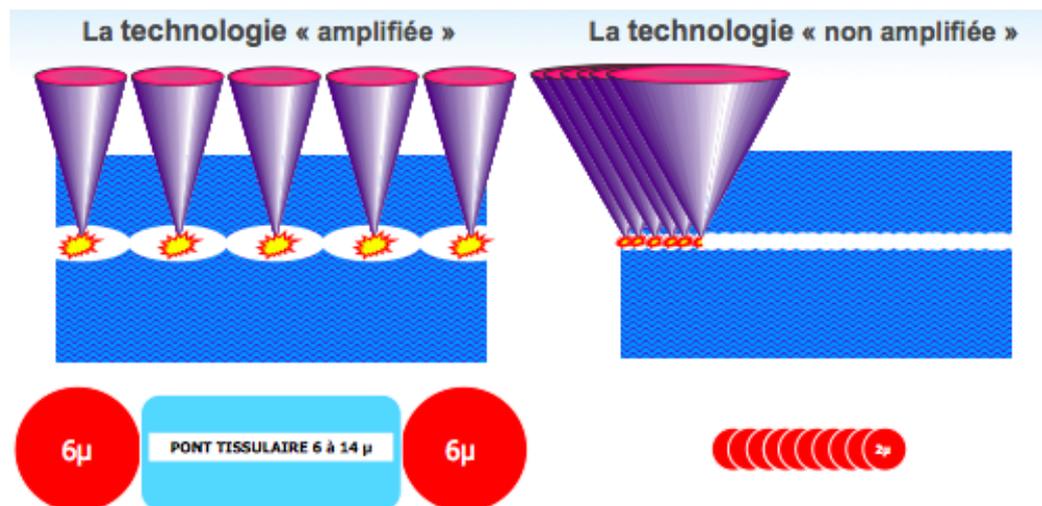
### c. Le laser femtoseconde en pratique

Les lasers utilisés aujourd'hui fonctionnent donc tous sur le même principe : la délivrance de tirs à des cadences ultra-rapides de l'ordre du kHz au MHz, créant de multiples zones de cavitations de quelques micromètres de diamètre plus ou moins proches les unes des autres, qui par apposition, forment une interface.

Cette interface est ensuite ouverte mécaniquement par le chirurgien par clivage des micro-ponts tissulaires résiduels.

Plusieurs types de lasers femtoseconde se sont développés aujourd'hui et se différencient entre eux par les caractéristiques suivantes :

- **La source** : Elle est soit amplifiée soit non amplifiée. Un laser femtoseconde non amplifié délivre son énergie de l'ordre de la nanoJoules sans passer dans un système d'amplification, nécessitant un nombre de tirs et une cadence de délivrance de ces tirs très élevée de l'ordre du MHz. Les lasers amplifiés, quant à eux, démultiplient leur énergie qui atteint alors les microJoules ; ceci permet une diminution du nombre et de la cadence des tirs de l'ordre du kHz. Pour le même schéma de découpe, les lasers non amplifiés créent leur interface par environ 500 millions de micro-bulles de cavitation alors que les lasers amplifiés ne réalisent que 2,5 millions de petites bulles.



- **Le système de délivrance des tirs** : Plus les spots sont petits, plus la découpe est précise et la surface stromale régulière mais plus le nombre de spots est nombreux plus l'énergie délivrée est importante et le temps de traitement long. Par conséquent, les lasers non amplifiés permettent une focalisation et une découpe plus précise au prix d'une énergie plus grande. A l'inverse, la réduction du nombre de spots des lasers amplifiés se fait par élargissement de l'ouverture numérique des optiques de focalisation à la sortie du laser, ce qui diminue l'énergie délivrée au prix d'une découpe moins précise.

- **Le système de couplage œil-machine :** Les couplages par succion sont aujourd'hui les plus répandus avec une interface œil-machine qui peut se faire par aplanation ou courbe.  
L'aplanation a pour avantage de donner une géométrie de découpe plus reproductible, quels que soient les paramètres kératométriques du patient, mais est responsable d'un stress cornéen plus important et de plis postérieurs.  
Le couplage courbe donne des découpes légèrement moins reproductibles mais épouse mieux la courbure cornéenne et diminue le stress cornéen.
- **Le système de visualisation :** En cours de procédure certains lasers permettent une visualisation de la découpe. Cette visualisation peut être absente, avec une image figée de la cornée pré-opératoire, directe en temps réel, virtuelle, ou assistée par OCT ou camera Scheimpflug.

## **2. Les applications du laser femtoseconde en 2014**

### a. Femto-LASIK (Laser in situ Keratomileusis)

C'est dans ce domaine que le laser femtoseconde a connu ses plus grands progrès et c'est la chirurgie réfractive qui a permis sa plus large diffusion.

En effet ses avantages de découpe par rapport au microkératome mécanique sont nombreux et reconnus :

- Qualité du centrage
- Découpe paramétrée et fiable
- Obliquité des bords de la berge modulable
- Précision de découpe plus importante de l'ordre de 10 à 20 microns (contre 30 à 60 microns avec le microkératome), indépendante de la pachymétrie et de la kératométrie du patient [50,51]
- Aberrations optiques induites plus faibles [52]
- Sécurité de la procédure avec arrêt possible en cours de découpe en cas d'aléas opératoire

Sa précision de découpe, sa reproductibilité et sa sécurité d'utilisation en ont fait, en quelques années seulement, un outil de découpe des volets cornéens de LASIK remplaçant et surpassant les découpes au microkératome.

#### b. Les autres applications du laser femtoseconde en 2014

Toutes les incisions cornéennes sont désormais réalisables, que celles-ci soient de surface (épithélio-stromales antérieures), intra-stromales pures, ou perforantes.

Son utilisation s'est donc développée pour la découpe :

- Des tunnels pour anneaux intra-cornéens
- Des incisions arciformes correctrices d'astigmatisme
- Des portes d'entrées de chirurgies de la cataracte

Son utilisation ne se limite plus désormais à la cornée. En effet, le laser pouvant se focaliser également dans le milieu intraoculaire tant que la transparence des milieux le permet, il a subi depuis quelques années des innovations technologiques lui permettant désormais de réaliser plusieurs temps intraoculaires de la chirurgie de cataracte :

- Capsulorhéxis antérieur
- Fragmentation du noyau cristallinien

Tout ceci dans le but de sécuriser les étapes délicates de la chirurgie de cataracte potentiellement pourvoyeuses de complications.

#### c. Laser femtoseconde et kératoplasties transfixiantes

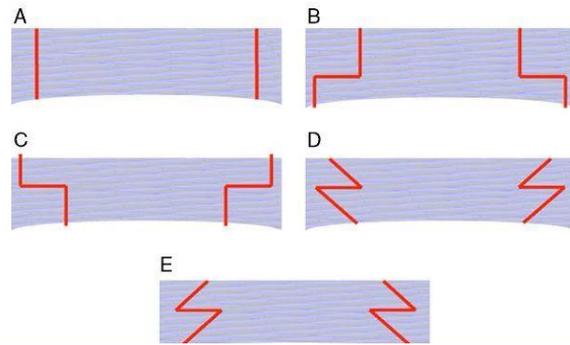
Le laser femtoseconde a également été utilisé pour réaliser les trépanations des kératoplasties transfixiantes.

La réalisation « standard » d'une trépanation circulaire à bords droits au laser femtoseconde n'apportant pas, à première vue, d'avantages par rapport à la trépanation classique manuelle par trépan, d'autres profils de trépanations ont été testés :

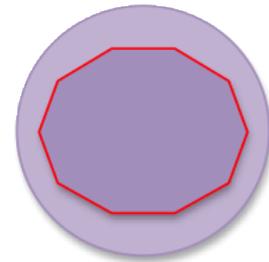
- Découpes non linéaires « encastrables » dans l'épaisseur du stroma du donneur et du receveur. Ces profils de découpe permettent d'augmenter la surface de contact et donc la surface de cicatrisation. L'amélioration de la congruence des bords a pour but de régulariser la surface cornéenne et de renforcer sa résistance biomécanique. Ces hypothèses sont en cours d'évaluation.

Les profils de découpes testés :

- A. Verticaux
- B. Top-Hat
- C. Mushroom
- D. Zig-Zag
- E. Christmas Tree



- Découpes frontales non circulaires (notamment décagonales), développée afin d'améliorer la stabilité et le centrage du greffon et ainsi tenter de diminuer l'astigmatisme post-opératoire.



## **B. Notre étude**

### **I. But de l'étude**

Cette étude a pour but d'évaluer l'apport du laser femtoseconde dans la réalisation des kératoplasties lamellaires antérieures profondes (KLAP) et des kératoplasties lamellaires postérieures endothéliales (KLE) par rapport à la technique chirurgicale de référence.

Les critères d'évaluations prennent en compte :

- La réalisation chirurgicale : simplification, temps de procédure, sécurité per-opératoire, complications éventuelles
- Le post-opératoire immédiat et le suivi : avantages fonctionnels pour le patient

L'utilisation du laser femtoseconde a été rendue possible grâce au financement « innovation-recherche » du CHU de Nantes.

### **II. Matériels et méthodes**

#### **1. Généralités**

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective monocentrique sur la clinique ophtalmologique du CHU de Nantes, incluant tous les patients opérés de KLAP ou KLE assisté par laser femtoseconde et comparés à une population opérée par la technique chirurgicale de référence du même centre.

L'analyse a été réalisée de manière rétrospective sur les éléments du dossier médical des patients et sur les données interventionnelles (rapports du bloc opératoire et données des paramètres lasers).

Le recueil de données a été effectué à l'aide du logiciel Microsoft® Excel® version 14.3.9, permettant le calcul des paramètres descriptifs.

Des tests non paramétriques ont été utilisés en raison du faible effectif des groupes ( $n < 30$ ). Les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon, les comparaisons de pourcentage à l'aide d'un test de Fisher. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 3.0 du logiciel R (R-CRAN, Foundation for Statistical Computing).

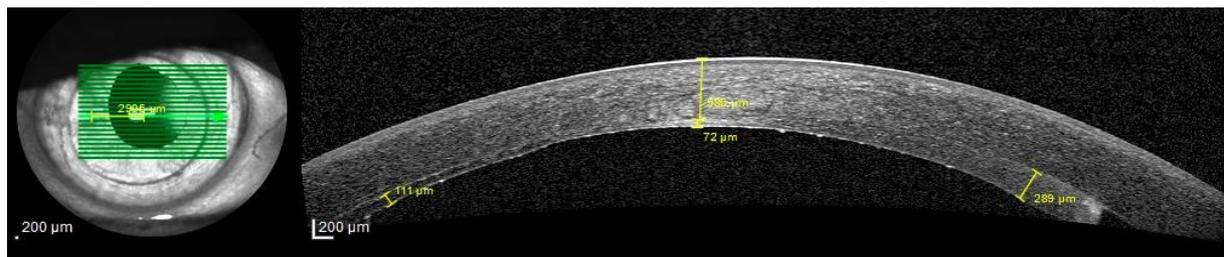
	KLAP	KLE
Démographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age au moment de la greffe</li> <li>- Sexe</li> <li>- Etiologie de la greffe</li> <li>- Pathologies associées</li> <li>- Latéralité de l'œil greffé</li> </ul>	
Sévérité initiale de la pathologie	<p>- Acuité visuelle pré-greffe : meilleure acuité visuelle obtenue avec correction optique lunette sur échelle de Monoyer convertie en acuité visuelle LogMar pour les analyses statistiques par la formule :</p> $AV (\text{LogMar}) = - \text{Log}_{10} (\text{AV décimale})$ <p>En utilisant comme équivalence d'acuité visuelle décimale 0,025 pour une acuité à « compte les doigts » et 0,02 pour une acuité visuelle a « voit bouger la main »</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pachymétrie en microns (<math>\mu</math>)</li> <li>- Décompte spéculaire (C/mm<sup>2</sup>)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kératométrie maximale (D)</li> <li>- Analyse du point le plus fin (<math>\mu</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Richesse endothéliale du greffon définie par la banque multi-tissu (C/mm<sup>2</sup>)</li> </ul>
Analyse interventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les durées interventionnelles</li> <li>- Le déroulement opératoire</li> <li>- Les complications per-opératoires éventuelles de préparation du greffon et de la greffe</li> <li>- La durée d'hospitalisation en nombre de nuits post-opératoires</li> </ul>	
	<p>Pour le laser femtoseconde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profondeur de découpe (<math>\mu</math>)</li> <li>- Durée de la découpe et de la succion (secondes)</li> <li>- Diamètre de découpe (mm)</li> </ul>	<p>Mode anesthésique</p> <p>Pour le laser femtoseconde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profondeur de découpe</li> <li>- Durée de la découpe et succion</li> <li>- Diamètre de découpe</li> </ul> <p>Pour le laser excimer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profondeur d'ablation</li> </ul>

Suivi clinique post-opératoire	M4, M8 et M12	M1, M4, M8 et M12
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyenne de durée de suivi (jours)</li> <li>- Acuité visuelle</li> <li>- Complications post-opératoires</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cylindre d'astigmatisme subjectif pour obtenir la meilleure acuité visuelle (D)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de réinjections d'air en chambre antérieure nécessaire en post opératoire et leur délai par rapport à la chirurgie initiale</li> </ul>
Evolution paraclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pachymétrie (<math>\mu</math>)</li> <li>- Spéculaire (C/mm<sup>2</sup>)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kératométrie maximale (D)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epaisseur du greffon postérieur : épaisseur centrale, 3000<math>\mu</math> temporal et 3000<math>\mu</math> nasal en microns</li> </ul>

Les appareils de mesure utilisés dans cette étude :

- Pachymétrie : par mesure non contact par Lenstar LS900 de Haag-Streit® entre 350 et 1000 $\mu$ ; ou par mesure contact par Tomey® SP100 pour les valeurs extrêmes
- Spéculaire : 2000P de Topcon®
- Kératométries maximales : sur topographe ODP-Scan de Nidek®
- Analyse du point le plus fin sur le topographe Pentacam HR d'Oculus®
- Epaisseur du greffon postérieur par imagerie OCT par le module segment antérieur de l'OCT Spectralis d'Heidelberg Engineering®.

La mesure d'épaisseur était réalisée au centre (évalué sur le reflet cornéen), à 3000 $\mu$  central et 3000 $\mu$  temporal de la même coupe OCT.



## **2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Pour l'analyse des KLAP, nous avons inclus :

- Tous les patients opérés pour kératocône sévère stade 3 ou 4 de la classification de Krumeich par KLAP assistée par laser femtoseconde entre Novembre 2012 et Juin 2014
- Comparés à tous les patients opérés par KLAP manuelle pour kératocône sévère stade 3 ou 4 de la classification de Krumeich opérés entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2013 et le 31 Décembre 2013

Ont été exclues du groupe contrôle les autres étiologies de greffe que le kératocône : taie cornéenne cicatricielle, herpétique et kératite interstitielle.

Pour l'analyse des KLE, nous avons inclus :

- Tous les patients opérés de KLE assistée au laser femtoseconde entre Novembre 2012 et Juin 2014 quelle que soit l'étiologie de la greffe
- Comparés à tous les patients opérés de KLE assistée au laser excimer pour décompensation endothéliale primitive de Fuchs ou décompensation secondaire du pseudophake sévère entre 1<sup>er</sup> Janvier 2013 et le 31 décembre 2013.

Ont été exclues du groupe comparatif, toutes les KLE réalisées pour une autre cause de décompensation endothéliale (endothélite herpétique, ICE syndrome, dysgénésies du segment antérieur), les re-greffes (décompensation de greffons endothéliaux ou de greffons transfixiants) et les chirurgies combinées de KLE associées à une phakoémulsification et implantation.

## **3. Les lasers utilisés dans cette étude**

### **a. Le laser excimer**

Laser excimer utilisé dans cette étude est le laser EC-5000 de Nidek®, photoablatif, fixe. Celui-ci est équipé d'une lampe à fente permettant la préparation manuelle des greffons et se situe dans la salle technique de chirurgie réfractive, hors du bloc opératoire.

## b. Le laser femtoseconde

Deux lasers de la firme Ziemer® ont été utilisés dans cette étude sur 2 périodes consécutives : le *CrystalLine* entre Novembre 2012 et Juin 2013 puis le *LDV Z6 plus* à partir de juillet 2013.

Leurs caractéristiques communes :

- Non amplifiés : taille des spots plus petits et plus nombreux
- Interface œil-machine par aplanation
- Pas de système de visualisation de la découpe en temps réel : image figée

Ces deux lasers présentent l'avantage de faire partie de la seule plateforme femtoseconde mobile, pouvant entrer dans la salle de bloc opératoire. Cette caractéristique a dicté le choix de ce laser femtoseconde dans notre étude.



Le modèle *CrystallLine* était un modèle uniquement conçu pour effectuer des capots de LASIK. La focale initiale de sa pièce à main était de 250 $\mu$ , permettant uniquement de réaliser des découpes entre la surface et 250 $\mu$  dans le stroma. Une nouvelle pièce à main avec une focale plus profonde a été mise au point permettant de réaliser des découpes jusqu'à 500 $\mu$  de profondeur afin de développer les applications de ce laser dans la réalisation d'actes thérapeutiques (tunnels d'anneaux intra-cornéens, kératoplasties). C'est cette pièce à main qui a été utilisée chez les premiers patients de notre étude.

Cependant, ces 2 pièces à main gardaient un inconvénient majeur : leur focale était fixe, ne permettant un déplacement que dans le plan frontal X et Y mais pas dans le plan de la profondeur Z. Ce laser ne pouvait donc réaliser que des découpes planes. Il ne permettait pas de réaliser des découpes verticales notamment des bords des kératoplasties. Les bords des kératoplasties réalisées avec ce modèle laser devaient être paramétrés de manière « biseauté » avec un diamètre superficiel plus grand que le diamètre profond, ne permettant pas une congruence parfaite des bords du greffon.

Les modèles suivants développés par la firme Ziemer® ont porté le nom de *LDV Z2, Z4 et Z6*, utilisé dans la suite de notre étude. Ce laser a été conçu pour effectuer plusieurs interventions avec la même pièce à main pourvue d'une focale unique de 900 $\mu$ . Cette nouvelle focale, en plus de permettre un travail plus en profondeur, autorise également un déplacement dans le plan Z en cours de procédure et permet de choisir la forme des bords souhaitée (notamment verticaux dans notre étude) afin d'obtenir une meilleure congruence du greffon dans les KLAP.

Fiche technique générale des 2 lasers femtoseconde utilisés dans cette étude:

Type de laser	Laser à Crystal pompé par diode
Fréquence de l'impulsion	Supérieure à 5 MHz
Energie par pulse	60 nanoJoules
Longueur d'onde centrale	1020 nm – 1060 nm
Durée de l'impulsion	200 – 350 fs
Taille du spot	1 à 2 $\mu$

## C. Les kératoplasties lamellaires antérieures profondes (KLAP)

### I. Nos deux populations initiales

Entre Novembre 2012 et Juin 2014, 9 patients ont été opérés de KLAP assistée au laser femtoseconde (KLAPfs) mais seulement 8 patients ont été effectivement opérés par cette technique, suite à un échec de succion chez un patient ne permettant pas de réaliser la découpe laser. Le groupe comparatif est composé, quant à lui, de 18 patients opérés de KLAP manuelle (KLAPm).

Tous les patients étaient atteints de kératocône sévère stade 3 ou 4 de la classification de Krumeich.

Toutes les chirurgies ont été réalisées par deux opérateurs distincts (I.O et B.V.) sous anesthésie générale.

		KLAPfs	KLAPm	p
Nombre		8	18	
Pathologie associée		1 Trisomie 21	1 Trisomie 21	
Sexe (Homme/Femme)		7 H / 1 F	12 H / 6 F	0,37
Age à la greffe (années)		28,5	29,6	0,68
Latéralité		6 OG / 2 OD	9 OG / 9 OD	0,38
AV préopératoire (LogMar)		0,79	0,90	0,97
Pachymétrie centrale ( $\mu$ )	Moyenne $\pm$ ET	419 $\pm$ 57	366 $\pm$ 44	<b>0,02</b>
	Médiane	416	375	
Point le plus fin ( $\mu$ )	Moyenne $\pm$ ET	406 $\pm$ 51	332 $\pm$ 89	<b>0,005</b>
	Médiane	405	368	
Kmax (Dioptries)	Moyenne $\pm$ ET	67,1 $\pm$ 10	76,4 $\pm$ 12	<b>0,04</b>
	Médiane	62	74	
Spéculaire moyen (C/mm <sup>2</sup> ) et nombre de mesures réalisées (n)		2980 (n=3)	2992 (n=3)	

Les 2 populations initiales sont comparables sur leur présentation démographique, sur les indications de la greffe, et sur leur acuité visuelle pré-opératoire.

Elles sont par contre statistiquement différentes sur leur présentation paraclinique initiale. En effet, la population KLAPfs présente une pathologie kératoconique moins sévère en termes de pachymétrie centrale, pachymétrie au point le plus fin et kératométrie maximale (Kmax) que la population KLAPm.

## **II. La technique chirurgicale de référence : KLAPm**

La technique chirurgicale de référence est actuellement bien codifiée et repose sur la technique de la « big-bubble ».

Procédure standardisée du greffon :

- Greffon placé face endothéliale vers le haut dans un trépan de Baron avec protection endothéliale par visco-élastique cohésif
- Trépanation par voie endothéliale
- Conservation du greffon dans son liquide de conservation pendant la procédure du receveur

Procédure standardisée du receveur :

- Marquage de la cornée au centre et au marqueur de kératotomie radiaire à 16 branches
- Trépanation par voie épithéliale par un trépan de Baron de taille = taille du donneur - 0,25mm non transfixiante sur une profondeur évaluée aux environs des 2/3 antérieurs de la cornée
- Kératectomie lamellaire profonde au couteau de Crescent permettant de retirer un premier capot cornéen
- Aérodélinéation du plan endothélio-descemétique à l'aiguille 30 Gauges introduite biseau vers le bas dans l'épaisseur stromale résiduelle vers le centre de la cornée : création de la Big-bubble par injection franche d'air en avant du plan descemétique

- Injection de viscoélastique dans l'interface ainsi créée, par une canule mousse de type Rycroft introduite dans le trajet de l'aiguille
- Kératectomie au ciseau de Vannas et/ou Katzin de l'épaisseur de stroma résiduel
- Vérification de l'intégrité de la Descemet
- Complément de kératectomie des bords pour une bonne congruence
- Lavage de l'interface
- Pelage de l'endothélium du greffon
- Suture du greffon par des points de monofilament nylon 10.0 enfouis : 16 points séparés ou 8 points séparés + un surjet de 16 passages.

Si une rupture descemétique est constatée ne permettant pas la conservation d'un plan endothélio-descemétique de qualité, une conversion en kératectomie transfixiante était alors réalisée par kératectomie complémentaire aux ciseaux de Vannas.

### **III. La technique chirurgicale assistée au laser femtoseconde (KLAPfs)**

Dans la procédure de KLAPfs réalisée dans notre centre, le laser femtoseconde est utilisé pour la découpe circulaire à bords verticaux du receveur et la kératectomie lamellaire profonde. La profondeur souhaitée est prédéfinie par rapport à la pachymétrie cornéenne du receveur, afin de conserver un mur postérieur stromal d'environ  $\frac{1}{4}$  de la pachymétrie initiale :

$$\text{Profondeur de découpe} = \text{Pachymétrie} - 100 \text{ à } 120\mu$$

La procédure se déroule en présence du technicien/mainteneur du laser, responsable du paramétrage du laser en pré-opératoire selon les décisions du chirurgien.

La procédure laser femtoseconde est réalisée ainsi :

- Marquage du centre de la cornée
- Positionnement du bras du laser avec sa pièce à main stérile en regard de l'œil à opérer
- Création du contact interface œil-laser
- Activation de la succion
- Test de succion contrôlant la bonne adhérence
- Vérification et modification du centrage de la découpe si nécessaire grâce au système de visualisation à l'écran figeant l'image pré-opératoire
- Activation de la découpe sur le diamètre et la profondeur prédéterminée :  
Découpe circulaire à bords verticaux
- Lâchage de succion
- Vérification de la qualité et du diamètre de la découpe au compas avant de trépaner le greffon

La préparation du greffon ne diffère pas de la technique de référence décrite ci-dessus.

La procédure chirurgicale reprend alors :

- Marquage de la cornée ainsi découpé au marqueur à kératotomie radiaire à 16 branches
- Délamination manuelle des ponts tissulaires résiduels et retrait prudent du volet cornéen
- Vérification de l'intégrité du plan descemétique
- Paracentèse au limbe permettant d'abaisser le tonus intraoculaire augmenté par la succion du laser
- Puis reprise de la procédure classique de Big-bubble par aérodélinéation à l'aiguille 30 Gauges et suture du greffon.

Comme pour la chirurgie de référence, une conversion en KT est réalisée en cas de perforation descemétique importante.

#### IV.Résultats comparatifs préliminaires

##### 1. Le déroulement opératoire

Le tableau ci-dessous, synthétise l'analyse descriptive comparative des 2 procédures chirurgicales réalisées :

		KLAPfs	KLAPm	p
Total de patients		8	18	
Diamètre des greffons (mm)	7,25	0	1	
	7,50	1	0	
	7,75	4	11	
	8	3	5	
	8,25	0	1	
	<b>Moyenne</b>	7,91	7,82	0,36
Complications per-opératoires	Total	3	8	
	Rupture descemétique	1	4	
	Autres	2	4	
Sutures	16 points	3	1	
	8 + surjet	5	17	
Durée d'intervention (minutes)	Moyenne ± ET	78 ± 22 (dont 81 secondes de laser)	61 ± 20	0,09
	Médiane	87,5	55	

Les paramètres de laser femtoseconde utilisés :

Patient n.	1	2	3	4	5	6	7	8	Moy.
Profondeur ( $\mu$ )	220	300	360	350	250	316	307	220	<b>290</b>
Lit résiduel (par rapport au point le plus fin)	179	100	107	148	155	130	121	108	<b>157</b>
Diamètre sup. (mm)	7,5	7,8	7,8	7,5	7,5	7,8	7,8	7,5	
Diamètre inf. (mm)	7	7	7,8	7,5	7,5	7,8	7,8	7,5	

Les patients 1 et 2 ont été opérés par le laser *CrystalLine* qui ne permettait pas les découpes de bords verticaux, expliquant la différence de diamètre entre la superficie épithéliale et le stroma profond (paramètre modifié dans le laser *LDV Z6* à partir du patient 3).

Les complications opératoires survenues dans chaque groupe sont les suivantes :

- **Dans le groupe KLAPm**, 8 procédures chirurgicales sur 18 ont présenté des complications sur le receveur soit 44% :
  - 4 ruptures de Descemet immédiates lors de l'aérodélimitation ont été converties en KT sur des cornées de 345 $\mu$  en moyenne (322 à 385 $\mu$ )
  - 2 difficultés de trépanation : 1 trépanation incomplète et 1 difficulté de centrage/succion ayant nécessité un complément de trépanation aux ciseaux de Vannas
  - 1 échec partiel d'aérodélimitation complété manuellement
  - 1 échec complet d'aérodélimitation opéré par peeling-off manuel
- **Dans le groupe KLAPfs**, il faut signaler un échec de succion ne permettant pas la réalisation de la découpe au laser femtoseconde. Le patient a été opéré selon la technique de référence et a été exclu de l'analyse du groupe KLAPfs. Sur les 8 patients effectivement opérés de KLAPfs, 3 complications per-opératoires ont été constatées soit 37,5% :
  - 1 perforation endothéliale avec conversion en KT chez un patient présentant une cornée kératoconique extrêmement amincie à 308 $\mu$
  - 1 découpe excentrée en nasal supérieur mais permettant la poursuite de la réalisation de la greffe

- 1 échec d'aérodélinéation nécessitant un complément de kératectomie manuel et peeling-off manuel

De plus dans le groupe KLAPfs, nous avons noté 2 difficultés de congruence des bords du greffon lors de la suture chez les 2 premiers patients opérés par le modèle *CrystalLine* lié à la découpe biseautée des bords, ayant nécessité un complément de kératectomie périphérique aux ciseaux pour améliorer la congruence greffon/receveur. Ce problème a été résolu depuis l'utilisation du modèle laser LDV *Z6plus*.

Au total, après exclusion du groupe KLAPfs du patient avec échec de succion, nous n'avons noté qu'une seule complication sévère de rupture endothélio-descemétique (soit 12,5%) nécessitant une conversion en KT contre 4 (soit 22%) dans le groupe KLAPm.

Les difficultés de trépanation/aérodélinéation ont été retrouvées à 25% dans le groupe KLAPfs contre 22% dans le groupe KLAPm.

Le diamètre moyen des greffons était identique dans les 2 groupes de 7,81mm.

La procédure de trépanation + kératectomie manuelle laser a été réalisée en moyenne en 81 secondes contre une procédure manuelle estimée entre 10 et 30 minutes. Pourtant, la différence de durée moyenne d'intervention est retrouvée plus courte pour la KLAPm (61 minutes) que pour la KLAPfs (78 minutes) sans différence statistiquement significative.

## 2. Le post opératoire immédiat

L'étude de la durée post-opératoire d'hospitalisation retrouve en moyenne 0,66 nuits d'hospitalisation pour les KLAPm contre 0,2 nuits pour les KLAPfs, ce qui est statistiquement non significatif ( $p=0,14$ ).

Ceci correspond à 44% de chirurgies ambulatoires pour les KLAPm contre 75% pour les KLAPfs.

### 3. Le suivi post-opératoire

Le suivi post-opératoire a été effectué à M4, M8 et M12.

Total de patients opérés	8 KLAPfs	18 KLAPm	p
Perdus de vue (aucune consultation de suivi)	2	2	
Moyenne de suivi (jours) hors PDV $\pm$ ET	243 $\pm$ 93	212 $\pm$ 108	0,46
Médiane	219	153	

#### a. Les complications post-opératoires

3 complications sont survenues dans le **groupe KLAPfs** :

- Une kératite bactérienne a touché le patient trisomique 21 à M1 de la greffe et a nécessité une antibiothérapie locale adaptée. Le greffon a pu être conservé et a retrouvé sa transparence centrale.
- Un rejet de greffe précoce à M2 a pu être contrôlé par corticothérapie orale et locale rapide.
- Une hypertonie a été constatée initialement à M4, contrôlée par monothérapie et n'a pas été retrouvée à M8, suite à la diminution de la corticothérapie locale.

Une complication a été notée dans le **groupe KLAPm** :

- Une kératite tardive sur fil à M12 contrôlée par une antibiothérapie adaptée.

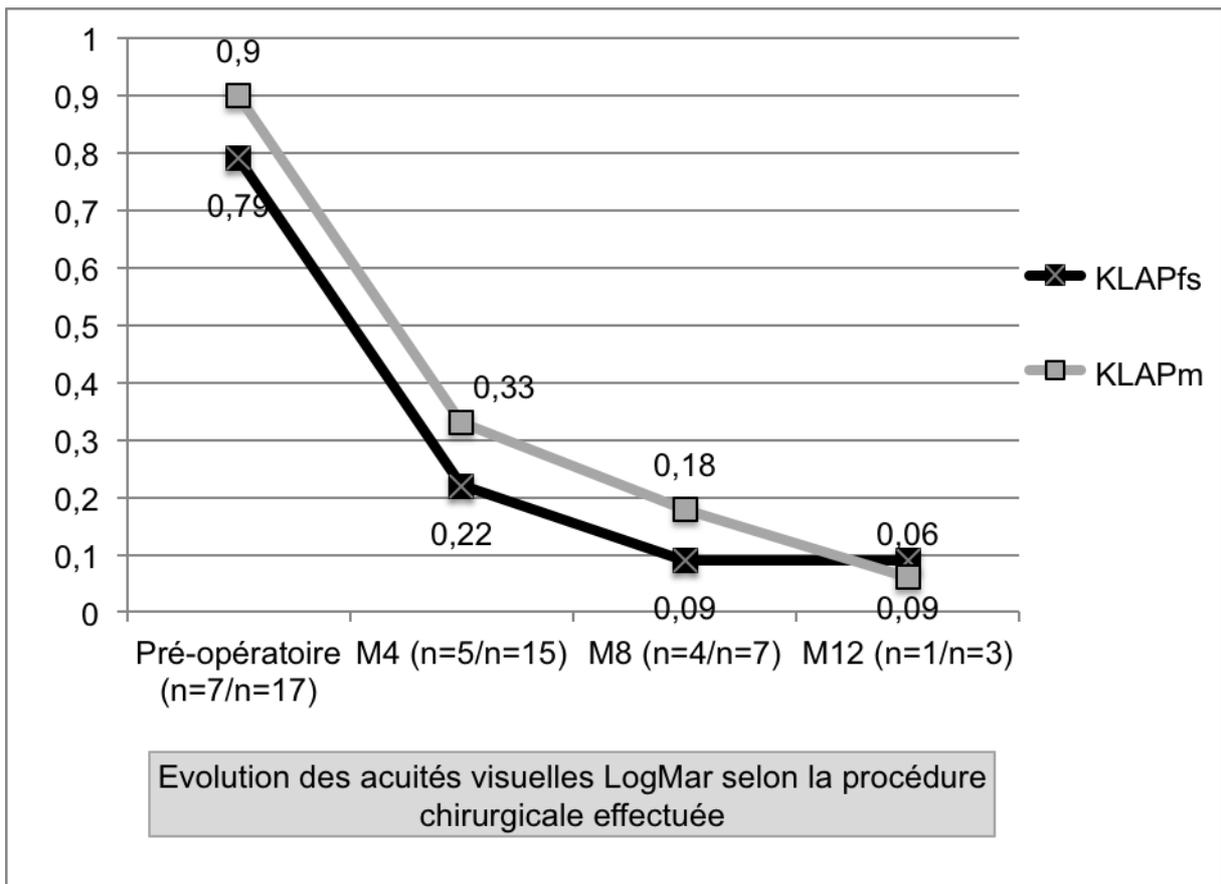
Aucune de ces complications ne semble directement imputable à la technique chirurgicale adoptée chez ces patients.

b. Evolution clinique : acuité visuelle et astigmatisme

L'évolution de l'acuité visuelle a été notée chez tous les patients revus en consultation de contrôle en excluant les 2 patients trisomiques 21 pour lesquels aucune acuité visuelle chiffrable n'était réalisable.

L'acuité visuelle pré-opératoire était statistiquement semblable dans les deux groupes ( $p=0,97$ ) et en post-opératoire aucune différence significative de récupération visuelle n'est retrouvée à M4, M8 et M12 ( $p$  entre 0,07 et 1) malgré l'observation d'une tendance à la récupération visuelle plus rapide les premiers mois dans le groupe KLAPfs.

L'évolution est représentée sur la figure ci dessous :



L'acuité visuelle finale aux alentours de 0,1LogMar (soit 8/10<sup>ème</sup>) est identique dans les 2 groupes. L'amélioration de l'acuité visuelle, par rapport à l'acuité visuelle initiale, est statistiquement significative entre J0 et M8 ( $p = 0,004$ ).

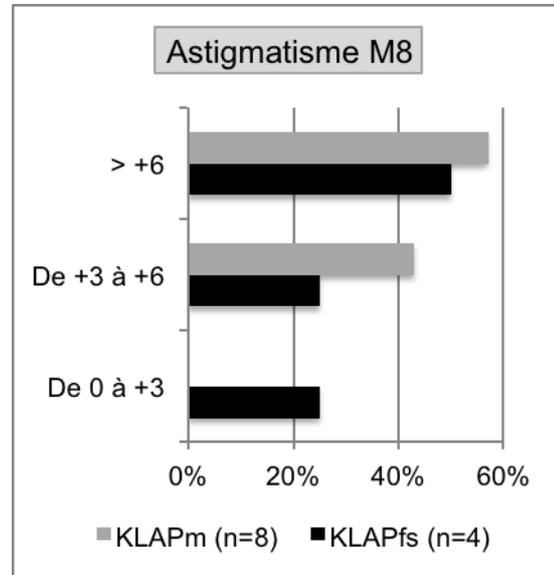
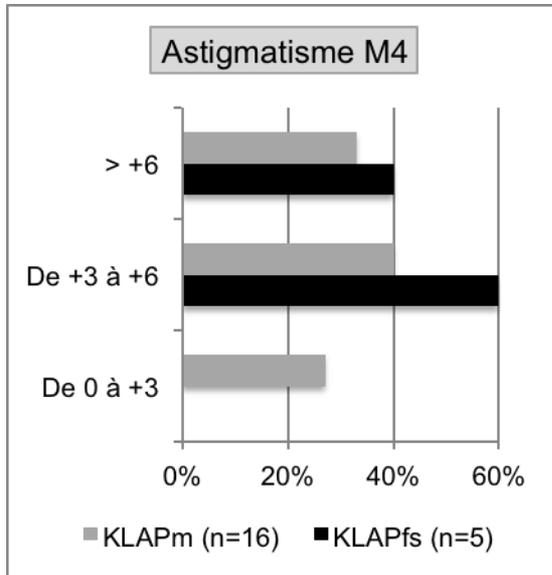
Nous avons également recherché si le laser femtoseconde apportait une amélioration en terme de correction optique post-opératoire, notamment sur la puissance du cylindre d'astigmatisme.

La valeur du cylindre permettant d'obtenir la meilleure acuité visuelle corrigée a été évaluée à M4 et M8 (l'évaluation à M12 n'étant pas réalisable compte tenu du trop faible nombre de patients).

Les analyses statistiques réalisées sur les moyennes de cylindre d'astigmatisme comparant le groupe KLAPfs et le groupe KLAPm ne mettent en évidence aucune différence significative :

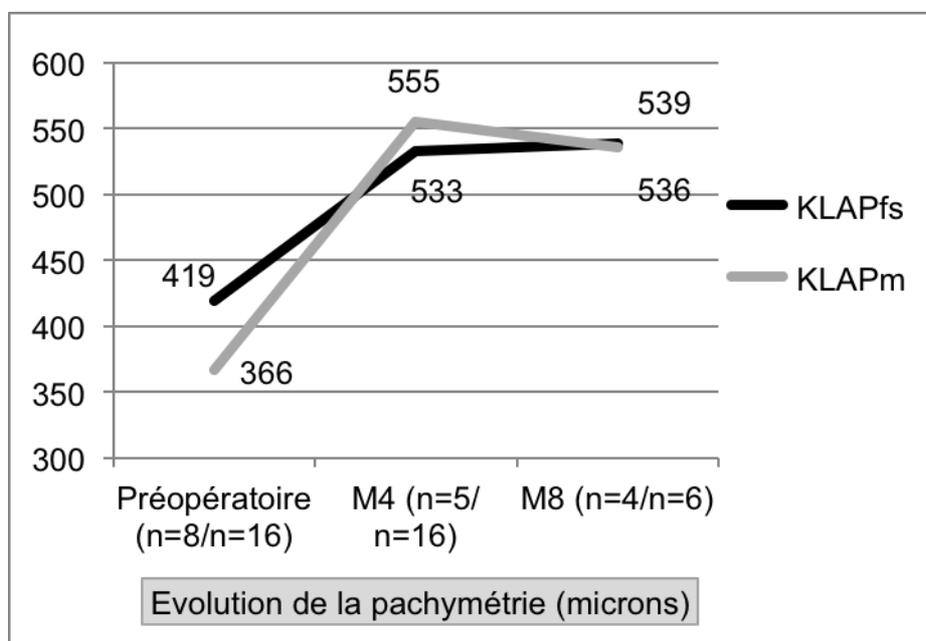
- A M4 : 5,9D (n=5) contre 5,2D (n=16), p=0,68
- A M8 : 5,1D (n=4) contre 4,8D (n=8), p=0,60

Le graphique suivant illustre la répartition des cylindres d'astigmatisme (en dioptries) dans les 2 groupes à M4 et M8 sans qu'aucune tendance ne ressorte en faveur d'une technique chirurgicale :

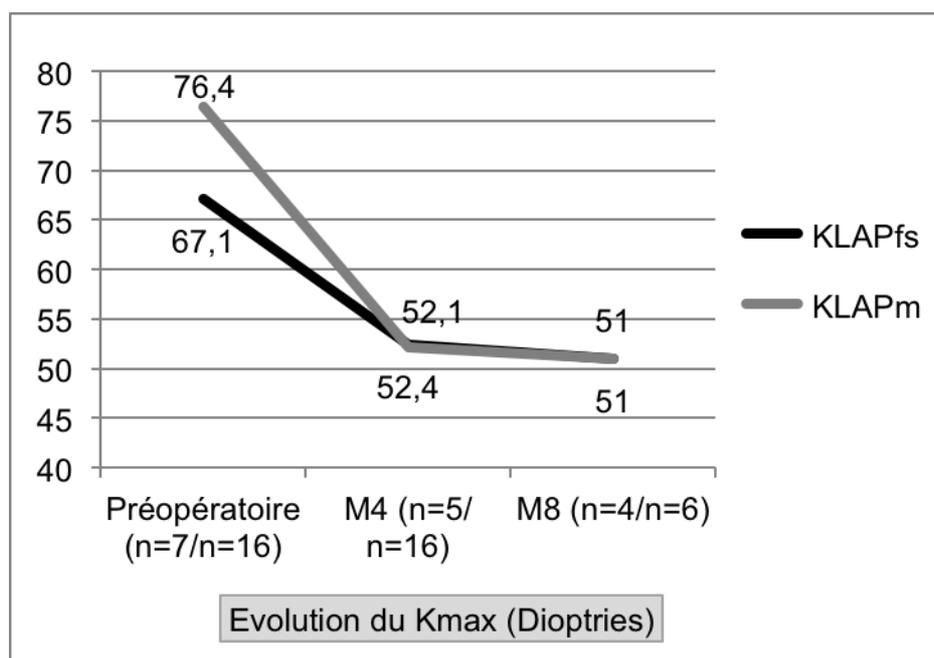


c. Evolution paraclinique : pachymétrie, Kmax et spéculaire

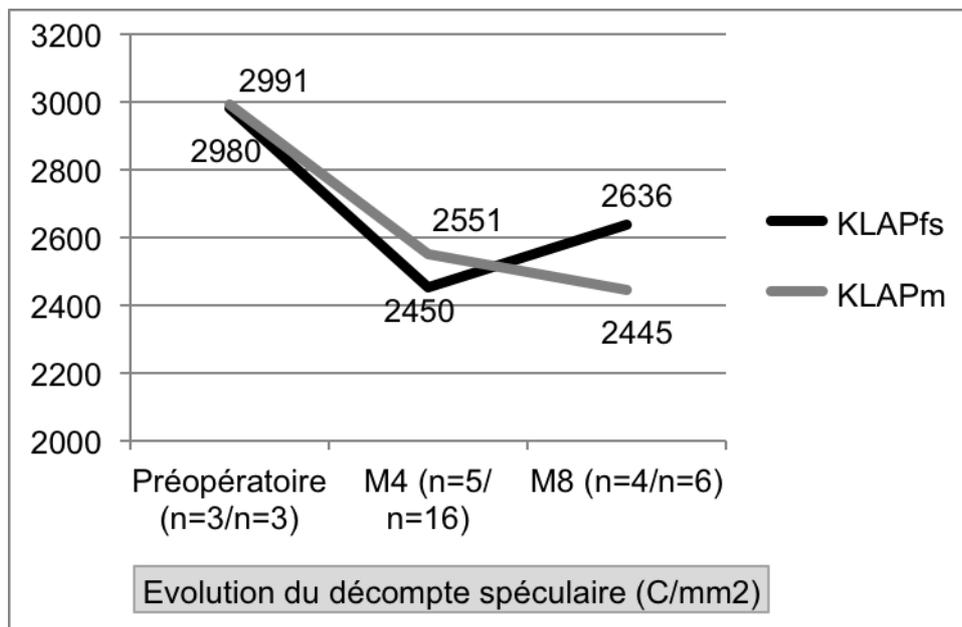
L'évolution de la pachymétrie retrouve, comme attendu, une augmentation de la pachymétrie du greffon par rapport à la cornée initiale kératoconique sans différence entre les 2 groupes.



La kératométrie maximale (Kmax), malgré une différence pré-opératoire, est parfaitement superposable entre les 2 populations à M4 et M8 (respectivement  $p=0,89$  et 1) avec une diminution de 13% pour les KLAPfs et de 15% pour les KLAPm de leur Kmax entre la cornée kératoconique et la cornée greffée.



Le décompte endothélial spéculaire est d'interprétation plus délicate compte tenu du faible nombre de spéculaires préopératoires (3 par groupe). Nous pouvons uniquement conclure que, quelle que soit la procédure adoptée, la perte endothéliale semble comparable, aux alentours de 10%, permettant une survie en moyenne de 2500C/mm<sup>2</sup>.



L'analyse des paramètres paracliniques de M12 n'a pas été possible, du fait d'un trop faible nombre de patients ayant eu un suivi atteignant cette date.

#### 4. Synthèse et commentaires sur ces résultats comparatifs préliminaires

Cette étude présente les résultats préliminaires comparatifs de tous les patients opérés sur 18 mois par une nouvelle technique chirurgicale et présente donc comme limites intrinsèques : son faible nombre de patients et leur durée de suivi limitée. Elle permet cependant une analyse descriptive de tendance afin d'évaluer nos premiers résultats.

Bien qu'incluant tous les patients opérés de KLAPm sur l'année civile de 2013, notre population de KLAPfs n'est pas statistiquement comparable à notre population KLAPm, présentant des kératocônes globalement plus sévères ; ce biais rend

l'analyse comparative notamment des complications per-opératoires plus difficile, compte tenu de la différence de tableau clinique de départ. En effet, 72% des kératocônes opérés de KLAPm présentaient une pachymétrie initiale  $< 400\mu$  contre seulement 25% dans le groupe KLAPfs.

Malgré ces biais, notre étude permet de mettre en évidence plusieurs avantages de la procédure assistée au laser femtoseconde en termes de simplification chirurgicale, sécurité et efficacité per-opératoire mais également simplification du post-opératoire immédiat avec une chirurgie réalisable en ambulatoire dans 75% des cas, tout cela pour une efficacité fonctionnelle au moins comparable à la technique de référence.

La simplification de la technique chirurgicale est parfaitement appréciable par la durée de procédure laser retrouvée en moyenne à 81 secondes, remplaçant la trépanation et kératectomie lamellaire profonde manuelle pouvant durer 10 à 30 minutes selon les chirurgies et l'expérience du chirurgien. Malgré la courbe d'apprentissage inhérente à cette nouvelle approche, les temps opératoires des KLAPfs ont été sensiblement proches des temps de référence. Ces premiers résultats permettent de supposer un gain de temps chirurgical et d'occupation de salle opératoire à l'avenir.

Dans notre petite série, un patient n'a pas pu être opéré par la technique KLAPfs en raison d'un échec d'adhérence œil-machine, ne permettant pas une bonne succion et empêchant le lancement de la découpe. La cause de cet échec de procédure était la présence d'une conformation orbitaire spécifique (œil enophtalme et massif facial proéminent) empêchant le bon contact d'aplanation. Cette complication était déjà connue dans l'utilisation réfractive du laser femtoseconde et révèle un nouveau critère de sélection du patient pour cette procédure chirurgicale : l'évaluation et l'appréciation de l'anatomie orbitaire, pouvant être un argument pré-opératoire pour proposer en première intention la technique manuelle chez ce type de patients.

La complication chirurgicale la plus redoutée lors de la réalisation d'une KLAP, reste la perforation endothélio-descemétique, obligeant le chirurgien à convertir sa

procédure en kératoplastie transfixiante. Cette complication peut survenir pour 2 raisons : la première est totalement indépendante du mode opératoire et du chirurgien, il s'agit de la présence possible de micro-ruptures descémétiques préexistantes à la chirurgie qui s'élargissent et se rompent lors de la formation de la Big-bubble et qui sont d'autant plus fréquentes que la pachymétrie initiale est fine; la deuxième cause de rupture descémétique est, quant à elle, dépendante du mode opératoire et de l'expérience du chirurgien, il s'agit de ruptures survenant lors de la pénétration de l'aiguille d'air dans le stroma résiduel, qui peut perforer la membrane de Descemet par erreur d'appréciation de la profondeur du lit stromal résiduel. C'est cette deuxième cause de rupture descémétique qu'il est intéressant de pouvoir diminuer et éviter afin de rendre la KLAP plus reproductible, plus accessible et moins opérateur dépendant.

Dans notre étude, cette complication est survenue plus fréquemment dans le groupe KLAPm que dans le groupe KLAPfs sans différence statistiquement significative.

La perforation du groupe KLAPfs est survenue sur une cornée de 308 $\mu$  alors que les 4 perforations du groupe KLAPm sont survenues sur des cornées plus épaisses entre 322 et 385 $\mu$ . Le risque de perforation endothéliale dans notre étude semble donc indépendant de la pachymétrie pré-opératoire mais dépendant de la technique chirurgicale.

L'utilisation du laser femtoseconde semble donc diminuer ce risque de perforation grâce à la précision et la reproductibilité de sa profondeur de découpe, prédéfinie sur la pachymétrie cornéenne de départ. La profondeur de stroma résiduel, grâce à cette technique, est parfaitement connue du chirurgien (157 $\mu$  en moyenne par rapport au point le plus fin dans notre étude) permettant une approche beaucoup plus aisée du plan endothélio-descémétique à l'aiguille et limitant à la fois les risques d'échec d'aérodélinéation par injection d'air trop en avant de la Descemet et les risques de perforations directes à l'aiguille par erreur d'appréciation de la profondeur de stroma restant.

La sécurité de cette procédure laser est appréciable autant en per-opératoire, qu'en post-opératoire, devant l'absence de complications imputables à l'utilisation de ce laser. De plus, la sécurité endothéliale ne semble pas touchée car l'analyse du décompte spéculaire endothélial ne retrouve pas de différence entre les 2 groupes tout au long de la 1<sup>ère</sup> année de suivi.

Les améliorations technologiques effectuées sur le nouveau laser femtoseconde *LDV Z6*, ont permis la découpe de bords parfaitement congruents (contrairement aux 2 premiers patients opérés par le laser *CrystalLine* qui présentaient des découpes de bords non verticaux).

Les résultats fonctionnels post-opératoires, tant en termes d'acuité visuelle, d'astigmatisme, de pachymétrie, et de kératométrie maximale sont parfaitement superposables dans les 2 groupes après 1 an de suivi, prouvant au moins la non infériorité de la KLAPfs par rapport à la technique manuelle.

Au total, notre série de KLAPfs n'a pas mis en évidence de complications per-opératoires spécifiques liées à l'utilisation de cette nouvelle technologie et semble donc être une technique chirurgicale sûre pour le patient.

Elle semble diminuer les risques de ruptures endothélio-descémétiques par la reproductibilité du lit stromal résiduel permettant une diminution de la courbe d'apprentissage de cette chirurgie délicate et son caractère opérateur dépendant.

Il serait intéressant d'évaluer sur une étude de plus grande ampleur et sur un suivi plus long, la vitesse de cicatrisation du greffon, la date de retrait des points et la vitesse de décroissance des collyres cortisonés. Ces paramètres, s'ils sont améliorés, pourraient être des arguments supplémentaires prouvant l'intérêt du laser femtoseconde dans la réalisation des KLAP.

## D. Les kératoplasties lamellaires postérieures endothéliales (KLE)

### I. Nos deux populations initiales

Entre Novembre 2012 et Juin 2014, 6 patients ont été opérés de KLE assistée au laser femtoseconde (KLEfs). Le groupe comparatif se compose quant à lui de 11 patients opérés de KLE assistée au laser excimer (KLEex).

Toutes les chirurgies ont été réalisées par 2 opérateurs (B.V. et I.O.)

Les caractéristiques démographiques des 2 groupes sont développées dans le tableau suivant :

	KLEfs	KLEex	p
Nombre	6	11	
Indication de la greffe	3 décompensations du pseudophake 1 implant phake myopique 1 rejet endothélial sur KT 1 rejet de KLE antérieure	2 dystrophies de Fuchs 7 décompensations du pseudophake 2 implants de chambre antérieure du pseudophake	
Pathologies associées	1 monophtalme	2 monophtalmes	1
	2 yeux glaucomateux 1 œil amblyope 2 myopies fortes	3 yeux glaucomateux 1 œil amblyope	
Sexe (Homme/Femme)	2 H / 4 F	3 H / 8 F	1
Age à la greffe (années)	71	77	0,26
Latéralité	2 OG / 4 OD	6 OG / 5 OD	
AV préopératoire moyenne (LogMar)	1,05	1,04	0,88
Pachymétrie centrale ( $\mu$ )	Moyenne	766 $\pm$ 224	1
	Médiane	678	
Spéculaire (C/mm <sup>2</sup> )	Aucune mesure	1 mesure à 468	

Les 2 groupes comparés ne présentent pas les mêmes indications de KLE. Cela s'explique par les critères d'inclusion/exclusion du groupe KLEex (développés paragraphe B.II.2) alors que dans le groupe KLEfs ont été incluses toutes les KLE assistées au laser femtoseconde pour dystrophie endothéliale sévère quelle que soit l'étiologie de cette décompensation.

Mis à part cela, nos deux populations sont démographiquement semblables en pré-opératoire. La sévérité de la pathologie initiale, évaluée sur l'acuité visuelle et la pachymétrie pré-opératoire, est également comparable dans les 2 groupes.

Il est important de noter la proportion importante d'yeux porteurs de pathologies ophtalmologiques associées pouvant entraver la récupération visuelle post-opératoire.

## **II. La technique chirurgicale de référence : KLEex**

La technique chirurgicale de référence au CHU de Nantes diffère de la procédure réalisée dans la plupart des autres centres et décrite paragraphe A.III.4.

Dans notre centre, la procédure chirurgicale de référence se déroule en 3 temps :

- La préparation du greffon en amont de la procédure chirurgicale (la veille ou le jour même), hors du bloc opératoire, en salle technique de chirurgie réfractive, assistée au laser excimer, en conditions stériles.
- Le conditionnement du greffon dans l'injecteur, en salle d'intervention, avant l'entrée du patient en salle, en conditions stériles, sous microscope opératoire.
- Le temps chirurgical du patient.

Seule la première étape diffère entre les deux procédures chirurgicales.

La procédure de préparation du greffon est la suivante :

- Le greffon est monté sur une chambre artificielle de Hannah, face épithéliale vers le haut, face endothéliale protégée au visco-élastique
- La procédure a lieu sous microscope opératoire équipé d'une lampe à fente
- Kératectomie lamellaire au couteau de Crescent permettant d'ôter un volet cornéen superficiel d'environ 400 à 450 $\mu$ . Cette kératectomie selon l'opérateur est soit réalisée sur toute la surface cornéenne depuis le limbe sur une profondeur appréciée visuellement, soit réalisée après trépanation partielle sur

environ les 2/3 de l'épaisseur cornéenne au trépan de Baron, sur un diamètre de 9mm

- Le greffon ainsi préparé est positionné sous le laser excimer
- Sous contrôle visuel, réalisation d'une photoablation superficielle du stroma cornéen sur une épaisseur variable appréciée visuellement grâce aux fentes lumineuses afin d'obtenir un amincissement et un lissage de surface du greffon sans perforation endothélio-descemetique
- Repositionnement du greffon dans son milieu de conservation stérile et transfert au bloc opératoire pour la greffe

Conditionnement du greffon en salle d'intervention :

- Trépanation du greffon par voie endothéliale sous visco-élastique par trépan de Baron
- Marquage de la face stromale au bleu trypan
- Transfert du greffon sous le microscope opératoire
- Greffon positionné dans une cartouche d'injecteur AR40 (Abott Medical®)
- Greffon enroulé, face endothéliale à l'intérieur protégée par visco-élastique, dans l'injecteur à l'aide d'une aiguille 22 Gauges (G)

Temps chirurgical sous anesthésie générale ou loco-régionale péri-bulbaire :

- Incision de 2,8mm au limbe supérieur
- Marquage épithélial sur 7 ou 8mm selon le diamètre de greffon souhaité
- Descemétorhexis à l'aiguille 30G puis stripping de la Descemet au crochet de Sinsky retourné sur 8mm et vérification de son retrait en totalité par Injection intracaméculaire de Bleu trypan
- Réalisation de 2 paracentèses 3h et 9h au couteau 15°
- Injection du greffon par la porte d'entrée principale sous BSS (Balanced Salt Solution) qui permet au greffon de se déplier en chambre antérieure
- Lavage prudent de l'interface
- Injection d'une bulle d'air remplissant 100% de la chambre antérieure afin de plaquer le greffon endothélial à la face postérieure de la cornée
- Vérification du bon positionnement du greffon avec recentrage à l'aiguille 30G inversée si nécessaire
- Iridectomie périphérique si hernie de l'iris

- Test d'adhésion sur 3 minutes
- Vérification de l'étanchéité et fermeture cornéenne par 1 point de monofilament nylon 10.0
- Sous-conjonctivale de dexaméthasone 4mg/ml non systématique selon le caractère inflammatoire oculaire apprécié par le chirurgien

### **III. La technique chirurgicale assistée au laser femtoseconde (KLEfs)**

Le laser femtoseconde est utilisé dans notre étude pour la phase de préparation du greffon. Celle-ci se déroule alors au bloc opératoire, en présence du technicien/mainteneur du laser, avant l'entrée en salle du patient, permettant l'utilisation d'une unique salle et l'enchaînement de sa préparation avec son conditionnement dans des conditions stériles.

Description du déroulement de sa préparation :

- Le greffon est monté sur la chambre artificielle du laser femtoseconde, face épithéliale vers le haut, endothélium protégé par visco-élastique
- Desépithélialisation de la cornée selon la pachymétrie initiale du greffon
- Installation de la pièce à main du laser femtoseconde en contact avec le greffon cornéen
- Activation de la succion, vérification du centrage et de l'adhésion
- Activation de la découpe sur une profondeur et un diamètre définis selon la pachymétrie préopératoire du greffon afin d'obtenir un lenticule d'environ 100µ
- Arrêt de la succion et retrait de la pièce à main du laser
- Retrait manuel du volet cornéen superficiel par libération des ponts tissulaires résiduels
- Transfert du greffon dans un trépan de Baron afin de réaliser son conditionnement dans l'injecteur.

Le reste de la procédure est identique à la technique chirurgicale de référence.

A noter, un patient de ce groupe KLEfs a été opéré pour rejet de son précédent greffon endothélial et a donc nécessité le retrait de ce greffon à la place de l'étape de descemétorhexis et stripping habituel.

#### IV. Résultats préliminaires comparatifs

##### 1. Le déroulement opératoire

		KLEfs (6)	KLEex (11)	p
Mode anesthésique		3 AG / 3 APB	6 AG / 5 APB	1
Diamètre du greffon	7	0	1	
	7,25	0	0	
	7,50	2	2	
	7,75	2	3	
	8	2	5	
	<b>Moyenne</b>	7,75	7,75	0,79
Complications per-opératoires		1 complément de kératectomie manuelle	1 profondeur de découpe inégale	
Injection sous-conjonctivale de dexaméthasone		1/6 (17%)	6/11 (54%)	0,30
Durées (moyennes)	Préparation du greffon	44 minutes dont 75 secondes de fonctionnement laser	15 à 30 minutes (estimation)	
	Conditionnement (suction + découpe)		44 minutes	
	Chirurgie	37 minutes	27 minutes	0,39

Le mode anesthésique (anesthésie générale AG ou peri-bulbaire APB) est retrouvé identique dans les 2 groupes ce qui est tout à fait attendu car l'étape chirurgicale du patient est identique dans les 2 groupes.

Le diamètre moyen des greffons postérieurs est également identique et ne dépend pas de la technique chirurgicale choisie.

Une seule complication a été retrouvée dans chaque groupe lors de la préparation du greffon :

- **Pour le groupe KLEex**, une kératectomie lamellaire manuelle s'est déroulée de profondeur inégale, responsable de la persistance d'un épais croissant stromal en périphérie.
- **Pour le groupe KLEfs**, la persistance de quelques ponts tissulaires centraux chez le patient n.2, a rendu nécessaire une kératectomie lamellaire centrale localisée pour retirer le volet cornéen, mais n'entravant pas la poursuite de la procédure.

La préparation du greffon a nécessité l'utilisation d'une unique salle opératoire dans le groupe KLEfs, alors que dans le groupe KLEex, la préparation du greffon a demandé l'utilisation d'une deuxième salle avec le personnel et le matériel nécessaires à cette préparation.

De plus, la durée de la préparation du greffon a considérablement été diminuée ; en effet, la préparation du greffon et son conditionnement en salle opératoire n'a duré que 44 minutes en moyenne dans le groupe KLEfs contre 15 à 30 minutes de préparation en salle technique ajoutées à 44 minutes de conditionnement en moyenne en salle opératoire dans le groupe KLEex, soit une estimation de plus d'une heure.

La durée moyenne de la procédure chirurgicale du patient est retrouvée plus élevée dans le groupe KLEfs (pas de différence significative) alors que cette partie de la procédure ne diffère pas entre les 2 groupes. Cette différence s'explique par la présence dans le groupe KLEfs d'une chirurgie ayant duré 73 minutes dans un contexte de deuxième greffe lamellaire postérieure dans les suites d'un rejet de greffe. Après exclusion de ce patient, la durée moyenne de la procédure chirurgicale s'abaisse à 29 minutes en moyenne dans le groupe KLEfs.

Les paramètres de préparation des greffons assistés par les différents lasers :

- **Pour les KLEex :**
  - La profondeur de la kératectomie lamellaire n'était connue que pour les greffons préparés avec trépanation soit 5 dossiers sur 11. La profondeur moyenne de trépanation était alors de 425 $\mu$ .

- La profondeur moyenne de photoablation par laser excimer pour les 11 patients était retrouvée à 136 $\mu$  (de 70 à 200 $\mu$ ).
- **Pour les KLEfs** : les paramètres du laser femtoseconde utilisés étaient calculés selon la pachymétrie initiale afin d'obtenir un greffon d'une épaisseur avoisinant les 100 $\mu$ .

Le pelage de l'épithélium cornéen était réalisé si la pachymétrie du greffon délivré était supérieure à 600 $\mu$  permettant l'amincissement préalable du greffon d'environ 40 $\mu$ .

Les 4 premiers patients ont été opérés par le modèle *CrystalLine*, et les 2 derniers par le modèle *LDV Z6*.

Les paramètres utilisés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Patient n.	1	2	3	4	5	6	Moyenne
Epithélium	Conservé	Pelage	Conservé	Pelage	Pelage	Pelage	
Profondeur ( $\mu$ )	500	450	500	500	500	500	<b>492</b>
Diamètre (mm)	9,4	8,8	8,8	8,8	9	9	<b>8,97</b>

54% les patients du groupe KLEex ont reçu une injection sous-conjonctivale de dexaméthasone contre seulement 17% du groupe KLEfs. Cette différence n'est pas significative compte tenu du faible nombre de patients mais montre une tendance des opérateurs à moins utiliser de corticoïdes chez les patients opérés par KLEfs.

## 2. Le post-opératoire à court terme

La durée d'hospitalisation, évaluée en nombre de nuits post-opératoires, est comparable dans les 2 groupes : 2,7 nuits en moyenne dans le groupe KLEex contre 3 nuits dans le groupe KLEfs (p= 0,71).

Le nombre de réinjections d'air en chambre antérieure au cours du premier mois a été évalué afin d'apprécier l'adhérence des greffons postérieurs.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le nombre de patients ayant nécessité une ré-injection d'air en chambre antérieure.

Cependant, les patients du groupe KLEfs ont tendance à avoir été moins réinjectés que les patients du groupe KLEex.

Dans les 2 groupes la majorité des réinjections a eu lieu entre J5 et J15, comme le résume le tableau ci-dessous :

	KLEfs				KLEex			
Nombre de patients réinjecté	3/6 soit 50%				8/11 soit 72%			
					p=0,6			
Nombre de réinjections	0	1	2	3	0	1	2	3
Nombre de patients	0	2	0	1	4	5	3	0
Première ré-injection	<J5		J5-15	J15-30	<J5		J5-15	J15-30
	0		2	1	2		6	0

### 3. Le suivi post-opératoire

Le suivi post-opératoire a été réalisé à M1, M4, M6-8 et M12.

Total de patients opérés	6 KLEfs	11 KLEex	p
Patients non revu à M1	1	3	
Moyenne de suivi (jours) des patients revus au moins à M1 ± ET	286 ± 129	318 ± 128	0,93
Médiane	321	337	

#### a. Les complications post-opératoires

Les complications post-opératoires ont été analysées dans les 2 groupes :

##### - **Dans le groupe KLEex :**

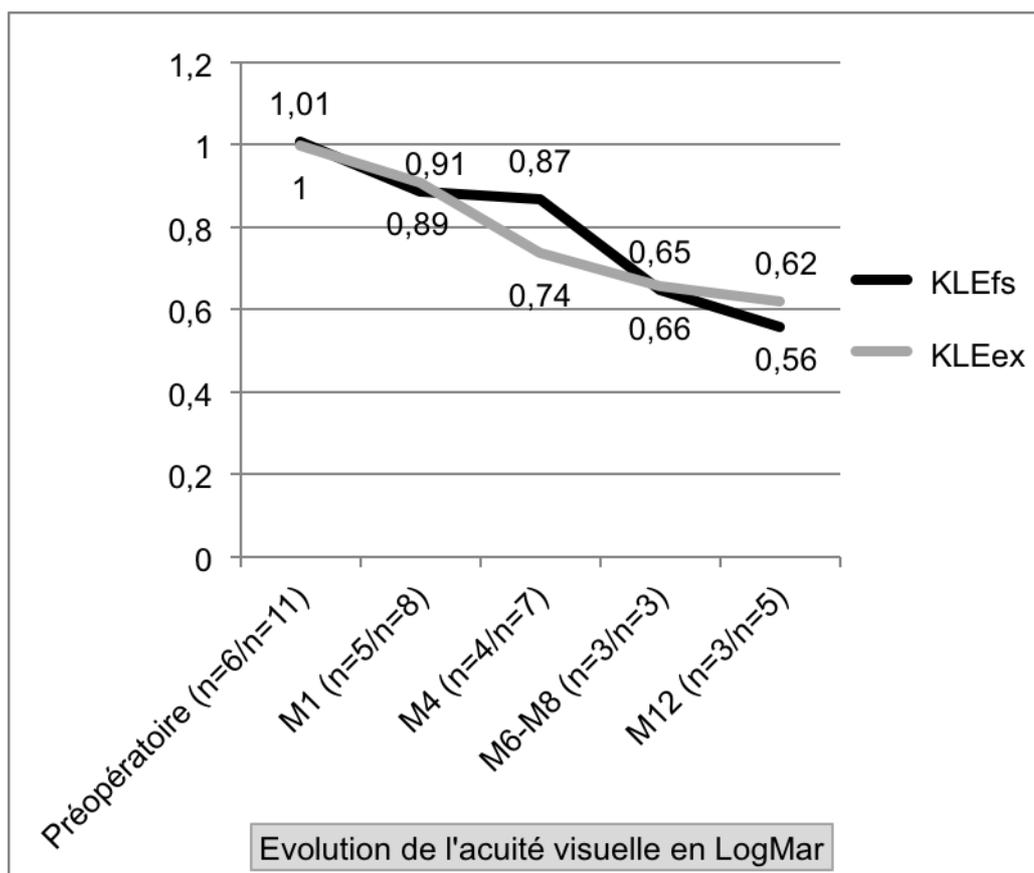
- Un échec de greffe à M4 sur un œil avec une pachymétrie initiale >1000µ a été converti en kératoplastie transfixiante à M6
- Une hypertonie oculaire importante a nécessité un traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie générale

- **Dans le groupe KLEfs :**

- 1 rejet de greffe à M4 a été responsable d'un échec complet de la greffe dans un contexte d'hypertonie oculaire décompensée
- 2 patients ont présentés des irrégularités du greffon à type de plis postérieurs, associées à des opacités de l'interface. Ces 2 patients avaient été opérés par le laser *CrystalLine*.

b. Evolution clinique : Acuité visuelle

Sur le plan fonctionnel, l'acuité visuelle présente un profil évolutif comparable dans les 2 groupes avec une amélioration de l'acuité visuelle tout au long du suivi par rapport à l'acuité visuelle de départ sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes ( $p$  entre 0,6 et 1 quelque soit le moment du suivi).

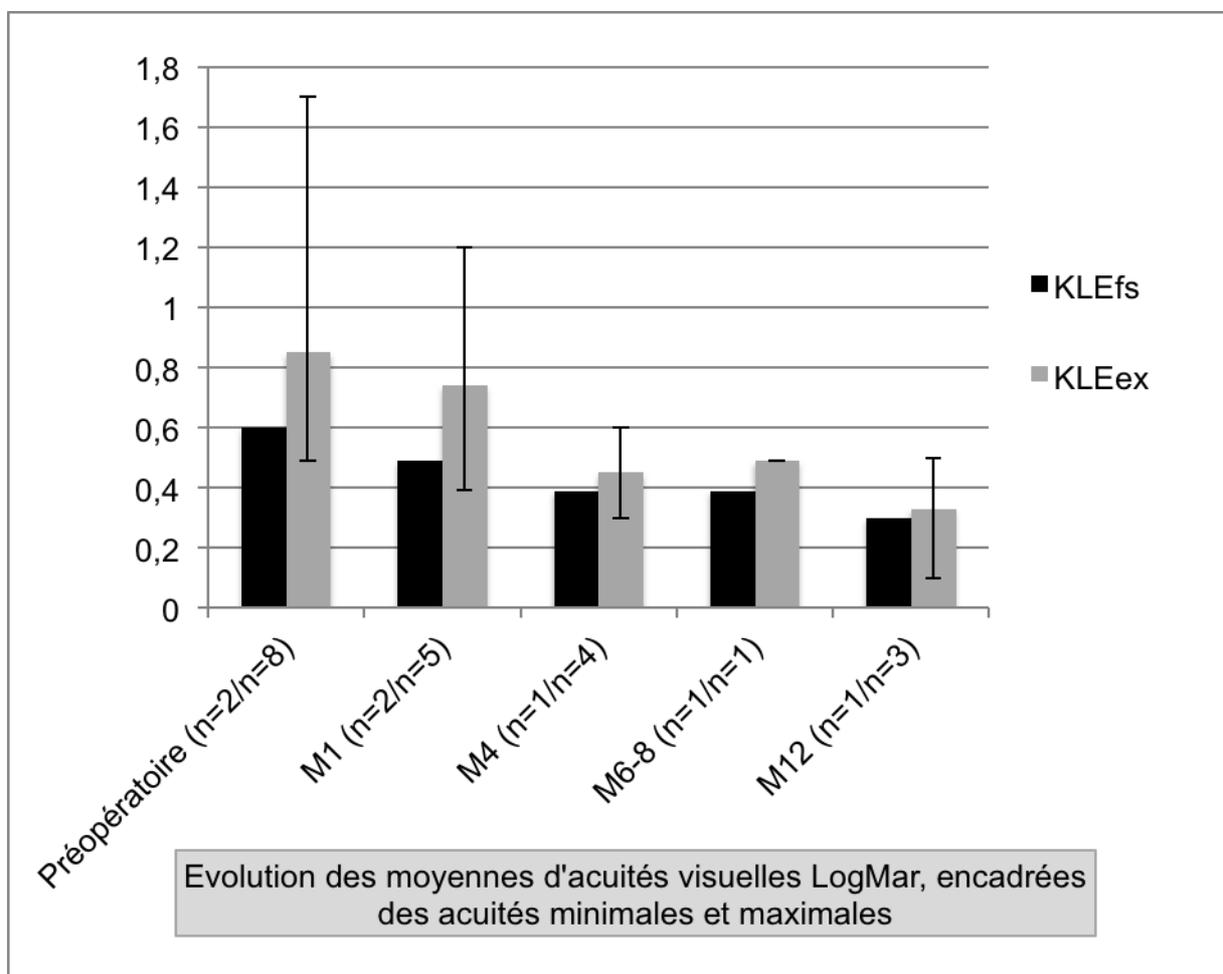


L'acuité visuelle moyenne à 12 mois est retrouvée à 0,56LogMar dans le groupe KLEex et 0,62LogMar dans le groupe KLEfs soit environ 2,5/10<sup>ème</sup>.

Ces moyennes d'acuité visuelle sont à pondérer par la présence dans chacun des 2 groupes, de patients porteurs de pathologies ophtalmologiques associées limitant leur potentiel de récupération visuelle (tableau paragraphe D.I.).

Dans le groupe KLEfs seulement 2 patients sur 6 n'avaient pas de pathologies associées pouvant limiter leur récupération visuelle ; alors que dans le groupe KLEex, 3 patients sur 11 ont été opérés dans un but antalgique avec des potentiels de récupération inférieure à 2/10<sup>ème</sup>.

L'évolution des acuités visuelles des patients indemnes de pathologies ophtalmologiques entravant leur récupération visuelle est représentée ci dessous :

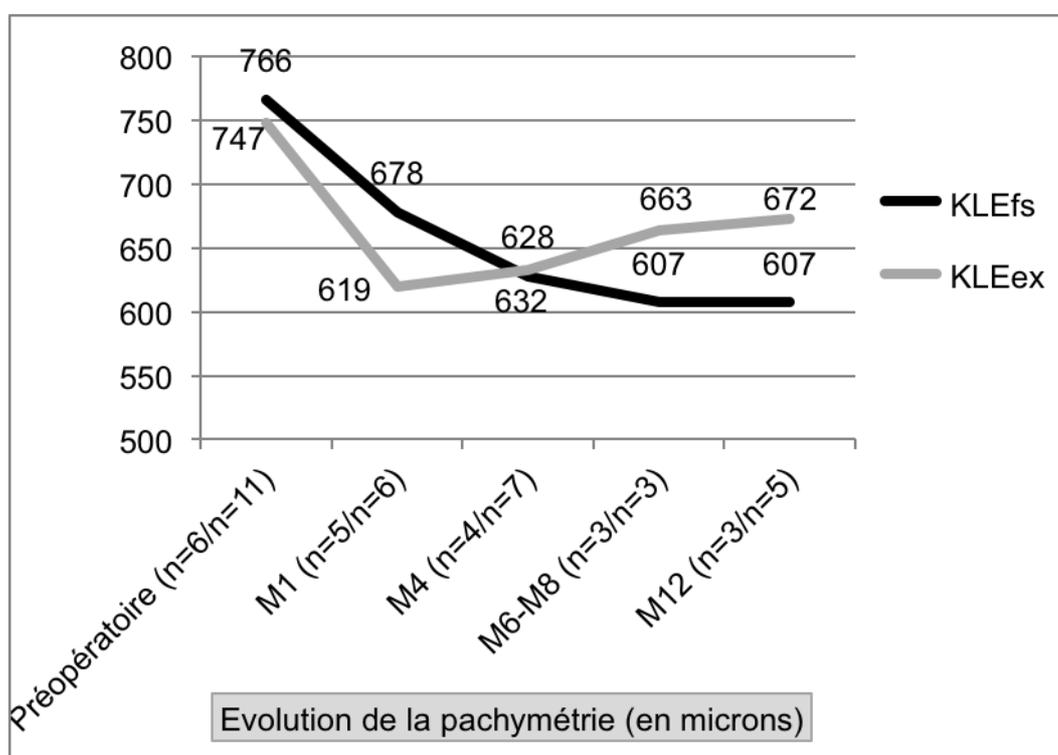


On constate sur ce schéma que la population KLEex de ce sous-groupe présente une atteinte pré-opératoire plus sévère que les 2 patients KLEfs.

Les acuités visuelles moyennes finales sont équivalentes autour de 0,3LogMar (soit 5/10<sup>ème</sup>) mais avec une acuité visuelle maximale meilleure dans le groupe KLEex de 0,1LogMar (soit 8/10<sup>ème</sup>).

c. Evolution paraclinique : pachymétrie, épaisseur du greffon, spéculaire

L'évolution de la pachymétrie retrouve une baisse importante mais non significative de cette épaisseur dans les 2 groupes entre la pachymétrie préopératoire et M12 ( $p=0,12$  quelle que soit la technique chirurgicale réalisée). Cette diminution la pachymétrie signe l'efficacité de la procédure sur la reprise de la déturgescence cornéenne et suit le profil évolutif suivant :



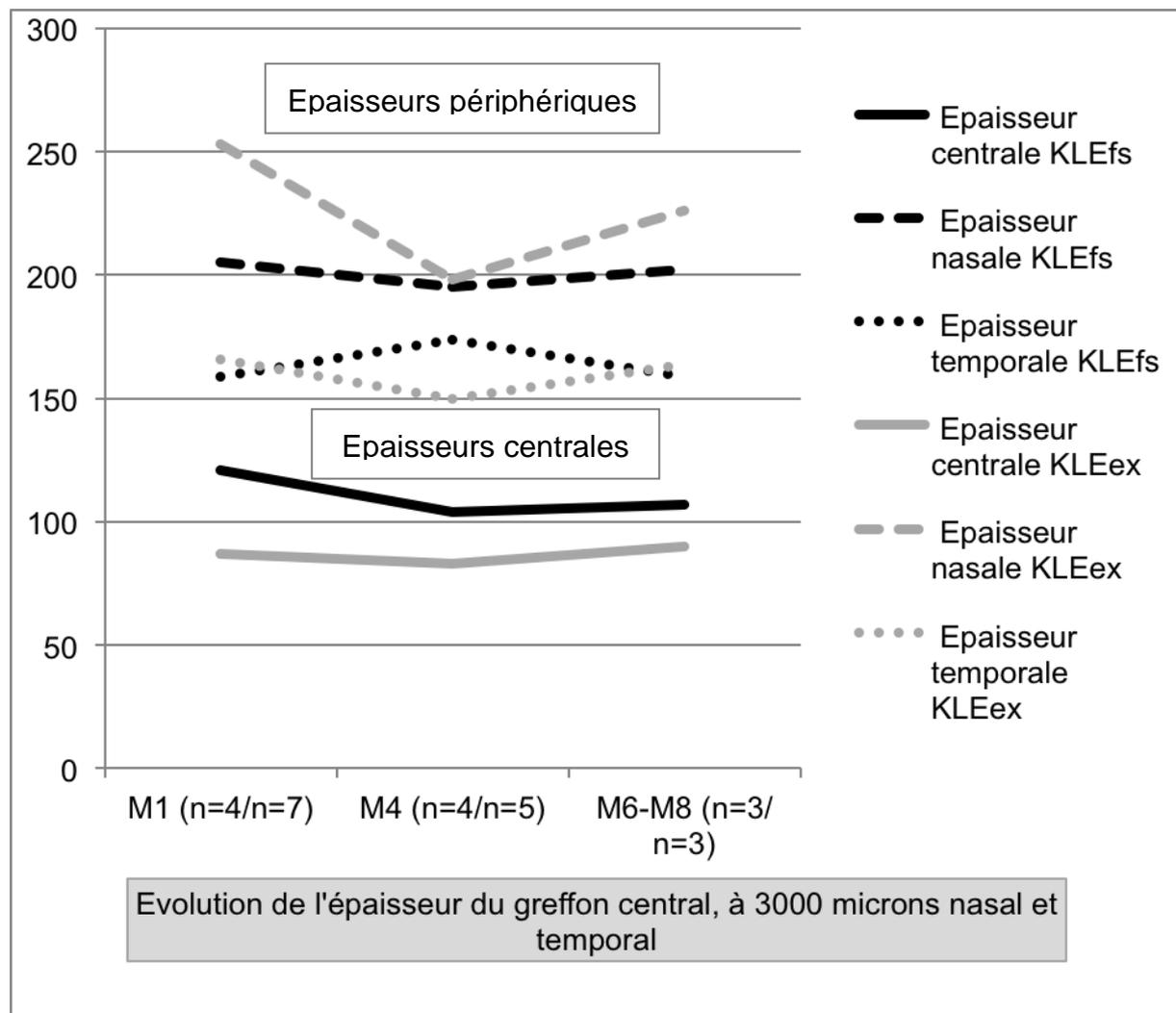
Il n'existe aucune différence statistiquement significative de pachymétrie entre les 2 groupes quel que soit le moment du suivi ( $p$  entre 0,18 et 1).

L'évolution de l'épaisseur du greffon en central, à 3000 $\mu$  nasal et 3000 $\mu$  temporal à été évaluée sur l'analyse OCT.

Les 2 techniques permettent d'obtenir des greffons fins de respectivement 121 $\mu$  dans le groupe KLEfs contre 88 $\mu$  dans le groupe KLEex à 1 mois sans différence statistiquement significative ( $p=0,16$ ).

Cette différence d'épaisseur centrale moyenne de greffon entre les 2 groupes diminue tout au long du suivi : 33 $\mu$  à 1 mois, 21 $\mu$  à 4 mois, 17 $\mu$  à 6-8mois.

Le profil évolutif des épaisseurs du greffon est représenté sur le schéma ci-dessous :

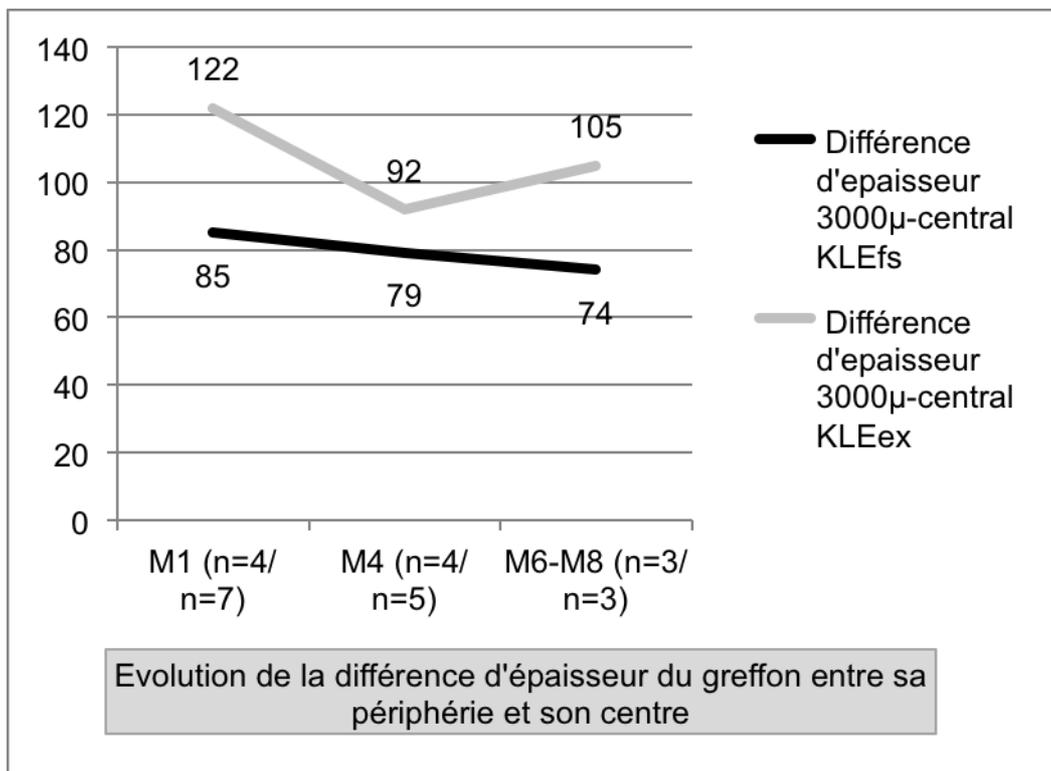


Commentaires de la figure : Les épaisseurs centrales des 2 groupes sont proches et autour de 100 $\mu$ . Les 3 courbes noires des KLEfs sont plus rapprochées que les 3 courbes grises des KLEex, signant des greffons plus réguliers en épaisseurs entre le centre et la périphérie.

Nous avons également analysé la régularité d'épaisseur des greffons postérieurs obtenus avec les 2 techniques.

Pour cela nous avons calculé la différence entre l'épaisseur périphérique du greffon (à 3000 $\mu$  temporal et 3000 $\mu$  nasal) et son épaisseur centrale.

Voici les résultats retrouvés :



Cette différence n'est à aucun moment du suivi statistiquement significative (p entre 0,12 et 0,8) mais montre une tendance à réaliser des greffons plus réguliers en épaisseur avec le laser femtoseconde alors que la technique KLEex semble plus pourvoyeuse de greffons lenticulés (fins au centre mais épais en périphérie).

L'évaluation de la sécurité endothéliale s'est révélée plus difficile car les mesures spéculaires post-opératoires ont été limitées par le syndrome d'interface, ce qui explique le faible nombre de mesures obtenues.

L'évaluation de la densité endothéliale pré-opératoire des greffons a été effectuée, quant à elle, par comptage au microscope du laboratoire de la banque multi-tissus et retrouve des densités comparables dans les 2 groupes.

		KLEfs	KLEex
Décompte endothélial en banque	Moyenne ± ET	2791 ± 142	2793 ± 237
	Médiane	2775	2750
M1	Nombre de mesures	2	1
	Spéculaire moyen (C/mm <sup>2</sup> )	1176	1188
	Minimum - Maximum	730-1623	
M4	Nombre de mesures	1	2
	Spéculaire moyen (C/mm <sup>2</sup> )	1329	1428
	Minimum - Maximum		1004-1852
M6-8	Nombre de mesures	3	1
	Spéculaire moyen (C/mm <sup>2</sup> )	1335	761
	Minimum - Maximum	1070-1610	
M12	Nombre de mesures	3	2
	Spéculaire moyen (C/mm <sup>2</sup> )	1392	1570
	Minimum - Maximum	908-1606	1141-2000

L'interprétation de ces résultats est d'analyse délicate et prudente compte tenu du faible nombre de mesures.

Les quelques mesures quantitatives réalisées retrouvent une densité endothéliale entre 1000 et 2000 C/mm<sup>2</sup> quelle que soit la durée de suivi, signant une perte d'environ 50% de cellules endothéliales en per et post-opératoire.

Nous pouvons également noter que l'analyse spéculaire a été plus souvent réalisable dans le groupe KLEfs que dans le groupe KLEex, comparativement au nombre de patients. Cela laisserait supposer une interface moins gênante pour la mesure spéculaire dans le groupe KLEfs par rapport au groupe KLEex.

#### 4. Synthèse et commentaires sur ces résultats comparatifs préliminaires

Dans cette partie de l'étude, nos 2 populations initiales sont comparables démographiquement et en terme de sévérité de la pathologie initiale.

Les résultats obtenus présentent cependant les mêmes limites que pour les greffes lamellaires antérieures profondes : le faible nombre de patients et la durée de suivi limitée lié au profil même de cette étude préliminaire.

Néanmoins, nous pouvons souligner les avantages indéniables de cette nouvelle procédure chirurgicale en termes de facilité de réalisation, rapidité et de sécurité de préparation du greffon.

Notre technique chirurgicale de référence présente un double inconvénient : sa réalisation dans une deuxième salle délocalisée augmentant le coût en matériel et personnel dédié, mais également son imprécision dans la profondeur de découpe pouvant conduire à des perforations endothélio-descemetique lors de la préparation dépendant de l'expérience du chirurgien.

En effet, la kératectomie lamellaire manuelle initiale est réalisée à une profondeur imprécise, complétée par une photoablation au laser excimer de profondeur variable, appréciée visuellement en lampe à fente. Aucune perforation endothéliale n'est retrouvée dans notre échantillon mais une telle complication est déjà survenue auparavant (opérateur dépendant). Cette perforation, lorsqu'elle survient, est le plus souvent très limitée et ne compromet pas la poursuite de la procédure ; mais elle peut parfois être plus étendue et rendre le greffon inutilisable.

Le laser femtoseconde permet le choix de la profondeur de découpe paramétrée selon la pachymétrie du greffon, limitant le risque de perforation lors de la préparation, rendant la précision de cette étape plus sûre et indépendante de l'expérience du chirurgien.

La réalisation des étapes de préparation et conditionnement du greffon dans une salle commune à la chirurgie du patient a pour avantages une diminution des moyens matériels et humains, une limitation de manipulations, une diminution des facteurs de risques en termes de transport, conservation et sécurité endothéliale.

Aucune complication opératoire n'a été constatée lors de la préparation des greffons par le laser femtoseconde.

Nous avons également mis en évidence un gain de temps indéniable dans la préparation du greffon : passée de 15 à 30 minutes, à 75 secondes de découpe en moyenne.

L'analyse du suivi post-opératoire immédiat montre une moindre proportion de patients du groupe KLEfs à avoir nécessité une ré-injection de bulle d'air dans les semaines suivant la chirurgie (sans différence statistiquement significative). Cette tendance à une meilleure adhérence des greffons postérieurs peut être discutée et expliquée par 2 phénomènes distincts : soit une plus grande irrégularité et rugosité de la découpe femtoseconde permettant un meilleur accolement immédiat du greffon soit une reprise plus rapide du fonctionnement de la déturgescence cornéenne moins sidérée par cette procédure que par la procédure de KLEex.

L'analyse de suivi à plus long terme ne retrouve pas de complications post-opératoires directement imputables à la technique chirurgicale adoptée.

Les résultats anatomiques et fonctionnels sont comparables dans les 2 groupes, aussi bien sur l'acuité visuelle, la pachymétrie ou l'épaisseur de greffon central. De nombreux patients de l'étude étaient porteurs de pathologies ophtalmologiques multiples entravant leur potentiel de récupération visuelle. Ceci explique que la moyenne d'acuité visuelle de tous les patients confondus soit d'environ 0,6LogMar (équivalent à 2,5/10<sup>ème</sup>). L'analyse du sous-groupe de patients porteurs uniquement de leur décompensation endothéliale retrouve une acuité visuelle moyenne finale similaire dans les 2 groupes de 0,3LogMar dans le groupe KLEfs et 0,33LogMar dans le groupe KLEex (équivalent à 5/10<sup>ème</sup>). Cependant, il faut noter que les patients opérés par KLEex présentaient un tableau clinique de départ plus sévère. Les résultats visuels de ces patients mettent en évidence une variabilité importante de récupération pouvant atteindre les 8/10<sup>ème</sup>.

Nous avons également constaté des irrégularités de découpes des lenticules préparés au laser femtoseconde avec visualisation de plis postérieurs concentriques

sur les premiers greffons, consécutifs à l'aplanation cornéenne pendant la découpe ; ces irrégularités pouvant être responsables d'opacités de l'interface. Associé à cela, le patient n.2 a présenté une persistance de ponts tissulaires résiduels centraux nécessitant une kératectomie lamellaire manuelle localisée. Ces anomalies de découpe ont été constatées sur des greffons préparés par le modèle *CrystalLine* et ne se sont pas reproduits sur les 2 patients opérés avec le modèle *LDV Z6*. Cette amélioration demande à être confirmée sur un nombre plus important de patients.

L'analyse OCT des greffons retrouve des épaisseurs comparables dans les 2 groupes confirmant que les 2 techniques chirurgicales permettent la création de greffons postérieurs fins malgré la visualisation de plis postérieurs sur certains greffons obtenus par KLEfs.

Une analyse plus précise de cette épaisseur montre une tendance à la création de greffons plus épais en périphérie avec la technique KLEex qu'avec la technique KLEfs. Il serait intéressant de rechercher si la création de greffons lenticulés est responsable d'un shift hypermétropique plus important chez ces patients.

Notre étude montre bien la faisabilité de la technique de KLEfs et ses avantages en termes de simplification, rapidité, reproductibilité et gain de temps et de matériel. La découpe des greffons postérieurs par laser femtoseconde est donc possible sans complication spécifique liée à cette nouvelle procédure et diminuant la variabilité inter-opérateur lors de la préparation.

Les résultats post-opératoires de cette petite série ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de résultats fonctionnels pour le patient ; cependant les constatations cliniques post-opératoires s'accordent sur le fait que les interfaces greffon-stroma semblent globalement de moins bonne qualité lorsqu'elles sont obtenues par laser femtoseconde ; ceci pouvant entraver la récupération visuelle, à confirmer sur une série de plus grande ampleur.

## **E. Discussion : Apport du laser femtoseconde dans la réalisation des kératoplasties lamellaire**

Le laser femtoseconde a indiscutablement fait ses preuves aujourd'hui comme outil ultra-précis de découpe cornéenne superficielle pour la réalisation de capot de LASIK. Il a prouvé sa supériorité par rapport au microkératome en précision, reproductibilité et sécurité.

Notre étude a pour but d'évaluer les avantages de ce laser dans la réalisation des greffes lamellaires en termes de simplification de la procédure chirurgicale, rapidité de réalisation, sécurité de la technique et résultats fonctionnels.

Cette étude préliminaire décrit les premiers cas opérés par cette nouvelle technologie laser dans notre établissement et a été rendue possible grâce au financement de ce projet innovation-recherche par le CHU de Nantes. Elle présente comme principales limites son faible nombre de patients et son suivi limité correspondant à la période de réalisation de ce projet et expliquant l'absence de résultats statistiquement significatifs mais uniquement des analyses de tendance.

Elle compare la technique chirurgicale de référence bien connue par les 2 chirurgiens, à une nouvelle technique faisant appel à des connaissances et des manipulations spécifiques nécessitant une courbe d'apprentissage.

La plateforme de laser femtoseconde Ziemer® a été choisie pour ce projet car elle est aujourd'hui la seule plateforme mobile entrant dans les blocs opératoires, permettant ainsi la réalisation de tous les temps chirurgicaux dans la même salle.

Ce laser femtoseconde présente l'avantage d'être non amplifié, réalisant des découpes plus précises et plus lisses que les lasers amplifiés, par la multiplication de spots très rapprochés de l'ordre du micron.

Ses inconvénients existent malgré tout. Sa surface d'aplanation est responsable dans la préparation des greffons KLEfs, de l'apparition de plis postérieurs lors de la découpe. Et lors du début de l'étude, le modèle *CrystalLine* utilisé pour les premiers patients, ne permettait pas la réalisation des bords verticaux des KLAP. Les innovations technologiques apportées sur le modèle *LDV Z6* ont amélioré la qualité des découpes mais ne sortent pas encore du profil de découpe classique circulaire à bords verticaux.

D'un point de vue médico-technique, les chirurgies assistées au laser femtoseconde présentent l'avantage de leur rapidité de réalisation par rapport aux découpes manuelles. Cet élément est bien mis en évidence dans le groupe KLEfs, où l'utilisation du laser permet de ne plus multiplier les temps et les lieux opératoires, diminuant par la même occasion les facteurs de risques éventuels d'un transport et d'une manipulation supplémentaire.

Cette rapidité chirurgicale n'est pas encore retrouvée dans le groupe KLAPfs, probablement en lien avec la courbe d'apprentissage de manipulation du laser. Il est tout de même intéressant de noter l'augmentation du nombre de procédures réalisées en ambulatoire dans ce groupe, optimisant ainsi les coûts d'hospitalisation.

Aucune complication n'a été mise en évidence dans notre étude lors de l'utilisation du laser femtoseconde ni sur le patient receveur d'une KLAP ni sur les greffons utilisés pour les KLE, confirmant la sécurité de ces procédures.

Le paramétrage ultra-précis de profondeur de découpe laser limite le risque de perforation endothélio-descemetique dans les 2 populations étudiées et rendent ces deux procédures plus reproductibles et moins dépendantes de l'expérience du chirurgien.

Dans le groupe KLAPfs, il permet d'obtenir un mur stromal postérieur résiduel d'une épaisseur connue du chirurgien qui sécurise et facilite l'approche du plan endothélial et diminue les risques de perforations endothélio-descemetique par erreur d'appréciation de la profondeur restante.

Dans le groupe KLEfs, il réalise la découpe stromale à une profondeur précise prédéfinie, contrairement à la photoablation excimer d'appréciation plus difficile et opérateur dépendant.

Ce gain de précision et de reproductibilité est l'atout majeur de cette nouvelle approche chirurgicale diminuant, de fait, la courbe d'apprentissage de ces procédures complexes rendant accessibles ces chirurgies à un plus grand nombre d'opérateurs.

Les résultats fonctionnels sont comparables dans nos populations étudiées. Une étude de plus grande ampleur serait nécessaire pour mettre en évidence des différences de récupérations fonctionnelles dans les groupes comparés.

## **Les résultats des études sur les KT applicables aux KLAP**

Les principales études réalisées à ce jour ont analysé l'effet du laser femtoseconde dans les KT et ont permis d'améliorer les connaissances des effets du laser sur le tissu cornéen.

Aucune complication per-opératoire imputable à l'utilisation de ce laser n'a été notée.

Les études se sont tout d'abord intéressées à la sécurité de la procédure notamment en terme de déperdition endothéliale aux bords de la trépanation. La sécurité endothéliale a été affirmée par Kim et al. qui retrouvaient significativement moins de dommages endothéliaux liés au laser femtoseconde dans les KT par rapport à la trépanation manuelle sur des yeux porcins [53]; elle a, par la suite, été confirmée par Angunawela et al. [54] qui ont montré une moindre variation pressionnelle per-opératoire avec une moyenne de 37mmHg, une moindre déperdition en cellules endothéliales et une meilleure reproductibilité de l'angulation des bords du greffon assurant une meilleure congruence dans les KT assistées au laser femtoseconde.

De récentes études ont montré que ce laser était responsable au niveau cellulaire d'une activation kératocytaire intense sur les zones de trépanation. Une analyse en microscopie confocale de patients opérés de KT assistée au laser femtoseconde retrouve une activation majeure des kératocytes et des cellules dendritiques en post-opératoire, de façon plus marquée que lors d'une KT manuelle, associée à une ré-innervation plus rapide, signant un mécanisme de cicatrisation intense [55]. Ceci explique la cicatrisation plus précoce des KT assistées au laser par rapport aux techniques manuelles, constatée dans la majorité des études, permettant un retrait plus précoce des fils de suture. Ainsi J.L.Bourges sur une série de 18 KT femtoseconde obtenait un retrait moyen de toutes ses sutures à 6 mois contre 17,5 mois dans son groupe KT manuelle [56] ; Price et al. constataient une fibrose de la cicatrice dès 3 mois autorisant un retrait total des sutures à  $7 \pm 1,9$  mois [57] ; et Bahar et al. abaissaient encore ce délai à 4,1 mois [58]. Cette activation de la cicatrisation permet d'envisager un retrait plus précoce des fils de suture notamment sur des terrains de cicatrisation habituellement lente comme les dystrophies endothéliales ; diminuant dans le même temps, les complications liées aux fils (surinfections bactériennes et rejet notamment).

Les schémas de trépanation cornéenne non linéaires « encastrables » dans l'épaisseur des berges du stroma du receveur et du donneur ont été développées pour atteindre un double but : augmenter la surface de contact et donc la surface de cicatrisation mais également améliorer la congruence des bords afin d'améliorer la surface cornéenne, la résistance biomécanique cornéenne et diminuer les risques d'ectasies et de déjantement du greffon.

Bahar et al. ont évalué la résistance pressionnelle de chacune de ces découpes. La configuration Top-Hat a montré la plus grande stabilité biomécanique suivie du profil mushroom [59]. Mais aucune étude ne possède, assez de recul pour affirmer un bénéfice à long terme sur la stabilité du greffon et la résistance cornéenne.

Les profils de découpes frontales non circulaires de formes géométriques notamment décagonales avaient initialement pour but d'améliorer la stabilité et le centrage du greffon en espérant ainsi diminuer l'astigmatisme post-opératoire. Une seule étude a été publiée par Proust et al. à ce sujet retrouvant des résultats encourageants en terme de cylindre post-opératoire avec une valeur manifeste de  $1,9 \pm 1,2D$ , une valeur topographique de  $3,1 \pm 1,2D$  mais sur uniquement 16 patients et un suivi limité de 9 mois [60].

L'astigmatisme post-opératoire a également été évalué sur des profils de découpe circulaires avec des résultats variables et contradictoires. [58,61–63].

Chamberlain et al., quant à eux, ne mettent pas en évidence de différence significative sur les aberrations optiques de hauts ordres post-opératoires, entre les kératoplasties réalisées manuellement ou par laser femtoseconde [64].

En résumé, les études évaluant les KT assistées au laser femtoseconde s'accordent sur une vitesse de cicatrisation des bords du greffon plus rapide permettant un retrait plus précoce des fils de suture, sur une sécurité endothéliale augmentée et sur une récupération visuelle plus rapide les premiers mois sans retrouver de différence statistiquement significative sur les acuités visuelles finales [57,65–70].

Par contre, malgré une cicatrisation meilleure, les résultats concernant la réduction des cylindres d'astigmatismes post-opératoires restent controversés.

## **Les résultats des KLAPfs**

La plupart des résultats des études sur les KT sont extrapolables aux KLAP ; cependant peu d'études ont été publiées sur l'utilisation du laser femtoseconde dans les KLAP malgré les avantages reconnus de la KLAP sur la KT dans les pathologies cornéenne à stroma sain, en termes de sécurité et viabilité des greffons (cf A.III.3.).

En 2009, Farid et al. décrivent le premier « case-report » de KLAP assistée au laser femtoseconde en configuration zigzag avec la technique de Big-bubble. Dans leur cas, le laser n'effectuait que la trépanation partielle sans kératectomie lamellaire profonde. Ils ne retrouvaient pas de complications opératoires et notaient une plus grande facilité de réalisation de la procédure grâce à la précision de profondeur de la trépanation réalisée par le laser [71].

En 2010, Chan et al. publient leurs résultats préliminaires sur 7 yeux opérés de KLAPfs en configuration mushroom mais dans cette étude le plan endothélio-descemétique était obtenu par dissection manuelle (Technique de Melles) sans création de Big-bubble, ce qui limite les comparaisons possibles avec notre propre étude [72].

En 2013 puis 2014, Shehadeh-Mashor et al, publient également leurs travaux sur la KLAPfs en configuration mushroom sur une série de 19 yeux, dont le plan endothélio-descemétique était retrouvé soit par la technique de Melles (12 patients) soit par Big-bubble (2 patients) soit par Big-bubble partielle suivie d'une dissection manuelle (5 patients). Le profil mushroom était favorisé car jugé le plus approprié à la pathologie kératoconique : profil de diamètre plus important en superficie qu'en profondeur, emportant la plus grande surface stromale antérieure pathologique et réalisant l'interface endothélio-descemétique la moins étendue en cas de rupture. Ils ne trouvaient pas de différence avec un groupe comparatif de 19 yeux opérés de KLAPm en termes de complications opératoires, d'acuité visuelle finale, cylindre d'astigmatisme et kératométries post-opératoires, mais notaient une récupération plus rapide au 3<sup>ème</sup> mois [73,74].

Toutes ces études restent limitées en nombre de patients et durée de suivi. Elles confirment la faisabilité de la KLAP assistée au laser femtoseconde en découpe verticale ou profils encastrables. Une seule de ces études compare les résultats

obtenus en KLAPfs par rapport à la trépanation manuelle retrouvant, comme dans notre étude, des résultats fonctionnels comparables dans les 2 groupes.

La question de la sécurité endothéliale dans les KLAPfs n'a pas été abordée dans ces études, probablement dû au fait que le laser femtoseconde ne réalise pas de trépanation de pleine épaisseur comme dans les KT. Il réalise une découpe lamellaire profonde supplémentaire protégée de l'interface endothélio-descémétique par environ 100 microns de stroma résiduel. Dans notre étude, aucune déperdition endothéliale supplémentaire n'est notée par rapport à la technique manuelle.

Une dernière équipe, celle de Buzzonetti et al. s'est intéressée à la sécurité et à la reproductibilité de la Big-bubble dans la KLAPfs. Ils ont mis au point un modèle opératoire appelé « IntraBubble » qui s'approche au plus près de l'interface endothélio-descémétique. Pour cela, en plus de réaliser une découpe stromale profonde laissant un mur postérieur de 100 $\mu$ , ils réalisent dans le même temps laser, la création d'un tunnel intrastromal incliné jusqu'à l'apex cornéen à 50 $\mu$  de l'endothélium permettant l'introduction d'une canule mousse pour la réalisation de l'aérodélinéation.

Ils obtiennent, grâce à cette technique, 82% de succès de big-bubble, avec seulement 2 ruptures endothélio-descémétiques sur 35 procédures [75,76].

Au total, notre série de KLAPfs s'ajoute à ce petit nombre d'études déjà publiées sur le sujet. Notre série confirme que le laser femtoseconde a aujourd'hui une place de choix dans l'arsenal technique des KLAP permettant une plus grande reproductibilité et donc une plus grande sécurité de la procédure.

Les résultats fonctionnels en termes de cylindre d'astigmatisme et d'acuité visuelle sont similaires, dans les études publiées comme dans la nôtre.

L'évolution des profils de découpe permettra peut-être à l'avenir de diminuer les astigmatismes parfois majeurs post-opératoires responsables d'une limitation de la récupération visuelle malgré un résultat anatomique parfait.

De plus, un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation du laser femtoseconde dans les KLAP serait la confirmation de l'accélération de la vitesse de cicatrisation et le retrait plus précoce des fils de sutures, comme cela a déjà été mis en évidence dans les études sur les KT.

## Les résultats des KLEfs

Le problème soulevé par l'application du laser femtoseconde dans les KLE est différent et entraîne plus de questionnements. Dans les KLAP, la découpe lamellaire profonde créée par le laser aboutit à une première interface qui est ensuite retirée pour laisser place au plan endothélio-descemetique parfaitement lisse. La qualité de la régularité de la découpe créée par le laser n'a donc aucune influence sur le résultat fonctionnel opératoire. Dans les KLE, l'interface délamainée par le laser femtoseconde est définitive et appliquée directement à la face postérieure de la cornée du receveur et nécessite donc régularité et transparence pour optimiser la récupération visuelle.

Les caractéristiques indéniables de la découpe au laser femtoseconde sont la précision de la profondeur et du diamètre de découpe, sa reproductibilité ainsi que sa rapidité de réalisation, qui sont tous des avantages incontestables. En effet, la déviation standard à la profondeur attendue lors d'une découpe profonde a été évaluée à  $15 \pm 14 \mu$  (contre 30 à  $60\mu$  pour le microkératome) et la déviation standard au diamètre attendu de  $0,12 \pm 0,15\mu$  [77]. Cependant de nombreuses interrogations persistent.

Comme décrit précédemment dans les KLAP, d'un point de vue cellulaire, le laser femtoseconde entraîne une activation kératocytaire intense dans le stroma cornéen profond. Ce qui était un avantage dans les KLAP devient un inconvénient majeur des KLE. En effet, dans les KLE, la zone de cicatrisation se situe dans l'axe visuel et cette activation kératocytaire intense, même si elle permet une meilleure adhérence du greffon, peut être pourvoyeuse d'une interface de moins bonne qualité.

L'activation kératocytaire est proportionnelle à l'énergie délivrée par les spots lasers, elle-même en lien avec la profondeur de la découpe. Ceci explique que le problème ne se soit pas rencontré dans la découpe des capots de LASIK réalisés à 100-200 $\mu$  de la surface cornéenne car ils ne nécessitent pas une délivrance importante d'énergie. Par contre, les découpes stromales profondes effectuées aux alentours de 400-450 $\mu$  nécessitent une énergie plus forte responsable de cette activation intense de cicatrisation.

Comme expliqué dans l'avant propos de ce travail, la régularité de la découpe du laser femtoseconde dépend de nombreux paramètres : paramètres inhérents au

laser (taille du spot, espacement entre les spots, énergie délivrée) mais également de la profondeur de découpe pourvoyeuse d'une proportion de diffraction intrastromale des effets du laser. De plus, les lamelles de collagène cornéenne deviennent de plus en plus compactes vers la profondeur du stroma, ce qui entraîne des irrégularités de découpe par une plus grande difficulté de focalisation du laser au delà de 220 $\mu$  [78].

La qualité de découpe du laser femtoseconde a tout d'abord été comparée *in vitro* à la technique la plus répandue : la découpe au microkératome.

Jones et al. en 2008 suivis de Mootha et al en 2011 ont montrés la supériorité de leur découpe microkératome par rapport à la découpe femtoseconde sur la régularité de la surface obtenue, analysée au microscope électronique [79,80]. Lombardo et al. ont analysé cette même surface par microscope à force atomique (microscope d'analyse de surface) évaluant la rugosité des surfaces obtenues par microkératome et par laser femtoseconde à des énergies variables. Ils ont mis en évidence une augmentation de la rugosité de l'interface croissante avec l'énergie délivrée ; alors qu'avec l'utilisation de l'énergie minimale de 0,5 $\mu$ J et d'un espacement entre les spots de 2 $\mu$ m, la régularité de la surface devenait comparable à la découpe mécanique au microkératome, laissant entrevoir des perspectives d'améliorations [81].

Trinh et al. ont, quant à eux, comparé en microscopie électronique les surfaces de coupes profondes réalisées selon quatre techniques opératoires différentes : 1/ Microkératome à 350 $\mu$ , 2/ Simple découpe laser femtoseconde à 400 $\mu$ , 3/ Double découpe laser à 300 $\mu$  puis 100 $\mu$  supplémentaires, 4/ Découpe au laser femtoseconde à 400 $\mu$  puis photoablation de 30 $\mu$  au laser excimer. La plus grande régularité de surface est obtenue avec le groupe 4/ après lissage au laser excimer, alors que la surface la plus irrégulière était obtenue par le groupe 2/ en simple découpe femtoseconde [82].

La technique de référence dans notre étude utilise donc la méthode de découpe qui semble la plus efficace sur la régularité de la surface de l'interface, alors que la simple découpe au laser femtoseconde utilisée dans notre groupe d'étude semble, *in vitro*, moins lisse.

D'autres solutions ont été proposées pour tenter d'améliorer la qualité de l'interface, notamment en diminuant l'énergie délivrée par réalisation d'une double découpe de moindre profondeur : une première découpe aux alentours de 300 $\mu$  puis une deuxième découpe après retrait du premier volet permettant de réaliser un greffon postérieur de moins de 100 $\mu$ .

Cette double découpe produit des qualités d'interfaces meilleures que la simple découpe profonde pouvant s'expliquer par la moindre énergie délivrée dans la deuxième découpe faite à une profondeur équivalente au capot de LASIK pourvoyeuse d'une moindre activation kératocytaire.

Ainsi Trinh et al. retrouvent ainsi une surface de leur groupe 3/ (double découpe) meilleure que celle du groupe 2/ (simple découpe) et Rousseau et al. obtiennent des surfaces de découpes comparables en régularité aux capots de LASIK [82,83].

Mais cette technique n'est envisageable qu'avec l'utilisation d'un laser femtoseconde à interface courbe épousant la surface cornéenne. Les analyses réalisées *in vitro* sur cette double découpe avec le modèle de laser à aplanation utilisé dans notre étude ont mis en évidence des irrégularités importantes de découpe avec apparition de plis postérieurs plus marqués lors de la deuxième aplanation, aboutissant à un lenticule postérieur de moins bonne qualité.

Pour tenter de diminuer l'énergie délivrée, la découpe du greffon par voie endothéliale sur greffon retourné a été tentée. Une première étude réalisée par Hjortdal et al., a étudié la faisabilité des découpes femtoseconde par voie endothéliale par interface courbe. Ils retrouvaient des greffons plus réguliers dans leurs épaisseurs avec une densité endothéliale moyenne à 6 mois de 1570 C/mm mais la mauvaise qualité de l'interface limitait la récupération visuelle post-opératoire [84]. Par la suite, Singh et al. ont analysé, *in vitro*, les découpes réalisées par voie trans-endothéliale par un laser femtoseconde non contact en immersion. Ils produisent ainsi des greffons d'épaisseur reproductible à 5 $\mu$ m près, réguliers entre le centre et la périphérie avec une intégrité endothéliale superposable au groupe contrôle non traité. Cependant d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats principalement en terme d'innocuité pour les cellules endothéliales [85].

Il est donc tout à fait possible d'obtenir, *in vitro*, une interface de qualité par laser femtoseconde par amélioration des paramètres d'utilisation : diminution de la taille du spot, diminution de l'espacement des spots, diminution de l'énergie délivrée (pouvant être obtenue par la double découpe par voie épithéliale ou par une simple découpe par voie endothéliale).

La sécurité endothéliale a également été testée *in vitro* pour les découpes par voie épithéliale. Jones et al. met pas en évidence de différence de perte endothéliale entre le groupe microkératome à 450 $\mu$  et le groupe laser femtoseconde à 400 $\mu$  [79] confirmé par Mootha et al. qui ne notent pas non plus de différence de perte endothéliale entre les 2 techniques de découpe [80]. Kimakura et al. notent par contre, dans leurs résultats, l'apparition de dommages endothéliaux surajoutés en dessous de 70 $\mu$  de mur postérieur stromal résiduel lors de la découpe lamellaire [86], ce que ne retrouvent pas Phillips et al. grâce à l'utilisation d'un laser femtoseconde de faible énergie, permettant d'obtenir des greffons postérieurs de 60 $\mu$  en moyenne (43-72 $\mu$ ) sans déperdition endothéliale majorée (en moyenne 4% comparable au groupe contrôle) [87].

*In vivo*, la KLEfs a été comparée à la KT, qui est l'autre alternative de kératoplastie réalisable pour les dystrophies endothéliales.

Cheng et al. ont étudié dans 2 études, les différences de résultats concernant ces 2 techniques chirurgicales chez 80 patients randomisés dans les 2 groupes. Ils retrouvent en faveur de la KT une acuité visuelle finale meilleure (0,3logMar contre 0,5logMar dans le groupe KLE) et une déperdition endothéliale statistiquement plus faible. Par contre, un moindre astigmatisme post-opératoire est mesuré dans le groupe KLE. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la sensibilité aux contrastes et l'indice de diffusion de la lumière (mesurée par C-Quant d'Oculus®). [88,89]

De la même manière, Nanavaty et al. ont constaté une acuité visuelle statistiquement meilleure dans leur groupe KT versus KLEfs (différence moyenne d'acuité visuelle entre les 2 groupes de 0,2logMAR) alors que la différence n'était pas statistiquement significative entre le groupe KT et le groupe KLE microkératome (0,14logMAR). Ceci laissant supposer une meilleure récupération visuelle en KLE microkératome qu'en KLEfs [90].

Cette différence de résultats fonctionnels entre KLE microkératome et KLEfs a été étudiée et confirmée par d'autres auteurs.

Deux études de Heinzelmann et al. et Vetter et al. montrent une supériorité de la découpe microkératome par rapport à la découpe laser femtoseconde en termes de résultats fonctionnels visuels. En effet, Vetter et al. obtiennent une acuité visuelle finale de 0,48 LogMar dans le groupe KLEfs versus 0,33 LogMar dans le groupe KLE microkératome. Heinzelmann et al. obtiennent une différence d'acuité visuelle encore plus importante de 0,8LogMar dans le groupe KLEfs versus 0,4 LogMar dans le groupe KLE microkératome. Cette dernière équipe ne mettait par contre pas en évidence de différence post-opératoire d'astigmatisme, d'équivalent sphérique ni de perte endothéliale [91,92].

Notre étude est la seule étude comparant *in vivo* KLEex et la KLEfs, étant donné que la technique de découpe manuelle complétée par photoablation excimer est propre à notre centre.

Les acuités visuelles finales par KLEex obtenues autour de 0,3LogMar sont superposables aux autres études citées ci-dessus.

Nous ne retrouvons pas, dans notre série, de différence statistiquement significative en termes de résultats cliniques (acuités visuelles) et paracliniques (pachymétrie, épaisseur de greffon, et décompte endothélial).

Cependant les résultats fonctionnels des KLEfs des études citées ci-dessus ne sont pas encourageants dans l'état actuel de la technologie femtoseconde. De nombreuses améliorations sont encore à apporter afin d'obtenir des greffons fins, réguliers en épaisseur et en surface, n'entraînant pas d'opacification de l'interface par activation kératocytaire afin d'optimiser récupération visuelle.

La préparation des greffons postérieurs au laser femtoseconde ne constitue qu'une étape au CHU de Nantes. Notre équipe prévoit désormais de délocaliser cette découpe en banque multi-tissus assistée d'un microkératome profond permettant de préparer des greffons de plus en plus lisses et de plus en plus fins, pour s'approcher au plus près des greffons endothéliaux purs.

## **En conclusion**

Notre étude apporte 2 nouvelles séries de patients analysant l'intérêt du laser femtoseconde dans la réalisation des greffes lamellaires antérieures profondes et endothéliales postérieures.

La technologie femtoseconde est en amélioration constante. Elle permet la réalisation des découpes cornéennes de plus en plus complexes avec une précision et une reproductibilité incontestable simplifiant des étapes chirurgicales jusque-là complexes et rendant ainsi ces procédures moins dépendantes de l'expérience de l'opérateur.

Dans la réalisation des KLAP, l'utilisation du laser femtoseconde apporte gain de temps de découpe et précision de la profondeur afin de mieux appréhender l'étape délicate d'aérodélimitation souvent responsable de perforations endothélio-descémétiques dommageables pour le patient. La rapidité de cicatrisation diminue les risques infectieux et immunitaires liés à la présence des fils. De plus, les multiples profils de découpes amélioreront peut-être à l'avenir la stabilité du greffon et l'astigmatisme post-opératoire, principaux responsables de mauvaise récupération visuelle à ce jour.

Dans les KLE, notre étude montre la faisabilité de la technique chirurgicale et ses avantages en termes de rapidité et facilité de préparation permettant d'obtenir des greffons fins. Mais plusieurs défis restent à relever pour permettre la création de lentilles postérieures réguliers en épaisseur et surtout en surface qui pourront rivaliser avec les greffons obtenus par microkératomes ou laser excimer.

## **Bibliographie :**

- [1] Maurice DM. The transparency of the corneal stroma. *Vision Res* 1970;10:107–8.
- [2] Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779–82.
- [3] Doughty MJ. Toward a quantitative analysis of corneal endothelial cell morphology: a review of techniques and their application. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 1989;66:626–42.
- [4] Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297–319.
- [5] Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267–73.
- [6] Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 1996;15:139–46.
- [7] Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea* 2002;21:671–9.
- [8] Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* 1977;61:761–4.
- [9] Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1990;108:365–71.
- [10] Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1413–4.
- [11] Levy D, Hutchings H, Rouland JF, Guell J, Burillon C, Arné JL, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111:867–74.
- [12] Salabert D, Cochener B, Mage F, Colin J. [Keratoconus and familial topographic corneal anomalies]. *J Fr Ophtalmol* 1994;17:646–56.
- [13] Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000;93:403–9.
- [14] Gatinel D. Topographie cornéenne. n.d.
- [15] Lass JH, Lembach RG, Park SB, Hom DL, Fritz ME, Svilar GM, et al. Clinical management of keratoconus. A multicenter analysis. *Ophthalmology* 1990;97:433–45.
- [16] Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 1967;64:1155–8.
- [17] Rosenblum P, Stark WJ, Maumenee IH, Hirst LW, Maumenee AE. Hereditary Fuchs' Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980;90:455–62.
- [18] Biswas S, Munier FL, Yardley J, Hart-Holden N, Perveen R, Cousin P, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet* 2001;10:2415–23.
- [19] Gottsch JD, Bowers AL, Margulies EH, Seitzman GD, Kim SW, Saha S, et al. Serial analysis of gene expression in the corneal endothelium of Fuchs' dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:594–9.
- [20] Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, Jun AS, Broman KW, Stark WJ, et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1934–9.
- [21] McCartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ. Immunohistochemical localization of ATPase in human dysfunctional corneal endothelium. *Curr Eye Res* 1987;6:1479–86.

- [22] McCartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ. Moderate Fuchs' endothelial dystrophy ATPase pump site density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1560–4.
- [23] Borderie V, Baudrimont M, Bourcier T, Moldovan M, Touzeau O, Laroche L. [Cornea guttata and dystrophie de Fuchs]. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:987–1002.
- [24] Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea* 1988;7:2–18.
- [25] Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 1993;38:149–68.
- [26] Brooks AM, Grant G, Gillies WE. The use of specular microscopy to investigate unusual findings in the corneal endothelium and its adjacent structures. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988;16:235–43.
- [27] Laing RA, Leibowitz HM, Oak SS, Chang R, Berrospi AR, Theodore J. Endothelial mosaic in Fuchs' dystrophy. A qualitative evaluation with the specular microscope. *Arch Ophthalmol* 1981;99:80–3.
- [28] Poinard C, Tuppin P, Loty B, Delbosc B. [The French national waiting list for keratoplasty created in 1999: patient registration, indications, characteristics, and turnover]. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:911–9.
- [29] Pouliquen Y, Bellivet J, Lecoq PJ, Clay C. Greffes transfixiantes dans le traitement du kératocone. A propos de 60 cas. *Arch Ophtalmol Rev Générale Ophtalmol* 1972;32:735–44.
- [30] Brierly SC, Izquierdo L, Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2000;19:329–32.
- [31] Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110:1396–402.
- [32] Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* 1984;3:217–8.
- [33] Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol* 1997;81:184–8.
- [34] Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1999;83:327–33.
- [35] Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:398–403.
- [36] Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea* 2002;21:374–83.
- [37] Vabres B, Bosnjakowski M, Bekri L, Weber M, Pechereau A. Résultats de la kératoplastie lamellaire profonde pré-descémétique dans la prise en charge du kératocone congénital, en comparaison avec la kératoplastie transfixiante. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:361–71.
- [38] Longeron L. Evaluation de la perte endothéliale et de la durée de vie des greffes cornéennes pour kératocone, avec comparaison entre kératoplastie transfixiante et kératoplastie lamellaire antérieure profonde 2012.
- [39] Olson RJ, Pingree M, Ridges R, Lundergan ML, Alldredge C, Clinch TE. Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complications. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:987–91.
- [40] Borderie V. Kératoplasties lamellaires à but optique. vol. 21-206-A-23. Elsevier Masson; 2007.
- [41] Melles GR, Lander F, van Dooren BT, Pels E, Beekhuis WH. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. *Ophthalmology* 2000;107:1850–1856; discussion 1857.
- [42] Terry MA. Deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): pursuing the ideal

- goals of endothelial replacement. *Eye Lond Engl* 2003;17:982–8.
- [43] Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology* 2005;112:1541–8.
- [44] Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004;23:286–8.
- [45] Price MO, Price FW. Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:290–4.
- [46] Terry MA, Hoar KL, Wall J, Ousley P. Histology of dislocations in endothelial keratoplasty (DSEK and DLEK): a laboratory-based, surgical solution to dislocation in 100 consecutive DSEK cases. *Cornea* 2006;25:926–32.
- [47] Allan BDS, Terry MA, Price FW, Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26:1039–42.
- [48] Touboul D. Principes physiques, indications et perspectives du laser femtoseconde. vol. 21-206-1-31. Elsevier Masson; n.d.
- [49] Kurtz RM, Liu X, Elnor VM, Squier JA, Du D, Mourou GA. Photodisruption in the human cornea as a function of laser pulse width. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 1997;13:653–8.
- [50] Binder PS. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:962–9.
- [51] Flanagan GW, Binder PS. Precision of flap measurements for laser in situ keratomileusis in 4428 eyes. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 2003;19:113–23.
- [52] Medeiros FW, Stapleton WM, Hammel J, Krueger RR, Netto MV, Wilson SE. Wavefront analysis comparison of LASIK outcomes with the femtosecond laser and mechanical microkeratomes. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 2007;23:880–7.
- [53] Kim J-H, Choi S-K, Lee D. The comparison of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty with conventional surgery in terms of endothelial safety: ex vivo study using porcine eyes. *Cornea* 2009;28:812–6.
- [54] Angunawela RI, Riau A, Chaurasia SS, Tan DT, Mehta JS. Manual suction versus femtosecond laser trephination for penetrating keratoplasty: intraocular pressure, endothelial cell damage, incision geometry, and wound healing responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2571–9.
- [55] Shtein RM, Kelley KH, Musch DC, Sugar A, Mian SI. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal wound healing after femtosecond laser-assisted keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye* 2012;43:205–13.
- [56] Bourges J-L. Résultats des kératoplasties transfixiantes par découpe au laser femtoseconde 2011:44–9.
- [57] Price FW, Price MO. Femtosecond laser shaped penetrating keratoplasty: one-year results utilizing a top-hat configuration. *Am J Ophthalmol* 2008;145:210–4.
- [58] Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, Levinger E, Sansanayudh W, Singal N, et al. Femtosecond laser versus manual dissection for top hat penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2009;93:73–8.
- [59] Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D. Femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty: stability evaluation of different wound configurations. *Cornea* 2008;27:209–11.
- [60] Proust H, Baeteman C, Matonti F, Conrath J, Ridings B, Hoffart L. Femtosecond laser-assisted decagonal penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2011;151:29–34.
- [61] Farid M, Steinert RF, Gaster RN, Chamberlain W, Lin A. Comparison of

- penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology* 2009;116:1638–43.
- [62] Tan JC-H, Heng W-J. One-year follow-up of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2013;7:403–9.
- [63] Levinger E, Trivizki O, Levinger S, Kremer I. Outcome of “mushroom” pattern femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Cornea* 2014;33:481–5.
- [64] Chamberlain W, Omid N, Lin A, Farid M, Gaster RN, Steinert RF. Comparison of corneal surface higher-order aberrations after endothelial keratoplasty, femtosecond laser-assisted keratoplasty, and conventional penetrating keratoplasty. *Cornea* 2012;31:6–13.
- [65] Gaster RN, Dumitrascu O, Rabinowitz YS. Penetrating keratoplasty using femtosecond laser-enabled keratoplasty with zig-zag incisions versus a mechanical trephine in patients with keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1195–9.
- [66] Birnbaum F, Wiggermann A, Maier PC, Böhringer D, Reinhard T. Clinical results of 123 femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasties. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 2013;251:95–103.
- [67] Canovetti A, Malandrini A, Lenzetti I, Rossi F, Pini R, Menabuoni L. Laser-assisted penetrating keratoplasty: one year’s results in patients, using a laser-welded “anvil”-profiled graft. *Am J Ophthalmol* 2014.
- [68] Chamberlain WD, Rush SW, Mathers WD, Cabezas M, Fraunfelder FW. Comparison of femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2011;118:486–91.
- [69] Buratto L, Böhm E. The use of the femtosecond laser in penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2007;143:737–42.
- [70] Steinert RF, Ignacio TS, Sarayba MA. “Top hat”-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *Am J Ophthalmol* 2007;143:689–91.
- [71] Farid M, Steinert RF. Deep anterior lamellar keratoplasty performed with the femtosecond laser zigzag incision for the treatment of stromal corneal pathology and ectatic disease. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:809–13.
- [72] Chan CC, Ritenour RJ, Kumar NL, Sansanayudh W, Rootman DS. Femtosecond laser-assisted mushroom configuration deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2010;29:290–5.
- [73] Shehadeh-Mashor R, Chan CC, Bahar I, Lichtinger A, Yeung SN, Rootman DS. Comparison between femtosecond laser mushroom configuration and manual trephine straight-edge configuration deep anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2014;98:35–9.
- [74] Shehadeh-Mashor R, Chan C, Yeung SN, Lichtinger A, Amiran M, Rootman DS. Long-term outcomes of femtosecond laser-assisted mushroom configuration deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2013;32:390–5.
- [75] Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P. Femtosecond laser and big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty: a new chance. *J Ophthalmol* 2012;2012:264590.
- [76] Buzzonetti L, Laborante A, Petrocelli G. Standardized big-bubble technique in deep anterior lamellar keratoplasty assisted by the femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1631–6.
- [77] Mehta JS, Shilbayeh R, Por Y-M, Cajucom-Uy H, Beuerman RW, Tan DT. Femtosecond laser creation of donor cornea buttons for Descemet-stripping endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1970–5.
- [78] Parekh M, Salvalaio G, Ruzza A, Camposampiero D, Griffoni C, Zampini A, et al. Posterior lamellar graft preparation: a prospective review from an eye bank on

current and future aspects. *J Ophthalmol* 2013;2013:769860.

[79] Jones YJ, Goins KM, Sutphin JE, Mullins R, Skeie JM. Comparison of the femtosecond laser (IntraLase) versus manual microkeratome (Moria ALTK) in dissection of the donor in endothelial keratoplasty: initial study in eye bank eyes. *Cornea* 2008;27:88–93.

[80] Mootha VV, Heck E, Verity SM, Petroll WM, Lakshman N, Muftuoglu O, et al. Comparative study of descemet stripping automated endothelial keratoplasty donor preparation by Moria CBm microkeratome, horizon microkeratome, and Intralase FS60. *Cornea* 2011;30:320–4.

[81] Lombardo M, De Santo MP, Lombardo G, Schiano Lomoriello D, Desiderio G, Ducoli P, et al. Surface quality of femtosecond dissected posterior human corneal stroma investigated with atomic force microscopy. *Cornea* 2012;31:1369–75.

[82] Trinh L, Saubaméa B, Auclin F, Denoyer A, Lai-Kuen R, El Hamdaoui M, et al. Femtosecond and excimer laser-assisted endothelial keratoplasty (FELEK): A new technique of endothelial transplantation. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:211–9.

[83] Rousseau A, Bensalem A, Garnier V, Savoldelli M, Saragoussi J-J, Renard G, et al. Interface quality of endothelial keratoplasty buttons obtained with optimised femtosecond laser settings. *Br J Ophthalmol* 2012;96:122–7.

[84] Hjortdal J, Nielsen E, Vestergaard A, Søndergaard A. Inverse cutting of posterior lamellar corneal grafts by a femtosecond laser. *Open Ophthalmol J* 2012;6:19–22.

[85] Singh K, Haydari N, Brunette I, Costantino S. Preparing uniform-thickness corneal endothelial grafts from donor tissues using a non-amplified femtosecond laser. *PLoS One* 2013;8:e83185.

[86] Kimakura M, Sakai O, Nakagawa S, Yoshida J, Shirakawa R, Toyono T, et al. Stromal bed quality and endothelial damage after femtosecond laser cuts into the deep corneal stroma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1404–9.

[87] Phillips PM, Phillips LJ, Saad HA, Terry MA, Stolz DB, Stoeger C, et al. “Ultrathin” DSAEK tissue prepared with a low-pulse energy, high-frequency femtosecond laser. *Cornea* 2013;32:81–6.

[88] Cheng YYY, van den Berg TJTP, Schouten JS, Pels E, Wijdh R-J, van Cleynenbreugel H, et al. Quality of vision after femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty: a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2011;152:556–566.e1.

[89] Cheng YYY, Schouten JSAG, Tahzib NG, Wijdh R-J, Pels E, van Cleynenbreugel H, et al. Efficacy and safety of femtosecond laser-assisted corneal endothelial keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Transplantation* 2009;88:1294–302.

[90] Nanavaty MA, Wang X, Shortt AJ. Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD008420.

[91] Heinzelmann S, Maier P, Böhringer D, Auw-Hädrich C, Reinhard T. Visual outcome and histological findings following femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted DSAEK. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 2013;251:1979–85.

[92] Vetter JM, Butsch C, Faust M, Schmidtman I, Hoffmann EM, Sekundo W, et al. Irregularity of the posterior corneal surface after curved interface femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013;32:118–24.

## **SERMENT MEDICAL**

**Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.**

MARTIN Elodie

**Titre de Thèse : Apport du laser femtoseconde dans la réalisation des  
kératoplasties lamellaires antérieures profondes et endothéliales postérieures :  
résultats préliminaires comparatifs**

---

**RESUME**

La kératoplastie lamellaire antérieure profonde (KLAP) est devenue la technique chirurgicale de référence de la pathologie kératoconique et la kératoplastie lamellaire postérieure endothéliale (KLE) est en passe de devenir la référence dans la prise en charge chirurgicale des dystrophies endothéliales.

Ces chirurgies de greffes cornéennes partielles requièrent précision, reproductibilité et codification afin de limiter les complications per-opératoires et améliorer le pronostic fonctionnel des patients.

Le but de cette étude est d'évaluer l'apport du laser femtoseconde dans la réalisation de ces deux kératoplasties lamellaires, en termes de sécurité, réalisation pratique chirurgicale et résultats fonctionnels, en comparaison avec la technique chirurgicale actuelle de référence.

---

**MOTS-CLES**

KERATOCONE, DYSTROPHIE DE FUCHS, KERATOPLASTIE LAMELLAIRE ANTERIEURE PROFONDE, KERATOPLASTIE ENDOTHELIALE PROFONDE, LASER FEMTOSECONDE