

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2004

N°

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Qualification en OPHTALMOLOGIE

par
Sébastien FOLLIOT
né le 25 septembre 1975 à Bordeaux

présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2004

LA GREFFE DE MEMBRANE AMNIOTIQUE
AU C.H.U. DE NANTES : ANALYSE DE 144 CAS.

Président du jury : Professeur Alain PÉCHEREAU

Membres du jury : Professeur Pierre Jean PISELLA
Professeur Michel WEBER
Docteur Olivier MARIE

Directeur de thèse : Docteur Bertrand VABRES

ABRÉVIATIONS

- a :	année
- AV :	acuité visuelle
- biK :	intubation bicanaliculaire
- blépharo :	blépharorrhaphie
- D :	droit
- d :	dioptrie
- σ :	écart type
- F :	féminin
- G :	gauche
- GMA :	greffe de membrane amniotique
- hypo :	hypoesthésie
- II ^{re} :	secondaire
- ins. :	insuffisance
- j :	jour
- KL :	kératoplastie lamellaire
- KP :	kératoplastie perforante
- LC :	lentilles de contact
- m :	mois
- M :	masculin
- MA :	membrane amniotique
- mm :	millimètre
- N° :	numéro
- Néovx :	néovaisseaux
- nles :	normales
- O :	oeil
- PKT :	photokératectomie thérapeutique
- PLNO :	perception lumineuse non orientée
- s :	semaine
- Sfl :	signes fonctionnels
- tarso :	tarsorrhaphie
- T ^m :	tumeur
- ttt :	traitement
- μ m :	micromètre
- VLMB :	voit la main bouger

TABLES DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....page 1

II. RAPPELS.....page 3

II.1 L'interface antérieure : la surface oculaire et son environnement

II.1.1 Les bases anatomophysiologiques des différentes structures
composant l'interface antérieure.....page 4

II.1.1.1 La cornée

II.1.1.2 La sensibilité cornéenne

II.1.1.3 La conjonctive

II.1.1.4 Le limbe

II.1.1.5 Le film lacrymal

II.1.1.6 Les paupières

II.1.2 Cicatrisation de la surface oculaire.....page 8

II.1.2.1 La cornée

II.1.2.2 La conjonctive

II.1.3 Les pathologies de la surface oculaire.....page 11

II.1.4 Prise en charge des troubles de la surface oculaire.....page 11

II.2 La membrane amniotique.....page 15

II.2.1 Historique de la greffe de membrane amniotique

II.2.2	<u>Embryologie et histologie de la membrane amniotique</u>	page 17
II.2.2.1	Embryologie	
II.2.2.2	Histologie	
II.2.3	<u>Propriétés de la membrane amniotique</u>	page 19
II.2.3.1	Membrane amniotique et épithélialisation de la surface oculaire	
II.2.3.2	Membrane amniotique et cicatrisation stromale	
II.2.3.3	Membrane amniotique et effets anti-inflammatoires	
II.2.3.4	Membrane amniotique et effets anti-angiogéniques	
II.2.3.5	Membrane amniotique et effets antibactériens	
II.2.3.6	Membrane amniotique et immunogénicité	
II.2.3.7	Membrane amniotique et effet « barrière »	
II.2.3.8	Membrane amniotique et culture cellulaire	
II.2.4	<u>Techniques de prélèvements et conservation</u>	page 23
II.2.4.1	La sélection et l'information des donneuses	
II.2.4.2	Le prélèvement d'amnios	
II.2.4.3	Commande - Acheminement	
II.2.5	<u>Législation</u>	page 24
II.2.6	<u>Technique chirurgicale d'application</u>	page 25
II.2.7	<u>A propos des membranes amniotiques « fraîches »</u>	page 27
II.3	<u>Indications et utilisations des membranes amniotiques</u>	page 29
II.3.1	<u>Les ulcères de cornées</u>	
II.3.2	<u>Les brûlures oculaires</u>	
II.3.3	<u>Les syndromes cutanéomuqueux</u>	
II.3.4	<u>Le syndrome d'insuffisance limbique</u>	page 32

II.3.5	<u>Le ptérygion</u>	page 33
II.3.6	<u>Les kératopathies bulleuses</u>	
II.3.7	<u>Symlépharons</u>	
II.3.8	<u>Autres indications</u>	page 35
II.3.8.1	Chirurgie filtrante anti-glaucomeuse	
II.3.8.2	Chirurgie réfractive	
II.3.8.3	Conjunctivochalasis	
II.3.8.4	Kératopathies en bandelettes	
II.3.8.5	Néoplasie et mélanome	
II.3.8.6	Polyarthrite rhumatoïde	
II.3.8.7	Chirurgie palpébrale	

III. PATIENTS ET MÉTHODES.....page 38

III.1	<u>Critères d'exclusion</u>	page 38
-------	-----------------------------	---------

III.2	<u>Données démographiques</u>	
-------	-------------------------------	--

III.3	<u>Constitution des groupes</u>	page 41
-------	---------------------------------	---------

III.4	<u>Caractéristiques des groupes</u>	page 44
-------	-------------------------------------	---------

III.4.1 Cadre I

III.4.1.1	Population 1	page 44
-----------	--------------	---------

III.4.1.1.1 Groupe I.1.A : ulcères trophiques chroniques
sans défaut stromal et sans insuffisance limbique

III.4.1.1.2 Groupe I.1.B : ulcères trophiques chroniques
avec défaut stromal et sans insuffisance limbique

III.4.1.1.3 Groupe I.1.C : ulcères trophiques chroniques

avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique

III.4.1.2 Population 2 = groupe I.2.D : brûlures oculaires.....page 51

III.4.2 Cadre II.....page 53

III.4.2.1 Groupe II.E : ptérygions

III.4.2.2 Groupe II.F : dystrophies endothéliales douloureuses

III.5 Préparation de la membrane amniotique.....page 57

III.6 Technique chirurgicale.....page 57

III.6.1 L'anesthésie

III.6.2 Techniques générales.....page 57

III.6.3 Chirurgies combinées

III.6.4 Traitement post-opératoire

III.6.5 Particularités chirurgicales concernant le groupe II.E : ptérygions.....page 60

III.7 Aspect législatif.....page 61

III.8 Suivi des patients.....page 62

III.9 Critères de succès.....page 62

III.10 Présentation des résultats.....page 63

III.10.1 Analyse descriptive par groupe

III.10.2 Analyse transversale

IV. RÉSULTATS.....page 67

IV.1 Activité de greffes.....page 67

IV.2 Résultats descriptifs.....page 68

IV.2.1 Cadre I

IV.2.1.1 Population 1.....page 68

IV.2.1.1.1 Groupe I.1.A : ulcères trophiques chroniques
sans défaut stromal et sans insuffisance limbique

IV.2.1.1.2 Groupe I.1.B : ulcères trophiques chroniques
avec défaut stromal et sans insuffisance limbique

IV.2.1.1.3 Groupe I.1.C : ulcères trophiques chroniques
avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique

IV.2.1.2 Population 2 = Groupe I.2.D : brûlures oculaires.....page 79

IV.2.2 Cadre II.....page 83

IV.2.2.1 Groupe II.E : ptérygions

IV.2.2.2 Groupe II.F : dystrophies endothéliales douloureuses

IV.3 Analyse transversale.....page 95

IV.3.1 Symptômes cliniques

IV.3.2 Pathologies

IV.3.3 Nombre de GMA

IV.3.4 Synthèse des résultats.....page 101

V. DISCUSSION.....page 103

V.1 Cadre 1

V.1.1 Les ulcères chroniques.....page 103

V.1.1.1 Ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal
et sans insuffisance limbique

V.1.1.2 Ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal
et sans insuffisance limbique

V.1.1.3 Ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal
et avec insuffisance limbique

V.1.1.4 Remarques à propos de certaines pathologies.....page 108

V.1.2	<u>Les Brûlures oculaires</u>	page 111
V.2	<u>Cadre II</u>	page 114
V.2.1	<u>Ptérygions</u>	
V.2.2	<u>Dystrophies endothéliales douloureuses</u>	
V.3	<u>Remarques concernant le nombre de procédure</u>	page 118
V.4	<u>Au final</u>	page 119
VI.	<u>CONCLUSION</u>	page 124
VII.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	page 125

I. INTRODUCTION

Nous proposons d'appeler « interface antérieure » l'ensemble des structures composant la face antérieure du globe oculaire : ces structures assurent la protection du milieu intraoculaire vis à vis du milieu extérieur tout en préservant les propriétés optiques de la cornée. La surface oculaire, appartenant à l'interface antérieure, est représentée par l'épithélium cornéen, limbique et conjonctival. Elle peut être l'objet de nombreuses agressions : traumatiques, infectieuses, inflammatoires, iatrogènes... Le thérapeute dispose de traitements médicaux et chirurgicaux pour prendre en charge les différentes pathologies de la surface oculaire. L'objectif de ces différents traitements est de restaurer les qualités anatomiques et fonctionnelles de la surface oculaire, de l'interface antérieure et surtout de l'élément le plus important de tout cet ensemble : la cornée.

Bien que leur première utilisation ophtalmologique remonte aux années quarante, les greffes de membrane amniotique humaine n'ont suscité un réel intérêt qu'à partir de 1995 lorsque Kim et Tseng les ont remises à l'ordre du jour. Depuis, les études fondamentales et cliniques (humaines et animales) étudient les propriétés et l'utilisation de la membrane amniotique.

Avec ses nombreuses propriétés, la greffe de membrane amniotique prend progressivement sa place dans l'arsenal thérapeutique des pathologies sévères de la surface oculaire : stimulation de l'épithélialisation, régulation de la fibrose stromale, effet anti-inflammatoire, effet anti-angiogénique, effet anti-adhésif.

L'objectif de ce travail de thèse a été de préciser la place de la greffe de membrane amniotique humaine cryopréservée dans l'arsenal thérapeutique des pathologies de la surface oculaire. Cette étude a analysé les greffes de membrane amniotique pratiquées dans le service d'ophtalmologie du C.H.U. de Nantes entre 2000 et 2003. Après analyse de nos résultats et de la littérature, nous avons voulu proposer une conduite pratique sur l'emploi des membranes amniotiques.

La première partie de cette thèse sera consacrée à des rappels généraux concernant la surface oculaire et son environnement (anatomie, physiologie, pathologies, traitements); nous détaillerons ensuite l'histoire, l'anatomie, les propriétés et les indications des membranes amniotiques humaines.

La deuxième partie comprend l'étude proprement dite: patients et méthodes, résultats descriptifs.

La troisième partie comporte la discussion de nos résultats, qui seront comparés avec les données de la littérature dans le but de définir une conduite pratique concernant l'utilisation de la membrane amniotique humaine en ophtalmologie.

II. RAPPELS

II.1 L'interface antérieure : la surface oculaire et son environnement

On peut qualifier d'«interface antérieure» l'ensemble des structures et fonctions oculaires séparant le milieu «intraoculaire» du milieu «extérieur» avec pour finalité la transmission optimale du signal lumineux (transparence et pouvoir réfractif de la cornée). Ce système est complexe car il doit répondre à deux impératifs qui peuvent s'opposer : la protection des structures intraoculaire et la transparence cornéenne. L'interface antérieure est le siège de nombreuses agressions : héréditaires, traumatiques, infectieuses, inflammatoires, toxiques, allergiques, immunologiques,... Toutes ces structures fonctionnent en parfaite homéostasie pour maintenir leur intégrité anatomique et leurs fonctions.

La surface oculaire représente l'élément principal de cette interface antérieure tant par son rôle fonctionnel qu'anatomique ; elle forme à elle seule une entité physiopathologique à part entière. Elle est constituée par l'épithélium cornéen, l'épithélium limbique, l'épithélium conjonctival et le film lacrymal. Les atteintes de la surface oculaire soit « intrinsèque », soit « extrinsèque » par agressions extérieures sont fréquentes et posent d'important problème thérapeutique en ophtalmologie. La surface oculaire doit se défendre de manière efficace pour assurer son intégrité et continuer à protéger les structures sous jacentes. L'objectif majeur étant de conserver la transparence de la cornée et son rôle fonctionnel.

Nous rappellerons successivement :

- les bases anatomophysiologiques des différentes structures composant l'interface antérieure ;
- la cicatrisation de la surface oculaire ;
- les pathologies de la surface oculaire ;
- la prise en charge des troubles de la surface oculaire.

II.1.1 Les bases anatomophysiologiques des différentes structures composant l'interface antérieure

II.1.1.1 La cornée [80,83]

Elle constitue la partie antérieure de la paroi du globe oculaire. Elle possède trois fonctions principales qui sont la protection des tissus intraoculaires (paroi), la transmission de la lumière (transparence) et la focalisation des images (pouvoir réfractif = 2/3 du pouvoir réfractif du globe oculaire). Son intégrité anatomique et fonctionnelle est liée aux différentes structures la composant mais aussi à son environnement local.

Cinq couches la composent (d'avant en arrière) :

- l'épithélium cornéen (50 à 60 μm d'épaisseur) qui est en relation étroite avec le film lacrymal (cf. infra - chapitre I.1.1.5). Il est constitué de plusieurs couches de cellules épithéliales (5 à 7) et d'une lame basale sur laquelle repose les cellules basales germinatives. Son turn-over est compris entre 19 et 35 jours. Il joue un rôle dans la défense de la cornée contre les agressions extérieures, il régularise la surface cornéenne et intervient dans les apports métaboliques.
- la membrane de Bowman (8 à 14 μm d'épaisseur) est une condensation du stroma antérieure qui sépare la membrane basale épithéliale du stroma. Elle est composée de collagène de type I, III, IV, V, VI et VII. En cas de destruction, elle ne se régénère pas.
- le stroma (90% de l'épaisseur cornéenne) est composé essentiellement d'une matrice extracellulaire (collagènes et protéoglycanes) synthétisée par les kératocytes. L'organisation architecturale régulière des lamelles de collagène (type I à 80-90%, III, V et VI) et des protéoglycanes assure la transparence de la cornée et sa résistance mécanique. Des cellules immunocompétentes et des fibres nerveuses sont présentes au sein du stroma.
- la membrane de Descemet (8 à 12 μm d'épaisseur) est la membrane basale de l'« endothélium » qu'elle sépare du stroma. Constituée de collagène de type IV et de laminine, elle est résistante et ne peut se régénérer après destruction.

- l'épithélium postérieur ou endothélium (5 à 6 μm d'épaisseur) est la couche la plus postérieure de la cornée en contact avec l'humeur aqueuse. Il s'agit d'une couche monocellulaire de cellules hexagonales disposées en nid d'abeille. Ces cellules ne peuvent se régénérer lorsqu'elles sont détruites. Le rôle principal de l'endothélium est de réguler l'hydratation du stroma cornéen (78% d'eau) au moyen de pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$.

Avasculaire, les apports nutritifs et énergétiques de la cornée sont donc assurés majoritairement par le film lacrymal (oxygène) et l'humeur aqueuse (glucose). De façon moindre, la vascularisation limbique participe à ces apports. Cependant en cas d'hypoxie importante, une néovascularisation peut se développer à partir du limbe pour assurer un complément d'oxygénation.

II.1.1.2 La sensibilité cornéenne [83]

La cornée est l'un des tissus les plus innervés et les plus sensibles de l'organisme. L'innervation sensitive de la cornée dérive des nerfs ciliaires issus de la branche ophtalmique (V1), branche terminale du nerf trijumeau (V). Les fibres nerveuses pénètrent la cornée au limbe de façon radiaire pour former le plexus sous-épithélial au niveau de l'assise intermédiaire de l'épithélium. Cette innervation est indispensable à la trophicité de la cornée et à sa protection. En cas d'anesthésie, on observe une réduction de l'épaisseur épithéliale, une cicatrisation retardée, une diminution du larmoiement (voie efférente = branche sympathique du nerf VII) et surtout une perte du réflexe cornéo-palpébral.

A propos du réflexe cornéo-palpébral, la voie afférente est constituée par la branche ophtalmique du trijumeau et le trijumeau, la voie efférente est représentée par le nerf facial (VII).

II.1.1.3 La conjonctive [63]

La conjonctive est une muqueuse qui recouvre la surface antérieure du globe oculaire (à l'exception de la cornée et du limbe) et la face postérieure des paupières supérieures et inférieures. Les conjonctives bulbaire et palpébrale se réfléchissent l'une sur l'autre au niveau des culs-de-sac conjonctivaux (fornix) ; c'est justement au niveau du fornix que la régénération

de la conjonctive a lieu. Elle est constituée d'un épithélium cylindrique et d'un chorion conjonctif séparés par une membrane basale. Elle contient un nombre varié de cellules : parmi celles-ci on retrouve des cellules immunocompétentes type lymphocytes (T et B) et des cellules de Langhérans, mais aussi des cellules à mucus (les cellules caliciformes, absentes dans l'épithélium cornéen) qui sécrètent la partie muqueuse du film lacrymal. Enfin, sa vascularisation, très riche, est assurée par les artères conjonctivales postérieures et antérieures. Son innervation sensitive dépend de la branche ophtalmique de Willis du trijumeau

Ses fonctions sont multiples :

- transition entre la peau et la cornée ;
- protection anatomique du globe oculaire ;
- sécrétion lacrymale de base au moyen des glandes lacrymales accessoires (de Wolfring et de Krause) ;
- sécrétion de la partie muqueuse du film lacrymal au moyen des glandes à mucus (cellules caliciformes à mucus) ;
- défense contre les agressions microbiennes (cellules immunocompétentes) ;
- siège de réaction inflammatoire intense ;
- drainage lymphatique vers les ganglions prétragiens et sous-maxillaires.

II.1.1.4 Le limbe [80]

Le limbe est la zone de transition entre la cornée et la sclère. Les cellules épithéliales de la cornée proviennent des cellules souches épithéliales indifférenciées dont le réservoir serait localisé au niveau de l'assise basale limbique. Au cours de leur migration, ces cellules acquièrent leur phénotype spécifique. Cette migration s'effectue de façon centripète (de la périphérie vers le centre) pour les cellules souches et de façon verticale (de l'assise basale vers l'assise superficielle) pour les cellules basales. L'atteinte du limbe et par conséquent des cellules souches épithéliales, compromet considérablement la cicatrisation cornéenne. Le limbe constitue une barrière anatomique et fonctionnelle entre l'épithélium conjonctival et l'épithélium cornéen empêchant l'envahissement de la cornée par la conjonctive.

Richement vascularisé, il est le siège de nombreuses réactions inflammatoires (grande quantité de cellules immunocompétentes et de médiateurs de l'inflammation) qui peuvent altérer son bon fonctionnement.

II.1.1.5 Le film lacrymal [37]

Le film lacrymal (7 à 8 μm d'épaisseur) est appliqué à la surface de l'épithélium cornéen. Il est composé de trois couches :

- une couche profonde mucinique (0.8 à 1,4 μm) accrochée aux microvillosités de l'épithélium cornéen (et conjonctival). Elle est synthétisée par les cellules caliciformes de la conjonctive et par les glandes de Henlé.
- une couche intermédiaire aqueuse (98% du volume - 7 μm) synthétisée par les glandes lacrymales principales (sécrétion réflexe) et par les glandes lacrymales accessoires de Krause et de Wolfring (sécrétion de base).
- une couche superficielle lipidique (0.1 μm) synthétisée par les glandes sébacées de Meibomius implantées sur le bord libre des paupières, et les glandes de Zeiss et de Moll.

Le clignement des paupières assure le renouvellement du film lacrymal. Les fonctions du film lacrymal sont majeures et multiples : hydratation de la cornée, lubrification de la surface oculaire, pouvoir réfractif, « lissage » des imperfections de l'épithélium cornéen, oxygénation de la cornée, protection de la cornée des agressions extérieures et des microbes, assèchement du stroma par effet osmotique.

Le film lacrymal est très impliqué dans la défense de la surface oculaire par différents mécanismes : mécanique (effet de lavage), chimique (lysozymes, bêta-lysozymes, lactoferrines), trophique (facteurs de croissance), immuno-inflammatoire (nombreuses cellules inflammatoires, médiateurs de l'inflammation, immunoglobulines).

II.1.1.6 Les paupières [32]

Les paupières supérieures et inférieures sont des lames cutané-musculo-membraneuses mobiles recouvrant la partie antérieure du globe oculaire. Leur intégrité est indispensable au bon fonctionnement et à la bonne cohésion de l'interface antérieure. Elles protègent le globe oculaire des agressions extérieures et recouvrent la cornée lors de leur fermeture. Ce sont elles qui assurent la répartition du film lacrymal à la surface du globe et donc l'humidification cornéo-conjonctivale. Elles participent à la synthèse du film lacrymal par le biais des glandes de Meibomius situées sur leur bord libre. Elles forment la première ligne de défense de la surface oculaire vis à vis des agressions extérieures.

II.1.2 Cicatrisation de la surface oculaire [62,104]

L'intégrité de la surface oculaire est indispensable pour deux raisons : assurer la protection des milieux intraoculaire et conserver les qualités optiques de la cornée. Avec les paupières, elle forme la première ligne de défense contre les agressions extérieures ; elle doit donc se défendre de manière efficace mais non excessive, elle doit se reconstruire rapidement pour éviter que les processus pathologiques (et les mécanismes de défenses qu'ils déclenchent) n'abîment les structures sous jacentes (stroma,...).

La surface oculaire est constituée de l'épithélium cornéen et de l'épithélium conjonctival : ces deux structures différentes anatomiquement et fonctionnellement ne réagissent pas de la même façon aux agressions. La conjonctive est très réactive, avec des phénomènes inflammatoires importants. La cornée, quant à elle, doit réagir le moins possible afin de conserver son intégrité anatomique et par conséquent sa transparence ; cependant, elle doit tout de même se défendre et c'est là qu'intervient l'ensemble des structures de l'interface antérieure : conjonctive, limbe, film lacrymal, paupières,...

II.1.2.1 La cornée

La protection de la cornée est assurée par les structures qui l'entourent (limbe, conjonctive, film lacrymal, paupières); toute agression non contrôlée risque de provoquer une réaction inflammatoire cornéenne (stimulation des cellules immunitaires, médiateurs immuno-inflammatoires, facteurs angiogéniques, prolifération fibroblastique) compromettant son intégrité anatomique et donc sa transparence.

L'épithélium cornéen

L'épithélium cornéen se renouvelle à partir des cellules basales, elles-mêmes issues des cellules souches épithéliales limbiques ; d'où l'importance du limbe dans la cicatrisation et les risques liés à sa destruction ou à sa déficience. L'intégrité de la membrane basale épithéliale assure la qualité de la migration cellulaire, de la division cellulaire et de l'adhérence aux plans sous-jacents. Deux mouvements cellulaires assurent le renouvellement ou la cicatrisation épithéliale : un **mouvement centripète**, les cellules souches épithéliales limbiques (indifférenciées) en se divisant donnent de nouvelles cellules souches basales (cellules amplificatrices transitoires ou cellules épithéliales différenciées) qui vont migrer vers le centre de la cornée ; un **mouvement vertical**, au cours duquel les cellules souches basales vont se différencier de plus en plus au fur et à mesure qu'elles passent de la couche profonde de l'épithélium à la couche intermédiaire puis la couche superficielle où elles auront leur phénotype définitif (avant de desquamer ensuite dans le film lacrymal). Ce renouvellement s'effectue en trois semaines environ. Ce turn-over est régulé et dépendant de nombreux facteurs : trophicité de la cornée (innervation), facteurs de croissance (Epidermal Growth Factor - EGF, b Fibroblast Growth Factor - bFGF, transforming Growth Factor β 1 - TGF β 1), âge, nyctémère, clignement palpébral, agressions extérieures,...

Après érosion épithéliale : on observe durant les 4 à 6 premières heures une phase de détersion par les polynucléaires (contenus dans le film lacrymal) ; parallèlement se met en place une migration des cellules basales épithéliales vers la lésion ; puis on observe une prolifération et une différenciation cellulaire avec reconstruction de l'épithélium et de son épaisseur ; l'architecture épithéliale se réorganise ensuite avec une détersion secondaire et la reconstruction des structures d'adhésion (système « récepteurs-ligands, jonctions adhérentes type desmosome).

Ces mécanismes, complexes, font intervenir de nombreuses cellules extérieures, différentes molécules (fibronectine, plasmine, activateur du plasminogène) et des facteurs de croissance (EGF, FGF). La reconstruction de l'épithélium doit être efficace pour assurer la protection des couches sous jacentes (stroma notamment).

Concernant les autres couches de la cornée :

- la membrane de Bowman ne se régénère pas en cas de lésion, laissant une opacité cicatricielle fibreuse.
- après agression, le stroma cornéen peut se renouveler de façon très lente et au moyen de mécanismes complexes : dans un premier temps, résorption des tissus lésés (polynucléaires neutrophiles et monocytes, enzymes protéolytiques), formation d'un bouchon épithélial (fibrine et cellules épithéliales), afflux de fibroblastes ; dans un second temps, élimination du bouchon épithélial (par la plasmine), restauration de la matrice extracellulaire, synthèse du collagène et des protéoglycanes par les kératocytes (plusieurs mois).

Une réaction stromale inadaptée à une agression (comme dans les brûlures par exemple) compromet rapidement la cicatrisation et par conséquent la transparence cornéenne (afflux excessif de cellules inflammatoires, excès d'enzymes protéolytiques).

- la membrane de Descemet ne se renouvelle pas après destruction.
- l'endothélium cornéen est dénué de possibilité de réplication. En cas de lésion, on observe une diminution de la densité cellulaire. Les cellules restantes migrent, augmentent de taille et se déforment pour combler le déficit.

II.1.2.2 Conjonctive

Après effraction, le site lésé est envahi par des cellules sanguines ; les polynucléaires et les macrophages assurent une détersion de la lésion ; on assiste ensuite à une prolifération des cellules épithéliales conjonctivales à partir des cellules souches principalement localisées au niveau du fornix ; les fibroblastes synthétisent les fibres de collagènes (I et III). En cas d'agression, la conjonctive est le siège de réactions immuno-inflammatoires très intenses et très efficaces qui ont pour objectif de protéger la cornée.

II.1.3 Les pathologies de la surface oculaire

Les pathologies de la surface oculaire sont très nombreuses et il semble difficile d'établir une liste exhaustive. La surface oculaire peut être le siège de pathologies « intrinsèques » mais aussi être le siège de pathologies secondaires à une agression extérieure ou à une lésion de l'une des structures constituant l'interface antérieure. Ces agressions peuvent être : héréditaires, traumatiques, infectieuses, inflammatoires, toxiques, allergiques, immunologiques,... Différentes causes sont souvent intriquées et dans la prise en charge des pathologies de la surface oculaire il est indispensable d'examiner l'ensemble de l'interface antérieure.

Nous verrons les pathologies qui nous « intéressent » quand nous rappellerons les différentes indications des greffes de membrane amniotique.

II.1.4 Prise en charge des troubles de la surface oculaire

La prise en charge des pathologies de la surface oculaire commence par une analyse clinique fine et rigoureuse :

- l'interrogatoire doit rechercher les antécédents ophtalmologiques (familiaux, médicaux et chirurgicaux) mais aussi les antécédents généraux (familiaux, médicaux et chirurgicaux). Les antécédents pertinents devront être détaillés et analysés : ancienneté, évolution, prise en charge, médecin référent,...
- recueil des signes fonctionnels ; c'est aussi l'occasion d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie du patient ;
- examen clinique précis de l'œil et de son environnement local (structure par structure) ; il faut également examiner l'ensemble du patient (face, mains,...) ;

A la fin de l'examen, le médecin doit faire la synthèse des données recueillies et décider de la prise en charge du patient.

Les **planches 1 et 2** résument (de façon non exhaustive) l'arsenal thérapeutique disponible pour prendre en charge les pathologies de la surface oculaire ; il s'agit d'une présentation très générale.

Le thérapeute dispose d'un grand nombre de traitements médicaux et chirurgicaux et la décision d'utiliser une méthode thérapeutique est le fruit d'une réflexion qui prends en compte l'ensembles des données recueillies par l'interrogatoire et l'examen clinique. Il est nécessaire d'adapter le traitement en fonction de ceux qui ont déjà été pratiquées et des résultats obtenus. Cette prise en charge ne doit pas se limiter au seul cadre ophtalmologique ; en effet, l'atteinte ophtalmologique peut être le témoin d'une souffrance générale. Si besoin, il faudra travailler conjointement avec les médecins concernés (médecin interniste, rhumatologue,...).

PLANCHE 1

Pathologies de la surface oculaire

Examen clinique

- interrogatoire : antécédents, traitements
- signes fonctionnels ophtalmologiques et généraux
- signes cliniques ophtalmologiques :
 - paupières
 - film lacrymal
 - conjonctive
 - limbe
 - cornée
 - sensibilité cornéenne
- signes cliniques généraux

Synthèse des données

Prise en charge « générale »

Prise en charge ophtalmologique

coopération

Pathologie générale
connue ou suspectée

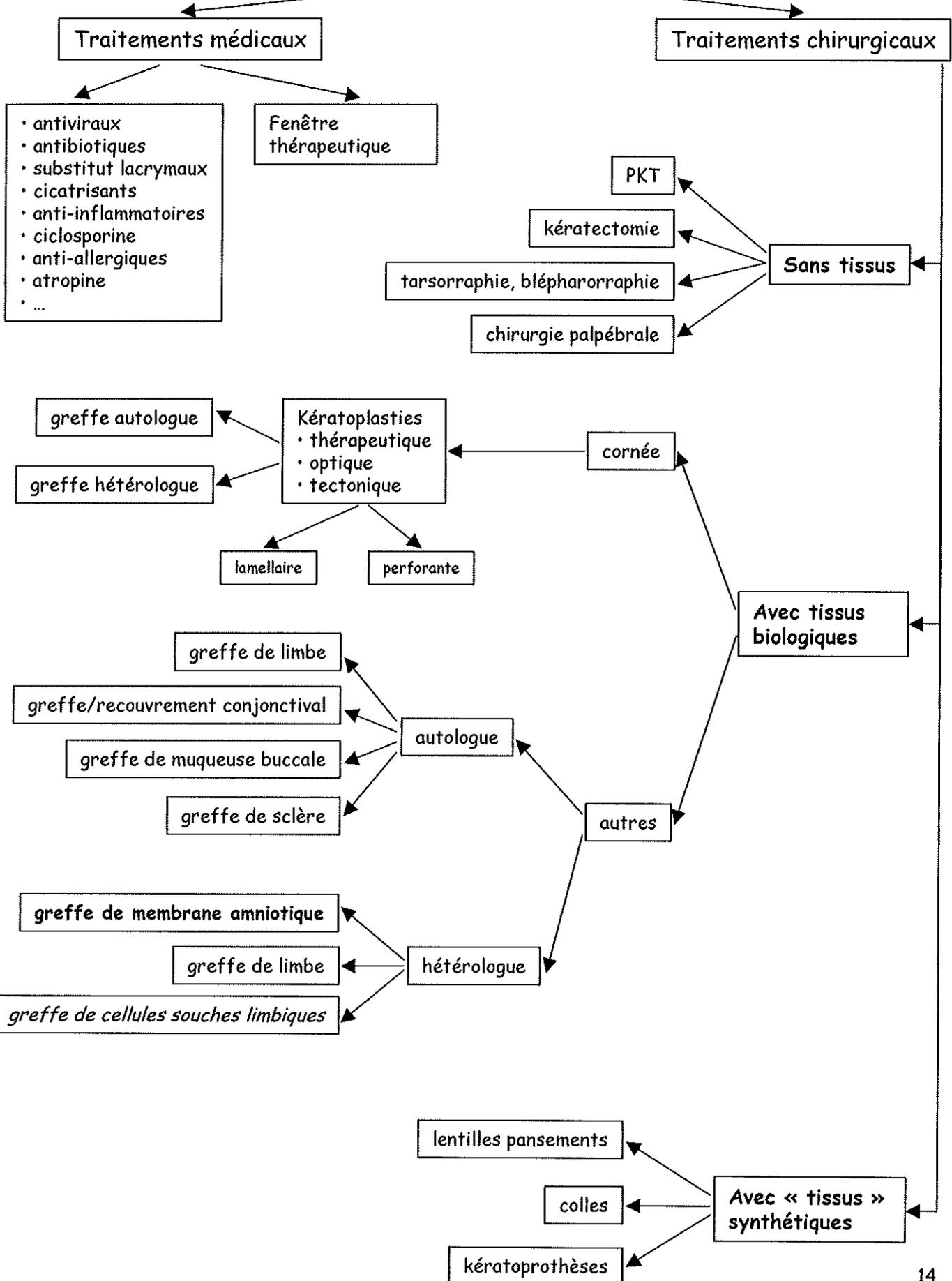
Avis spécialisé
(internistes, rhumatologue...)

Traitements généraux symptomatiques
et/ou étiologiques

Cf. planche 2

PLANCHE 2

Prise en charge ophtalmologique



II.2 La membrane amniotique

La membrane amniotique est la couche la plus interne du placenta en contact avec le liquide amniotique. C'est elle qui recouvre le placenta, le cordon ombilical et tapisse toute la cavité amniotique.

II.2.1 Historique de la greffe de membrane amniotique

L'utilisation thérapeutique des membranes amniotiques remonte à près d'un siècle [101]. C'est en 1910 que la membrane amniotique a été utilisée pour la première fois en dermatologie par Davis dans les greffes de peau pour le traitement des brûlures cutanées et des ulcères chroniques de jambe [18].

Tout au long du vingtième siècle, des études cliniques et animales ont étudié l'utilisation des membranes amniotiques dans diverses pathologies :

- *dermatologie et chirurgie plastique* : traitement des ulcères chroniques d'origine vasculaire des membres inférieurs [9,113], traitement des atteintes cutanées secondaires au syndrome de Stevens-Johnson [79], comme pansement protecteur en cas de déficit cutané [98].
- *chirurgie digestive* : prévention de l'adhérence tissulaire après chirurgie intra-abdominale [102], comme substitut péritonéal [81].
- *chirurgie gynécologique* [65] : reconstruction et plastie vaginale en cas de malformations congénitales du vagin ou après chirurgie vaginale [68,73], prévention des adhérences tissulaires après chirurgie utérine [5], prévention des adhérences labiales réfractaires après l'accouchement [60].
- *chirurgie O.R.L.* [115].
- *neurochirurgie* : en remplacement de la dure-mère et pour la réparation des nerfs.

En ophtalmologie [23], c'est en 1940 que la membrane amniotique a été utilisée pour la première fois par De Rötth dans le traitement des symblépharons et des défauts conjonctivaux [19]. Toujours dans les années 40, Lavery [56] et Sorsby [94] l'utilisèrent dans le traitement des troubles de la surface oculaire secondaire à des brûlures chimiques. Pour anecdote, l'utilisation de la membrane amniotique ne s'est pas limitée aux troubles de la surface oculaire, Robert Jébéjian rapporte la réalisation de greffes de membrane amniotique dans la prise en charge des rétinites pigmentaires et du décollement de rétine (Annales d'occulistique, 1949, page 658).

Cependant, en raison des limites de la microchirurgie de l'époque et des problèmes liés aux procédures de préparation (conservation du chorion placentaire, altération des propriétés biologiques de la membrane amniotique) son utilisation ophtalmologique fut de courte durée.

Il fallut attendre les années 90 pour que l'utilisation des membranes amniotiques en ophtalmologie reprenne. Pendant cette période (des années 40 aux années 90), on retrouve quelques publications isolées employant la membrane amniotique. C'est grâce aux travaux de Tseng et de Tsubota que la membrane amniotique revint vraiment à l'ordre du jour dans le traitement des troubles de la surface oculaire. En 1995, Kim et Tseng [43,44] publie l'évaluation chez le lapin des membranes amniotiques dans le traitement des pathologies sévères de la surface oculaire notamment après brûlures cornéennes. En 1997, Shimazaki et Tsubota [90] évaluent chez l'homme l'utilisation des membranes amniotiques dans le traitement des brûlures cornéennes.

A partir de 1997, les publications se multiplièrent, étudiant à la fois ses propriétés biologiques et ses applications cliniques. Nous détaillerons ces différentes propriétés dans le chapitre II.2.2 (Embryologie et histologie de la membrane amniotique) et II.2.3 (Propriétés de la membrane amniotique). Ensuite nous présenterons les différentes indications de la membrane amniotique dans le chapitre II.3 (Indications et utilisations des membranes amniotiques)

II.2.2 Embryologie et histologie de la membrane amniotique

II.2.2.1 Embryologie

La membrane amniotique (amnios) dérive du feuillet embryonnaire ectoblastique ; après fécondation, le zygote donne le blastocyte constitué de deux masses cellulaires : le contingent central qui va donner le futur embryon et le contingent périphérique à partir duquel va se former le trophoblaste puis le placenta. A partir du trophoblaste va s'individualiser l'ectoblaste au sein duquel la cavité amniotique va se former ; les cellules les plus internes vont donner les amnioblastes pour devenir la membrane amniotique. La membrane amniotique est donc la couche la plus interne du placenta (face fœtale) en contact avec le liquide de la cavité amniotique ; elle recouvre l'ensemble du placenta, le cordon ombilical et tapisse toute la cavité amniotique. Pendant la gestation, les cellules amniotiques sécrètent une partie du liquide amniotique dérivé du sang maternel. Au cours de la grossesse, le placenta a de nombreuses fonctions : échanges gazeux, échanges nutritifs et électrolytiques, transmission des anticorps maternels et sécrétion hormonale. La membrane amniotique humaine que nous utilisons est directement extraite du placenta fœtal (chapitre 2.6 : Techniques de prélèvements et conservation)

II.2.2.2 Histologie

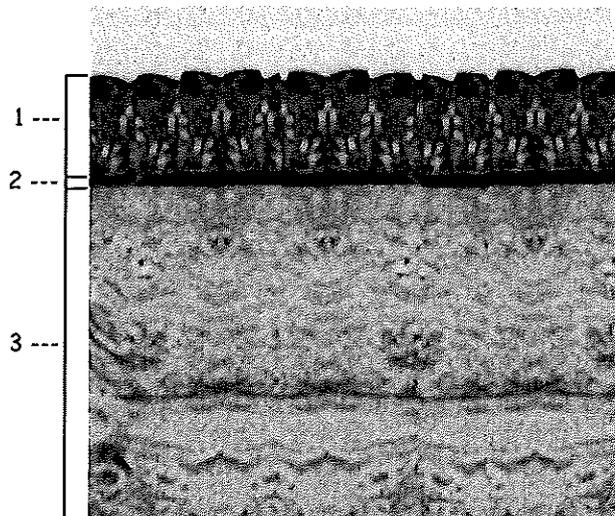
L'épaisseur de l'amnios est comprise entre 0,08 et 0,12 mm.

L'analyse histologique [111] de la membrane amniotique individualise 3 couches de l'intérieur vers l'extérieur (figure 1) :

- 1 - l'épithélium (en contact avec le liquide amniotique) ;
- 2 - une membrane basale épaisse ;
- 3 - stroma avasculaire (ou chorion) comprenant :
 - a. une couche acellulaire compacte ;
 - b. une couche de fibroblastes ;
 - c. une couche spongieuse.

Figure 1 : structure histologique de la membrane amniotique humaine

(1 = épithélium, 2 = membrane basale, 3 = stroma)



1. **L'épithélium** est la couche la plus superficielle de la membrane amniotique ; il est constitué d'une couche unique de cellules monostratifiées et cubiques [111]. Des facteurs de croissance ont été mis en évidence dans l'épithélium [50]. Cependant, le rôle de l'épithélium est relatif car il est souvent fragilisé voire détruit pendant le prélèvement, la préparation de l'amnios et sa conservation [10].
2. **La membrane basale épaisse** (30 μm) est composée de collagène de type III, IV (alpha 2), V et VII, de fibronectine et de laminine de type 1 et 5 [29,68,111]. Certains de ces éléments sont retrouvés dans les membranes basales de la cornée et de la conjonctive : collagène VII, fibronectine, laminine 1 et 5. La chaîne alpha 2 (collagène IV) n'est retrouvée que dans la membrane basale conjonctivale. La chaîne alpha 5 (collagène IV) présente dans la cornée est absente dans la membrane amniotique [29].
3. **Le stroma avasculaire** (ou chorion) est constitué de 3 couches : une couche acellulaire compacte, une couche de fibroblastes et une couche spongieuse. La matrice extracellulaire est constituée de fibres de collagènes de type I, III, et V, de laminine 1 et 5, de fibronectine, de protéoglycanes (héparane-sulfate) et d'intégrines $\alpha 6\beta 4$ et $\alpha 5\beta 1$ [13]. Il sert de réservoir à des facteurs de croissance et à de nombreuses molécules dont les propriétés expliquent celle de la membrane amniotique (chapitre II.2.3 : Propriétés de la membrane amniotique).

II.2.3 Propriétés de la membrane amniotique

De sa structure et des éléments qui la composent découlent les différentes propriétés de la membrane amniotique. Les études *in vitro* et *in vivo* ont permis de mieux connaître et de mieux caractériser les propriétés de l'amnios ; ces différentes propriétés sont souvent intriquées. L'ensemble des données fondamentales a été constaté dans les différentes études cliniques animales et humaines.

II.2.3.1 Membrane amniotique et épithélialisation de la surface oculaire

La membrane amniotique stimule et favorise l'épithélialisation de la surface oculaire (cornée et conjonctive) par deux mécanismes : la membrane basale et les facteurs de croissances.

La membrane basale joue le rôle de membrane basale de substitution : elle renforce l'adhésion des cellules épithéliales basales [42], facilite la migration des cellules épithéliales [108], favorise la différenciation des cellules épithéliales [55] et préviendrait l'apoptose des cellules épithéliales [11].

Les facteurs de croissance (basic Fibroblast Growth Factor - *bFGF* ; Epithelial Growth Factor - *EGF* ; Keratinocytes Growth Factor - *KGF* ; Hepatocytes Growth Factor - *HGF* ; Transforming Growth Factor alpha and beta 1,2 - *TGF α et β 1,2*) et les cytokines favorisent la réépithélialisation cornéenne. Ces facteurs ont été mis en évidence par RT-PCR dans l'étude de Koizumi *et al.* ; ils sont présents essentiellement dans le stroma mais aussi dans l'épithélium [50].

II.2.3.2 Membrane amniotique et cicatrisation stromale

Tseng *et al.* [105], ont montré que la diminution ou la suppression du signal TGF-béta (2 et 3) régulaient la cicatrisation stromale, permettait une diminution de la fibrose et donc de l'opacité stromale post-cicatricielle. La membrane amniotique (via la suppression de la voie CD44, β -1 intégrine et fibroblast growth factor receptor 1 - *FGF-R1/flg*) permet une diminution de l'activité mitotique des fibroblastes, une diminution de leur contractilité et une diminution de la fibrose induite [46,57,106]. Cet effet anti-fibrose explique la capacité de la membrane

amniotique à réguler la cicatrisation stromale et donc améliorer la transparence cornéenne ; implication dans la diminution du *haze* après chirurgie réfractive [17,112].

II.2.3.3 Membrane amniotique et effets anti-inflammatoires

La membrane amniotique possède des propriétés anti-inflammatoires [35]. Ces propriétés résultent de mécanismes complexes : la membrane (stroma et épithélium) contient différentes anti-protéases (alpha1 antitrypsine, alpha2 macroglobuline, antichymotrypsine, inhibiteur de l'alpha2 plasmine) qui la rendent capables d'inhiber, in vitro et chez l'animal, différentes protéases et collagénases (trypsine, plasmine, cathepsine G, collagénases et protéases de *Acanthamoeba* et *pseudomonas aeruginosa*) ; elle pourrait aussi inhiber la synthèse de différentes chémokines (protéines recrutant les cellules inflammatoires dans les tissus) par les kératocytes stromaux [47,72]. Hao et al. ont également mis en évidence (par RT-PCR et séquençage ADN) la présence d'autres protéines anti-inflammatoires dans le stroma et l'épithélium [35] : antagoniste au récepteur de l'interleukine 1, inhibiteurs des métalloprotéases (TIMPs = tissue inhibitors of metalloprotease), collagène XVIII, interleukine 10. La quantité de ces facteurs ne semblait pas être altérée après cryocongélation. Kim et al., en étudiant l'effet anti-inflammatoire des MA dans les brûlures oculaires chez le lapin, ont montré un effet anti-protéase et une diminution de l'infiltration cornéenne par les polynucléaires [46].

Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire d'origine cornéenne (collagénases, gelatinases, stromalysines,...) sont des enzymes protéolytiques et collagénolytiques. Elles sont connues pour être particulièrement impliquées dans les processus cicatriciels (résorption et remodelage des cicatrices cornéennes) rencontrés lors des brûlures oculaires. En régulant leur activité (contrôle de l'expression et de l'inhibition), les membranes amniotiques permettraient d'inhiber la néoangiogénèse, de moduler la cicatrisation stromale et par conséquent d'améliorer la transparence cornéenne [82].

II.2.3.4 Membrane amniotique et effets anti-angiogéniques

Elle possède des propriétés anti-angiogéniques. L'hypothèse serait que le stroma avasculaire s'opposerait à l'apparition des néovaisseaux. Tseng et al. ont montré une régression de la néovascularisation cornéenne chez le lapin en cas de défaut épithélial sévère avec déficit limbique [44].

Des protéines anti-angiogéniques ont été identifiées dans le stroma et l'épithélium de la MA : thrombospondin-1, collagène a1, inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases -TIMPs [35,47,72]. Les propriétés anti-angiogéniques des MA sont étroitement liées à ses propriétés anti-inflammatoires, les deux mécanismes étant intriqués.

II.2.3.5 Membrane amniotique et effets antibactériens

Pendant la gestation, le liquide amniotique contient de multiples facteurs antibactériens ; pourtant, les propriétés antibactériennes de l'amnios seul semblent moins évidentes. Ces facteurs n'ont pas été retrouvés dans la membrane amniotique mais cliniquement on observe un effet antibactérien [45]. In vitro cet effet semble lié à la difficulté d'adhésion des germes à la membrane amniotique [99]. Les propriétés antibactériennes des MA sont également liées à leur effet « barrière mécanique » et leur capacité à contrôler les différentes protéases (métalloprotéases notamment) qui sont souvent impliquées dans les agressions microbiennes et dans les modes de défenses oculaires.

A noter l'étude de *Kim et al.* qui a montré l'effet « réservoir à antibiotiques » de la membrane amniotique en cas de défaut épithélial : l'application locale d'antibiotiques sur une greffe de membrane amniotique permet d'obtenir des concentrations élevées et durables (relargage) d'antibiotique dans le film lacrymal, la cornée et l'humeur aqueuse [48].

II.2.3.6 Membrane amniotique et immunogénicité

La faible immunogénicité des membranes amniotiques est un avantage majeur qui explique la parfaite tolérance de la greffe de MA. A ce jour, aucun rejet après greffe de membrane amniotique humaine n'a été documenté en clinique.

Au cours de la grossesse, l'amnios et le placenta joueraient le rôle de barrière entre le fœtus et le corps de la mère ; ils auraient des propriétés d'immunorégulation permettant d'éviter le rejet du fœtus par le système immunitaire de la mère. *Kubo et al.*, ont montré que la membrane amniotique était un tissu « immunoprotégé » au moyen de facteurs immunorégulateurs (HLA-G et Fas ligand qui préviennent l'infiltration de la cornée par les lymphocytes T) et que la greffe sur ou dans la cornée était parfaitement tolérée [54].

Ce concept d'immunorégulation explique la parfaite tolérance des membranes amniotiques : cette tolérance n'est pas liée à l'absence d'expression d'antigène HLA comme cela a pu être avancé [1,2], mais à ce mécanisme de régulation notamment au moyen de l'antigène HLA-G [39,54].

II.2.3.7 Membrane amniotique et effet « barrière »

In vivo, la membrane amniotique joue le rôle d'une barrière mécanique empêchant les échanges de cytokines entre les couches épithéliales et stromales des tissus lésés. Elle protège le stroma des larmes chargées en médiateurs et en cellules de l'inflammation.

Cet effet barrière s'opposerait également à l'adhésion des surfaces inflammatoires adjacentes d'où un effet anti-adhésif (prévention des symblépharons) et à l'invasion de la cornée par des néovaisseaux.

II.2.3.8 Membrane amniotique et culture cellulaire

Des études animales ont montré la capacité des membranes amniotiques à entretenir la survie et à promouvoir la culture des cellules épithéliales limbiques [51]. Elle sert à la fois de support cellulaire, permet le maintien de la morphologie des cellules et ne modifie pas leur différenciation. Cette voie ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles dans la prise en charge des insuffisances limbiques totales et/ou bilatérales. Un petit fragment de limbe est prélevé, cultivé in vitro afin d'obtenir une grande quantité de cellules puis les cellules avec la membrane amniotique qui leur a servi de support sont greffées. Plusieurs études rapportent l'utilisation de cette technique en clinique humaine avec des résultats intéressants. La culture de cellules épithéliales limbiques sur membrane amniotique avec greffe secondaire de cette MA sur l'œil a permis une restauration de la surface oculaire, avec une amélioration de l'acuité visuelle non négligeable, une diminution de l'inflammation locale, une diminution de l'opacité cornéenne, dans des cas d'insuffisance limbique sévère secondaire à des brûlures oculaires ou des maladies générales cutané-muqueuses [52,75,88,103].

II.2.4 Techniques de prélèvements et conservation [27,43]

II.2.4.1 La sélection et l'information des donneuses

La sélection et l'information des donneuses sont réalisées par l'obstétricien.

Pour des raisons de stérilité, il doit s'agir de grossesses non pathologiques pour lesquelles l'accouchement est prévu par césarienne et non par voie basse.

L'obstétricien doit rechercher l'absence de contre-indications au prélèvement de l'amnios (femme mineure, femme sous tutelle, pathologies infectieuses génitales type herpès..., fièvre maternelle supérieure à 38°C, liquide amniotique méconial, sérologie HIV, HTLV, Hépatites B et C, syphilis positives, tout événement susceptibles de mettre en jeu la vie de l'enfant et celle de la mère).

Un formulaire d'information est remis à la patiente et elle doit donner son accord écrit d'autorisation de prélèvement.

Des examens sérologiques type HIV, Ag p24, HTLV 1-2, Hépatite B et C, syphilis sont pratiqués le jour de l'accouchement et 4 à 6 mois après (en accord avec la patiente). Il s'agit d'une obligation légale (décret 97.928 du 9 octobre 1997) pour les donneurs vivants quand les tissus prélevés peuvent être conservés plus de quarante jours.

L'anonymat de la patiente est conservé ; pour cela un numéro d'identification est attribué à la patiente, au nouveau-né et au prélèvement pour des raisons de traçabilité sanitaire.

II.2.4.2 Le prélèvement d'amnios

La technique de prélèvement a initialement été décrite par Kim et Tseng en 1995 [43]. Nous rapportons la technique publiée par Franck *et al.* [27].

Le prélèvement est réalisé au bloc opératoire par l'obstétricien lors de l'accouchement une fois l'enfant né et le cordon ombilical coupé. Des mesures strictes d'aseptie sont respectées afin d'éviter toute contamination bactérienne.

Le placenta est donc prélevé, nettoyé de ses résidus sanguins puis rincé avec une solution saline composée de 50µg/ml de pénicilline, 50µg/ml de streptomycine, 100µg/ml de néomycine et 2.5µg/ml d'amphotéricine B.

Ensuite, le chorion est séparé de l'amnios qui va être étalé sur une membrane de nitrocellulose. L'amnios est alors découpé en rectangles de 2 cm sur 4 cm. Vingt à trente fragments sont réalisés avec un placenta. La face choriale adhère au film de nitrocellulose et l'épithélium est

vers le haut (extérieur). Chaque rectangle est mis dans un flacon à congélation contenant un mélange de glycérol (Sigma®) et de milieu de culture Dulbecco modifié selon Iscove (Life technologies). Chaque tube est identifié, puis acheminé et conservé à -80°C à la banque de tissus. Ce type de conservation permet de garder les prélèvements pendant 1 an. A noter que cette méthode de conservation serait responsable d'une destruction de l'épithélium de la membrane amniotique et d'une diminution d'environ 50% de la concentration en facteurs de croissance et en cytokines [85]. La membrane basale et le stroma quant à eux ne seraient pas modifiés. C'est seulement après le contrôle sérologique pratiqué 4 à 6 mois post-partum que les prélèvements pourront être greffés.

II.2.4.3 Commande - Acheminement

Les greffons sont commandés sur un feuillet spécial qui est adressé à la banque multi-tissus soit par courrier soit par fax suivant le degré d'urgence. Doivent être mentionnés les coordonnées du chirurgien, l'identification du patient, la date de livraison et la date de l'intervention. Après accord de la banque multi-tissus, ils sont acheminés dans de la carboglace jusqu'au bloc opératoire où doit avoir lieu la greffe. La conservation dans la carboglace ne doit pas excéder 48 heures. Au bloc opératoire, le flacon (contenu dans un sachet plastique) est retiré de la carboglace une heure avant la greffe et la décongélation se fait à température ambiante.

II.2.5 Législation

La membrane amniotique appartient aux tissus d'origine humaine (de donneur vivant) dont la conservation peut dépasser quarante jours.

Le consentement éclairé de la mère donneuse est obligatoire avant tout prélèvement (directive 98/44/CE du 06/07/1998, décret 07-928 du 09/10/1997 et décret 99-741 du 30/08/1999) ; le don doit être anonyme et gratuit ; le dépistage des maladies transmissibles (HIV, Ag p24, HTLV 1-2, Hépatite B et C, syphilis) est obligatoire le jour de l'accouchement et 4 à 6 mois après.

En France, la réglementation qui s'applique à la greffe de membrane amniotique fait appel à de nombreux textes :

- × code de la santé publique : article L.665 relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Articles L.671, L.672, L.673, relatifs à l'utilisation des tissus, organes, cellules et produits du corps humain.
- × loi n°94-654 du 29 juillet 1994 : règles d'éthique du prélèvement, de la transformation, de la conservation, de la distribution et de la cession des tissus.
- × arrêté du 1^{er} avril 1997 : bonnes pratiques de prélèvement de tissus.
- × arrêté du 29 décembre 1998 : homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques (figurant dans l'article L.673-8 du code de la santé publique).
- × décret 99-741 du 30 août 1999 : conditions d'autorisation des établissements publics de santé et organismes exerçant les activités régies par l'article L.672-10 du code de la santé publique et aux modalités d'exercice de ces activités.
- × arrêté du 30 août 1999 : homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons tissulaires prélevés sur une personne décédée ou recueillis au cours d'une intervention médicale en vue d'une greffe.
- × décret n°2002-1125 du 2 septembre 2002 : conditions d'autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation de tissus du corps humain et de leurs dérivés en vue d'un usage thérapeutique.

II.2.6 Technique chirurgicale d'application

Tous les types d'anesthésie sont possibles pour pratiquer une greffe de membrane amniotique : topique, sous-ténonienne, péribulbaire ou générale. Le choix sera fait par le chirurgien qui prendra en compte le terrain général du patient, le souhait du patient, sa pathologie oculaire et le besoin d'une chirurgie combinée ou non.

La membrane amniotique est apportée au bloc opératoire la veille ou le matin de l'intervention (cf. chapitre II.2.4.3 : Commande - acheminement). Elle est transportée de la banque multi-tissus au bloc opératoire dans de la carboglace. Ensuite elle est décongelée à température ambiante (une heure avant la greffe). Décongelée, la membrane amniotique est rincée et immergée dans une solution de sérum salé isotonique avant d'être greffée.

Différentes techniques de greffes sont possibles [44,53,59]

- Technique de greffe vraie

C'est la technique utilisée par Kim et Tseng en 1995 [44]. Elle consiste à découper un morceau de membrane amniotique dont la taille débordé celle de la périphérie de l'ulcère de 1 mm. Elle est placée face épithéliale vers le haut ; ainsi, la membrane basale de la membrane amniotique va jouer le rôle de membrane basale de substitution pour que l'épithélium cornéen cicatrise à sa surface. La membrane est alors suturée soit par des points séparés soit par un surjet de monofilament 10.0. L'ulcère doit être bien recouvert et il faut veiller à ne pas laisser de sang ou de liquide dans l'interface. Cette technique est bien adaptée aux ulcères de petite taille.

- Technique de recouvrement cornéen total

Dans ce cas, on parle plus souvent de patch. La membrane est découpée de façon à recouvrir en totalité la cornée (peut déborder sur le limbe et au-delà). La membrane amniotique joue alors le rôle de pansement comme celui des lentilles thérapeutiques. Elle est apposée face épithéliale vers le haut ou vers la cornée sans qu'il y ait de différence notable. La membrane est suturée par un surjet ou des points séparés de monofilament 10.0. En général, la membrane amniotique se détache ou se résorbe rapidement (moins d'un mois). Cette technique est adaptée aux atteintes cornéennes de grandes tailles.

Il est fréquent d'associer une greffe vraie que l'on protège par un patch.

- Technique de remplissage ou multicouche

Cette technique [53] consiste à apposer plusieurs couches de membrane amniotique les unes sur les autres. Seule la plus superficielle est suturée, face épithéliale vers le haut. L'intérêt de cette technique est dans le comblement des ulcères profonds (descémétocèle, perforation, ...).

- Technique de greffe conjonctivale

La greffe de membrane amniotique peut être utilisée pour combler une perte de substance conjonctivale. La taille de la greffe est adaptée à la taille du déficit et elle suturée soit par un surjet soit par des points séparés de Vicryl 8.0. Cette technique est utile dans les défauts conjonctivaux après brûlures, dans les cicatrices conjonctivales après chirurgies multiples, après chirurgie de ptérygion en alternative au recouvrement conjonctival ou dans la reconstruction conjonctivale après cure chirurgicale de symblépharon.

Les différentes techniques d'application de la membrane amniotique peuvent être combinées les unes aux autres en fonction de l'état oculaire. De même, la greffe de membrane amniotique peut être associée à d'autres interventions chirurgicales : greffe de limbe, kératoplastie, chirurgie palpébrale,...

Le traitement postopératoire sera fonction de la pathologie initiale (traitement étiologique et/ou symptomatique) et de la chirurgie combinée réalisée. Pour la greffe de membrane amniotique à proprement dit, un antibiotique et un anti-inflammatoire stéroïdien sont prescrits localement. De nombreuses équipes mettent une lentille thérapeutique souple en fin d'intervention pour protéger la membrane amniotique et éviter le frottement lié aux paupières.

II.2.7 A propos des membranes amniotiques « fraîches »

L'ensemble des données de la littérature concerne l'utilisation de membrane amniotique cryopréservée, c'est à dire stockée à -80 °c pendant plusieurs mois avant utilisation. Certains auteurs [66,110] ont rapporté l'utilisation de membrane amniotique humaine non cryopréservée avec des résultats comparables à ceux de la membrane amniotique cryopréservée (traitement des troubles de la surface oculaire secondaire à des brûlures chroniques ou aiguës, secondaire à des chirurgies oculaires multiples ou des pemphigoïdes oculaires).

Ce type de membrane n'est pas utilisable en France car les MA « fraîches » doivent être greffées dans les 24 heures suivant la prélèvement ce qui ne répond pas du tout aux exigences légales en vigueur.

Les auteurs, n'ont constaté aucunes complications (infection, rejets) et préconisent cette technique dans les pays en voie de développement où l'utilisation de MA cryopréservée est trop coûteuse.

II.3 Indications et utilisations des membranes amniotiques

II.3.1 Les ulcères de cornées

Ils correspondent à une perte de substance de la cornée. Ils peuvent aller de la simple kératite ponctuée superficielle à la perforation cornéenne. Les étiologies sont très nombreuses : infectieuses, traumatiques, systémiques, immunologiques, allergiques,... Les différentes causes d'ulcère peuvent s'associer les une aux autres et des facteurs locaux peuvent entretenir ou aggraver l'ulcère (sécheresse oculaire, troubles palpébraux, anesthésie cornéenne,...). Enfin, l'ulcère peut évoluer pour son propre compte (phénomènes inflammatoires secondaires).

Le traitement des ulcères cornéens peut être complexe et fait appel à des thérapeutiques médicales et chirurgicales variées dont l'utilisation est décidée en fonction du tableau clinique.

La greffe de membrane amniotique est venue s'ajouter à l'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement des ulcères de cornée. Les résultats sont intéressants mais différent d'une étude à l'autre en raison des variations cliniques (taille, profondeur, origine de l'ulcère, pathologies oculaires associées...) et des différentes techniques chirurgicales employées (greffe vraie, multicouches). La greffe de membrane amniotique est apparue particulièrement intéressante dans le traitement des ulcères trophiques, persistant malgré un traitement médicale et/ou chirurgicale bien conduit pendant au moins 3 semaines ; ulcères pour lesquels le clinicien se trouvait démuné.

Nous détaillerons l'utilisation de la MA dans cette indication lors de la discussion.

II.3.2 Les brûlures oculaires

Les brûlures oculaires (thermiques et surtout chimiques) sont responsables de détériorations sévères de la surface oculaire voire du globe oculaire. Les plus sévères sont liées aux bases fortes qui réalisent une saponification des acides gras des membranes cellulaires détruisant une à une les couches de la cornée avant de pénétrer dans l'œil.

Tous les structures oculaires et extra oculaires peuvent être atteintes : paupières (nécrose, rétraction,...), cornée (kératite, œdème, opacification,...), limbe (destruction et insuffisance secondaire), conjonctive (nécrose, ischémie, rétraction,...), film lacrymal (sécheresse, altération des différentes phases...). Dans les brûlures les plus sévères, on peut observer une fonte du globe oculaire, une cataracte, des adossements iriens, des glaucomes, des uvéites...

Il existe des classifications permettant d'évaluer le pronostic fonctionnel de l'œil en fonction de l'importance des lésions constatées à l'examen initial : les plus courantes sont celles de Roper-Hall [84] et de Dua et al. [21]. Ces deux classifications permettent d'adapter la prise en charge à la gravité des lésions.

Le temps capital de la prise en charge des brûlures repose sur le lavage immédiat et abondant du globe oculaire.

En cas de brûlures sévères, la première semaine suivant la brûlure se caractérise par une libération massive d'enzymes protéolytiques responsables d'une destruction de l'interface antérieure. Malheureusement, les outils thérapeutiques à disposition sont peu efficaces (cycloplégiques, antibiotiques, anti-inflammatoire, vitaminothérapie, tétracyclines,...) et le clinicien est dans une impasse thérapeutique. Plusieurs auteurs (cf. Discussion) ont rapporté l'utilisation de la membrane amniotique dans le traitement des brûlures à la phase aiguë (dans la première semaine suivant l'accident) : elle permet d'aider l'épithélialisation (cornéenne et conjonctivale), de diminuer l'inflammation, de limiter la néovascularisation, de limiter les adhérences et de préparer l'œil à une éventuelle intervention complémentaire. Ces différentes propriétés ont également montré des résultats intéressants dans la prise en charge des brûlures après la phase aiguë (caractérisée par une inflammation importante) : diminution de l'inflammation, restauration d'une épithélialisation conjonctivale de qualité, effet anti-fibrose, effet anti-adhésif ; la MA protégerait également les cellules souches épithéliales limbiques.

II.3.3 Les syndromes cutanéomuqueux

Il s'agit de pathologies responsables d'atteintes sévères de la peau et des muqueuses [37].

On en différencie deux grands groupes :

- Pathologies auto-immunes

Il s'agit de la *pemphigoïde cicatricielle*, maladie auto-immune affectant la muqueuse buccale, la conjonctive et la peau (à noter l'existence d'une forme oculaire pure). *L'épidermolyse bulleuse acquise* qui est une maladie auto-immune sous-épithéliale. La *pseudopemphigoïde médicamenteuse* est une atteinte conjonctivale mimant la pemphigoïde cicatricielle ; elle survient chez des patients traités par des collyres au long cours. Et la *pemphigoïde bulleuse*, la *dermatite herpétiforme*, la *maladie à IGA linéaire*, les *pemphigus*.

- Pathologies non auto-immunes

Le *syndrome de Stevens-Johnson* et le *syndrome de Lyell* (ou *nécrose épidermique toxique*) sont des pathologies immuno-allergiques responsables d'atteintes cutanéomuqueuses sévères. Ils peuvent être soit idiopathiques soit secondaires à un médicament ou à un épisode infectieux. Les atteintes oculaires peuvent survenir à la phase aiguë ou à la phase chronique.

Ces pathologies sont responsables d'un même tableau clinique : le syndrome de conjonctivite fibrosante. Ce syndrome présente au stade initial une banale conjonctivite ; l'évolution se fait vers un tableau de fibrose conjonctivale progressive : stries blanchâtres, comblements des culs-de-sac conjonctivaux, symblépharons, ankyloblépharons, complications palpébrales et cornéennes avec une perte fonctionnelle progressive de l'œil (cécité). Les complications cornéennes, majorée par la sécheresse oculaire et les troubles palpébraux, comprennent : les kératites plus ou moins profondes (possible perforation), les opacifications cornéennes, la néovascularisation,...

Les traitements médicaux (lubrifiants, anti-inflammatoires, immunosuppresseurs,...) et chirurgicaux (chirurgie palpébrale reconstructrice,...) disponibles sont décevants avec une détérioration anatomique progressive associée à une perte fonctionnelle.

La greffe de membrane amniotique vient se rajouter à l'arsenal thérapeutique déjà disponible. Elle a montré des résultats intéressants dans le traitement des ulcères chroniques, la prévention des adhérences conjonctivales, le traitement des symblépharons, et permet également une amélioration de la symptomatologie fonctionnelle. Elle favorise l'épithélialisation de la surface oculaire, diminue l'inflammation et la néovascularisation et peut préparer l'œil à une intervention chirurgicale [7,38,41,91,108,109].

II.3.4 Le syndrome d'insuffisance limbique [10,31]

Il s'agit d'une incapacité des cellules souches limbiques à assurer le renouvellement normal de l'épithélium cornéen. Elle se caractérise par une altération qualitative et quantitative de l'épithélium cornéen et l'invasion cornéenne par une prolifération fibrovasculaire d'origine conjonctivale. Cliniquement, on observe en regard du défaut limbique : une opacification cornéenne, une néovascularisation cornéenne, des troubles de la cicatrisation de la cornée pouvant aller de la simple ulcération chronique à la perforation. Le diagnostic positif peut se faire par empreinte cornéenne sur papier filtre en nitrocellulose colorée par de l'acide périodique ou par de l'hématoxilline-éosine mettant en évidence des cellules caliciformes dans l'épithélium cornéen. Cependant, le diagnostic est avant tout clinique.

Deux types d'insuffisance ont été décrits :

- type 1 : aplasie, destruction directe des cellules souches germinative (phénomène aigu) : brûlures thermiques ou chimiques, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïde oculaire cicatricielle, infection microbienne sévère, destruction iatrogène du limbe (post-chirurgical, péritomie, cryothérapie, port de lentille de contact, exérèse néoplasie du limbe).
- type 2 : hypofonctionnement, destruction progressive des cellules souches germinatives (phénomène chronique) : aniridie héréditaire, déficits endocriniens, kératites neurotrophiques, kératites herpétique, inflammations chroniques du limbe, ptérygions, carence en vitamine A, déficience idiopathique en cellules germinatives.

Le traitement repose sur la greffe de limbe (auto ou allogreffe). Cependant, en cas d'atteinte stromale associée, la récupération fonctionnelle est médiocre obligeant la réalisation d'une kératoplastie à but optique.

En cas de déficience limbique partielle avec atteinte de la surface cornéenne centrale, la membrane amniotique utilisée seule a montré de bons résultats permettant une cicatrisation de l'ulcère [33,97,107].

En cas de déficience limbique diffuse ou bilatérale, la membrane amniotique combinée à une allogreffe de limbe a été utilisée [97,107] donnant de bons résultats. La réalisation préalable d'une première greffe de membrane amniotique améliore le succès de cette intervention en préparant le terrain (diminution de l'inflammation). L'utilisation de la MA est donc une alternative particulièrement intéressante dans les atteintes bilatérales partielles ne permettant pas de pratiquer une greffe autologue de limbe, pour temporiser une allogreffe de limbe et la préparer.

II.3.5 Le ptérygion

Le ptérygion [86] est une néoformation conjunctivo-élastique de forme triangulaire située dans l'aire de la fente palpébrale. Il est composé d'un « corps » qui s'étale en éventail sur la conjonctive et d'une « tête » adhérente à la cornée. Cette « tête » peut infiltrer la cornée où elle est solidement ancrée et être la source d'astigmatisme (irrégulier) et de baisse d'acuité visuelle.

Actuellement, son traitement est exclusivement chirurgical : excision simple, excision avec autogreffe conjonctivale, excision avec reconstruction par lambeau conjonctival, excision avec greffe autologue limbo-conjonctivale, kératoplastie lamellaire,... Le risque de récurrence du ptérygion est le principal problème post-chirurgical. Ce risque varie en fonction du type de ptérygion et la méthode chirurgicale utilisée.

De nombreux auteurs rapportent l'utilisation de la membrane amniotique dans la reconstruction du versant conjonctival après exérèse du ptérygion en alternative à l'autogreffe conjonctivale ou l'application per-opératoire de mitomycine C. Cette technique donne des résultats intéressants : on retrouve des taux de récurrence autour de 3 % pour les ptérygions primaires et 9,5 % pour les formes récidivantes [61,77,93].

II.3.6 Les kératopathies bulleuses [24,76]

La kératopathie bulleuse est causée par une décompensation endothéliale de la cornée. Elle peut être primitive (dystrophie endothéliale de Fuchs,...) ou secondaire (à une chirurgie intraoculaire, à un traumatisme perforant, à un glaucome évolué,...).

Elle se caractérise par un œdème stromal avec ou sans bulles sous-épithéliales ; la symptomatologie fonctionnelle, lorsqu'elle est présente est dominée par des douleurs importantes.

En fonction du stade de la kératopathie et du potentiel visuel de l'œil : les traitements à disposition sont soit palliatifs (les lubrifiants locaux, les lentilles pansements, la photokératectomie thérapeutique, le recouvrement conjonctival) soit curatifs (remplacement de l'endothélium par kératoplastie).

Pires *et al.* [76] ont rapporté l'efficacité de la greffe de membrane amniotique dans la prise en charge des kératopathies bulleuses à mauvais pronostic visuel. Sur 50 patients traités, ils observent une disparition des douleurs et une cicatrisation cornéenne dans 90 % des cas. Cette technique apparaît comme une bonne alternative au recouvrement conjonctival.

II.3.7 Symlépharons [7,91,108]

Le symlépharon est une bride conjonctivale (entre la conjonctive tarsale et bulbaire). Il est souvent secondaire à une inflammation chronique de la conjonctive (brûlures, syndrome cutanéomuqueux, traumatisme).

Son traitement est avant tout préventif (traitement de l'inflammation locale par des injections de corticoïde en sous conjonctival,...) puis curatif : ablation de la bride suivie d'une greffe de conjonctive, de muqueuse buccale,...

Plusieurs auteurs rapportent des résultats intéressants dans le traitement des symlépharons par la membrane amniotique (secondaires aux syndromes de Stevens-Johnsons ou de Lyell notamment). Après cure chirurgicale du symlépharon, la reconstruction et la plastie conjonctivale (conjonctive tarsale, bulbaire et fornix) s'est faite avec une membrane amniotique.

II.3.8 Autres indications

Comme nous le précisons dans l'historique, les publications utilisant la membrane amniotique en ophtalmologie se sont multipliées depuis 1997. On recense un certain nombre d'études isolées utilisant la MA dans des pathologies diverses.

II.3.8.1 Chirurgie filtrante anti-glaucomeuse

L'une des principales difficultés de la chirurgie filtrante dans le glaucome est d'obtenir une bulle de qualité : bonne cicatrisation de la bulle, filtration efficace et surtout absence de fibrose sous-conjonctivale responsable d'une obstruction de la bulle d'où absence de filtration.

Pour cela, en plus des bonnes pratiques chirurgicales fondamentales, des anti-métabolites peuvent être utilisés en per-opératoire : mitomycine C ou 5-fluoro-uracile. Ces molécules sont efficaces mais non dénuées de risques (bulle kystique, trouble de la cicatrisation, perforation sclérale,...)

Barton *et al.* [8] utilisèrent la membrane amniotique pour remplacer la conjonctive dans la confection des bulles de filtration chez le lapin ; les résultats pressionnels et anatomiques de cette technique étant satisfaisants, Fujishima *et al.* [28] l'employèrent chez l'homme avec de bons résultats cliniques dans la prise en charge des glaucomes sévères. En revanche, Budenz *et al.* [12] utilisèrent la membrane amniotique chez l'homme pour reconstruire des bulles de filtration déficientes (fuites tardives) en alternative à la conjonctivoplastie par lambeau de glissement conjonctival ; les résultats furent décevants avec une perte d'efficacité de cette technique à long terme (réapparition des fuites dans 54 % des cas).

II.3.8.2 Chirurgie réfractive [17,112]

Plusieurs auteurs ont montré dans des études expérimentales chez le lapin une diminution de l'infiltration stromale par les cellules inflammatoires, une diminution de la perte en kératocytes, une diminution de l'intensité du haze et un meilleur agencement des fibres de collagène lors de l'application d'un patch de membrane amniotique après photokératectomie au laser *excimer*. La membrane amniotique jouerait un rôle de barrière entre le stroma mis à nu et les cellules ou les médiateurs de l'inflammation contenus dans le film lacrymal.

II.3.8.3 Conjunctivochalasis

Le conjunctivochalasis est un excès de tissu conjonctival. Il est responsable d'une instabilité du film lacrymal et fonctionnellement d'un épiphora.

Le traitement repose sur l'instillation de collyres (lubrifiants, corticoïdes) ou la résection chirurgicale de la conjonctive avec suture simple.

Meller *et al.*, à propos de 47 yeux, ont obtenu une amélioration fonctionnelle (disparition de l'épiphora) dans 83,3 % des cas traités par GMA [67].

II.3.8.4 Kératopathies en bandelettes

La kératopathie en bandelette est une dystrophie cornéenne antérieure survenant dans l'aire de la fente palpébrale. Elle se caractérise par une bande calcifiée irrégulière avec baisse d'acuité visuelle et/ou douleurs. Elle peut être primitive ou secondaire (troubles du métabolisme phosphocalcique, inflammation oculaire,...). Son traitement fait appel à la détersion chirurgicale, à l'application d'EDTA ou à la PKT. Ces traitements enlèvent les dépôts calciques mais n'ont pas d'effet sur la cicatrisation.

Le recouvrement de la cornée (après détersion chirurgicale et EDTA) par la membrane amniotique diminue les douleurs post-opératoires, diminue l'inflammation locale et favorise la réépithélialisation cornéenne [4].

II.3.8.5 Néoplasie et mélanome [25,74,87]

Le mélanome ou les néoplasies de la surface oculaire sont des lésions malignes responsables d'importants délabrements conjunctivo-cornéens soit directement soit secondaires à leur chirurgie d'exérèse. Le manque de substance et l'inflammation induits par l'ablation chirurgicale de la tumeur posent d'important problème de reconstruction de la surface oculaire.

Plusieurs études rapportent l'utilisation de la membrane amniotique dans la reconstruction de la surface oculaire après exérèse large d'une tumeur. La membrane amniotique donne de bons résultats dans cette indication : possibilité de greffons de grande taille en cas de délabrement important, surveillance d'une éventuelle récurrence, respect de l'œil adelphe, bon résultat

esthétique et fonctionnel. La membrane amniotique peut être associée aux différentes techniques de reconstruction.

II.3.8.6 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une atteinte inflammatoire chronique polysystémique responsable principalement d'une atteinte articulaire. Les signes oculaires sont liés à une atteinte inflammatoire auto-immune. On observe essentiellement des kératoconjunctivites sèches (pouvant aller de la simple kératite ponctuée superficielle à l'ulcère perforant) et des ulcères juxta-limbiques torpides. En raison de phénomènes immunologiques intenses, leur traitement est souvent difficile.

La greffe de membrane amniotique a été essayée dans le traitement des ulcères secondaires à une polyarthrite rhumatoïde. Les résultats furent très décevants [30,92]. Cependant, sur ce terrain difficile où peu de traitements sont à proposer en raison de leur inefficacité, la membrane amniotique vient « compléter » la prise en charge thérapeutique.

II.3.8.7 Chirurgie palpébrale [58,100]

L'intégrité des paupières est indispensable à un bon fonctionnement de l'interface antérieure et à la protection de la surface oculaire. Les atteintes palpébrales sont diverses et variées de même que leur traitement.

Ti *et al.* [100], ont utilisé la membrane amniotique associée à un repositionnement de la lamelle antérieure dans le traitement des entropions cicatriciels (43 cas). La MA était utilisée en alternative à une greffe de muqueuse buccale et a permis un bon résultat dans 88 % des cas à 17,8 mois avec une bonne cicatrisation du tarse.

III. PATIENTS ET MÉTHODES

L'objectif de notre étude était de préciser la place de la greffe de membrane amniotique humaine cryopréservée dans l'arsenal thérapeutique des pathologies de la surface oculaire.

Toutes les greffe de membrane amniotique réalisées dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalo-universitaire de Nantes entre 2000 et 2003 ont été incluses dans l'étude. Notre série comprend 111 yeux de 104 patients chez qui ont été pratiquées 144 greffes de membrane amniotique.

Nous nous sommes attachés à évaluer l'évolution d'une pathologie donnée au terme d'une prise en charge médicochirurgicale comprenant l'utilisation de(s) greffe(s) de membrane amniotique. L'analyse s'est faite indépendamment du nombre de greffes de membrane amniotique (procédure) et seul le résultat final a été pris en compte.

III.1 Critères d'exclusion

Au total, 30 yeux (30 greffes de membrane amniotique - 29 patients) ont été exclus de l'analyse (soit 27 % des yeux opérés). Ces dossiers exclus sont des patients perdus de vue pour lesquels le suivi n'a pas eu lieu dans le service mais par l'ophtalmologiste habituel.

Après exclusion des dossiers non exploitables, notre analyse a donc porté sur 81 yeux (75 patients) sur lesquels ont été pratiqués 114 greffes de membrane amniotique.

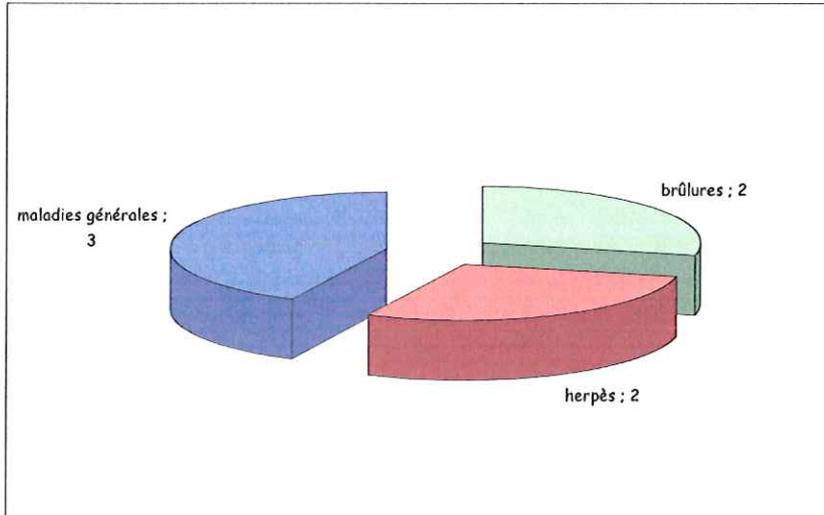
III.2 Données démographiques

Notre série comprend 44 hommes (58,7 % des patients) pour 31 femmes (41,3 % des patients) ; le sex-ratio est de 1,42.

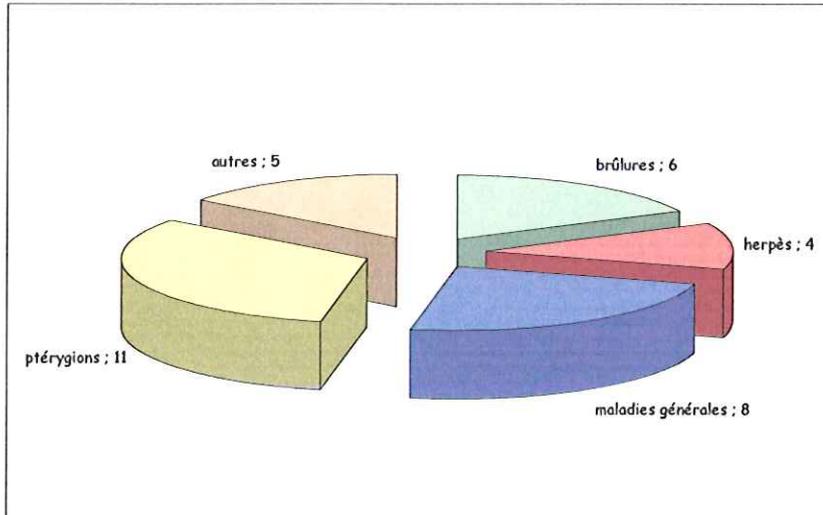
L'âge moyen au moment de la première greffe était de 56,3 ans (minimum de 3 ans et maximum de 85 ans) et la médiane de 53 ans.

Graphique 2 : principales pathologies par tranche d'âge

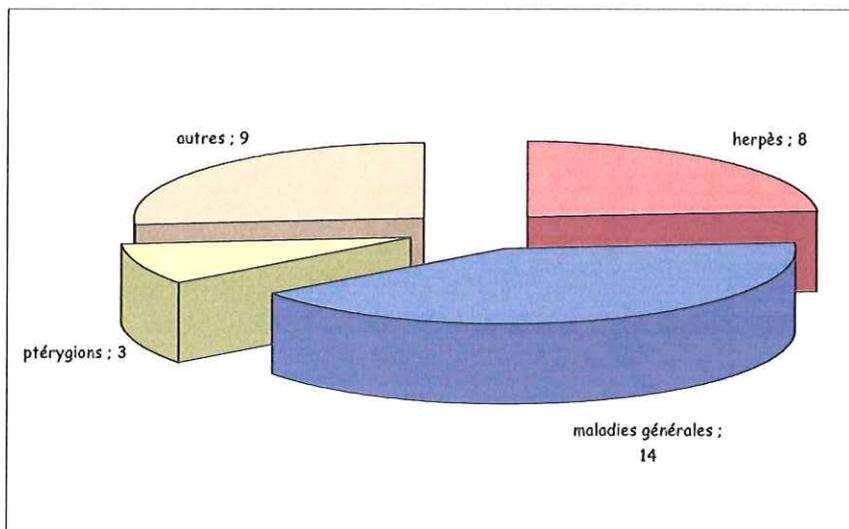
* 0 à 30 ans (7 patients)



* 31 à 60 ans (34 patients)



* au delà de 61 ans (34 patients)



III.3 Constitution des groupes

L'utilisation de la membrane amniotique s'est faite dans deux cadres :

⇒ Le premier cadre, N°I (64 yeux) : regroupe les pathologies pour lesquelles l'utilisation de la greffe de membrane amniotique a déjà été décrite dans la littérature (utilisations princeps). Il s'agit de pathologies sévères de la surface oculaire pour lesquelles la GMA a été pratiquée lorsque les traitements conventionnels se trouvaient dans une impasse thérapeutique ou bien lorsque le clinicien ne disposait pas de traitement approprié.

Il s'agit des ulcères cornéens chroniques et des brûlures oculaires sévères :

- Population I.1 (54 yeux) = ulcères cornéens chroniques (supérieurs à 3 semaines) persistants malgré un traitement médical et/ou chirurgical bien conduit :
 - Groupe I.1.A (16 yeux) : ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique ;
 - Groupe I.1.B (21 yeux) : ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal et sans insuffisance limbique ;
 - Groupe I.1.C (17 yeux) : ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique ;
- Population I.2 (10 yeux) :
 - Groupe I.2.D (10 yeux) : brûlures oculaires ;

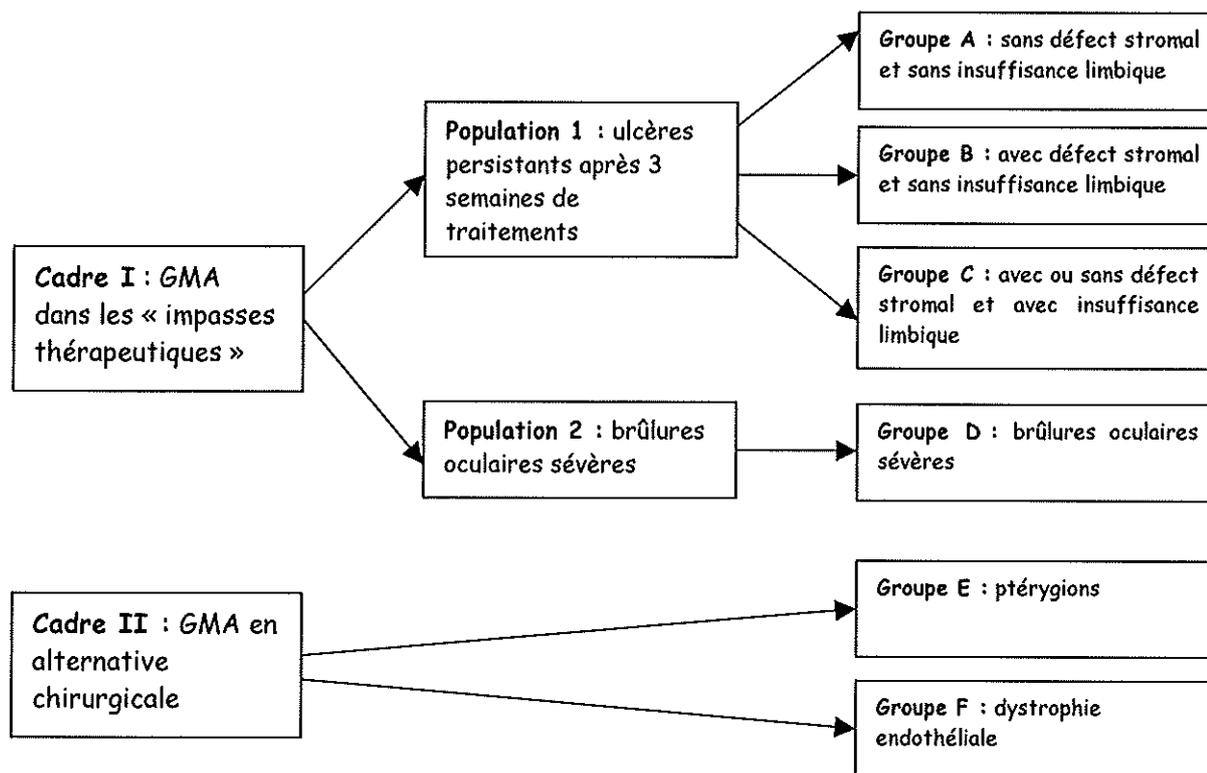
⇒ Le second cadre, N°II (17 yeux) : regroupe des pathologies diverses de la surface oculaire où la greffe de membrane amniotique a été utilisée comme alternative thérapeutique :

- Groupe II.E (15 yeux) : ptérygions ; la GMA a été utilisée en alternative à une kératoplastie lamellaire pour reconstruire la surface cornéenne
- Groupe II.F (2 yeux) : dystrophies endothéliales douloureuses ; la GMA a été utilisée en alternative au recouvrement conjonctival pour diminuer les douleurs et améliorer la qualité de l'épithélium cornéen.

Les données générales sont rapportées dans le tableau 1 et le graphique 3.

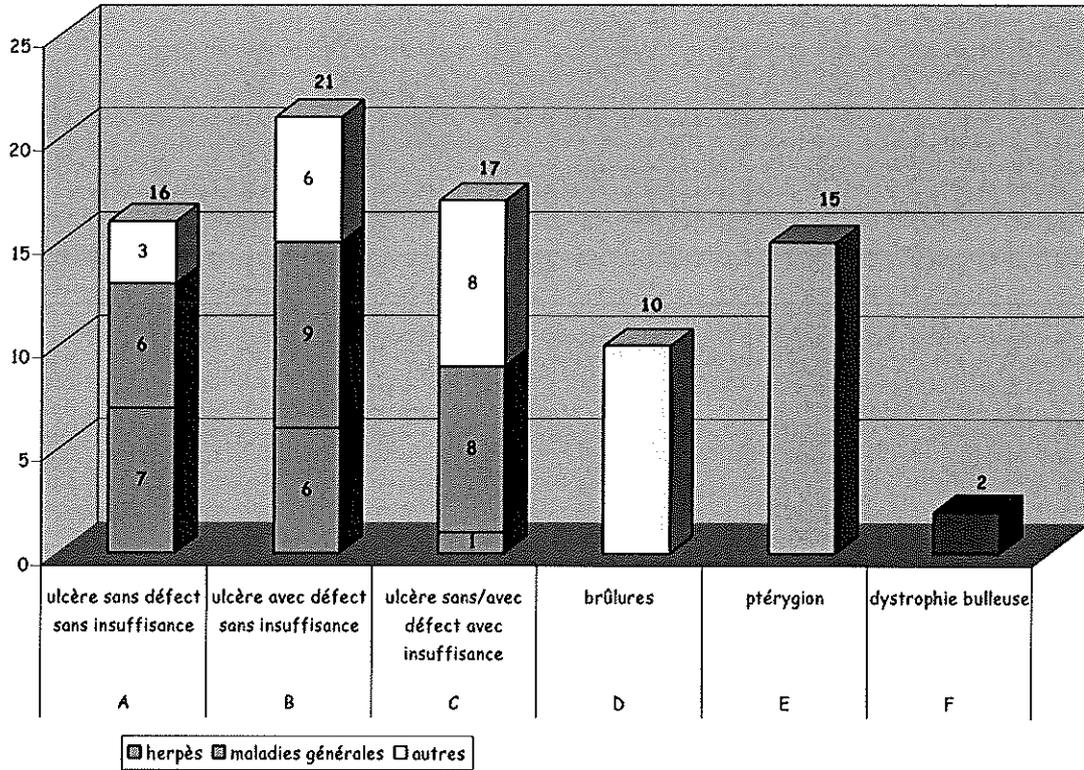
Tableau 1 : données générales.

cadre	popu- l a t i o n	groupe	nombre yeux	nombre MA	nombre patients	sex-ratio		âge moyen (ans)
						hommes	femmes	
I	1	A	16 (19,8 %)	21	16	8 (50%)	8 (50%)	68,9 (43 à 85)
		B	21 (25,9 %)	29	20	11 (55%)	9 (45%)	53,9 (3 à 84)
		C	17 (21 %)	27	15	4 (26,7%)	11 (73,3%)	61 (12 à 80)
	2	D	10 (12,3 %)	19	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	37,8 (18 à 52)
II	/	E	15 (18,5 %)	15	14	13 (92,9%)	1 (7,1%)	49,6 (34 à 68)
		F	2 (2,5 %)	3	2	1 (50%)	1 (50%)	66,5 (51 à 82)
TOTAL			81	114	75	44 (58,7%)	31 (41,3%)	56,3 (3 à 85)

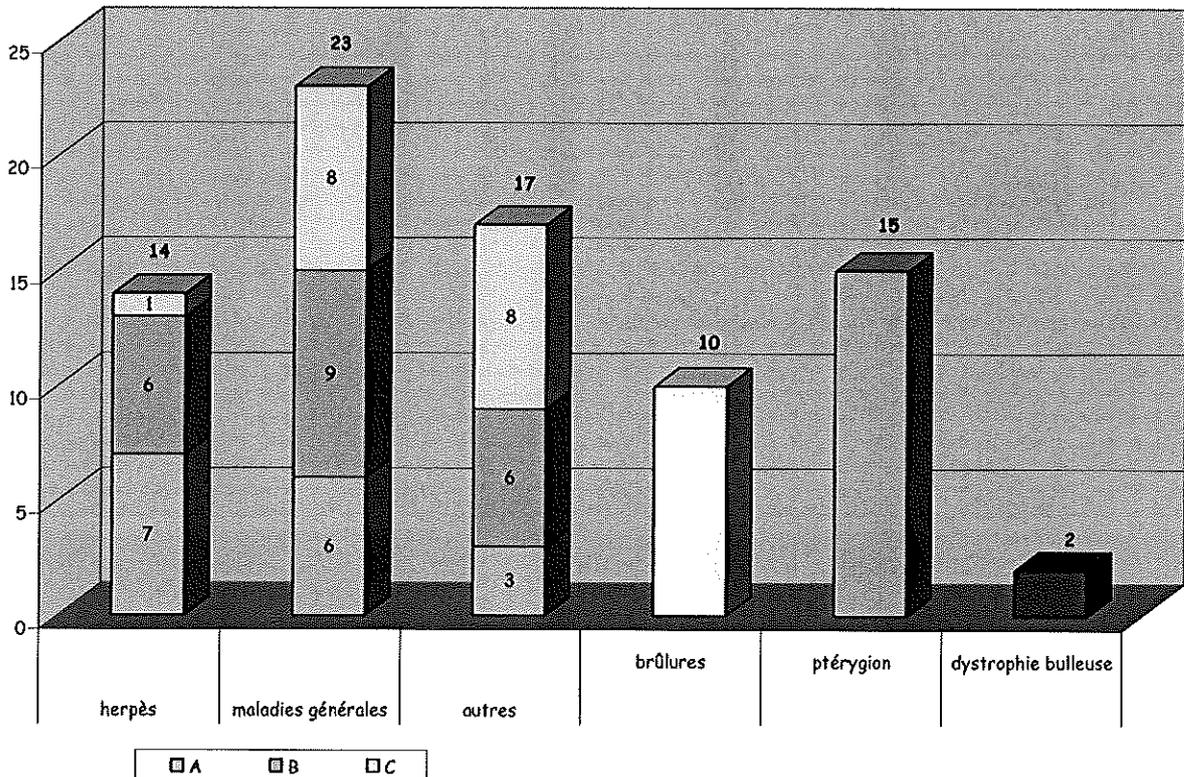


Graphique 3 :

* pathologies par groupe :



* pathologies :



III.4 Caractéristiques des groupes

III.4.1 Cadre I (64 yeux)

Regroupe les pathologies pour lesquelles l'utilisation de la greffe de membrane amniotique a déjà été décrite dans la littérature (utilisations princeps). Il s'agit de pathologies sévères de la surface oculaire pour lesquelles la GMA a été pratiquée lorsque les traitements conventionnels se trouvaient dans une impasse thérapeutique ou bien lorsque le clinicien ne disposait pas de traitement approprié.

III.4.1.1 Population 1 (54 yeux)

Ulcères cornéens chroniques (supérieurs à 3 semaines) persistants malgré un traitement médical et/ou chirurgical bien conduit.

III.4.1.1.1 Groupe I.1.A : ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique (16 yeux)

Les données étudiées (n°1 à 16) sont résumées dans le tableau 2.

Les étiologies étaient les suivantes :

- ulcères trophiques chroniques secondaires à une atteinte herpétique = 7 yeux ;
- ulcères chroniques secondaires à une pathologie générale = 6 yeux : polyarthrite rhumatoïde (1), rosacée oculaire (1), exophtalmie de Basedow (1), paralysie du trijumeau (3) ;
- ulcères secondaires d'autres origines = 3 yeux : post kératoplastie (1), post kératite infectieuse (2).

Huit de ce yeux avaient déjà été opérés : kératoplastie lamellaire ou transfixiante (6 yeux), tarsorrhaphie (1 œil), décompression orbitaire (1 œil).

Aucun de ces yeux ne présentait d'insuffisance limbique ni de défaut stromal.

Dans tous les cas, il s'agissait d'ulcère épithélial superficiel sans atteinte des couches sous-jacentes (respect de la membrane de Bowman). Des atteintes palpébrales étaient présentes dans un cas de rosacée oculaire (blépharite télangiectasique) et dans un cas de maladie de Basedow (rétraction de la paupière supérieure). La sensibilité cornéenne était normale dans un cas, diminuée dans quatre cas et abolie dans onze cas.

Tableau 2 : tableau clinique initial, groupe I.1.A = ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique (16 yeux).

N°	âge (ans)	sexe	côté	étiologie	chirurgie antérieure	tableau clinique initial					
						ins. limbique	épithélium	stroma		paupières	sensibilité
								défect	aspect		
1	77	F	D	herpès sur dystrophie bulleuse	non	non	ulcère central 1/8	non	dystrophie bulleuse	nles	hypo
2	76	F	G	herpès	non	non	ulcère 3/4	non	oedème	nles	hypo
3	85	F	G	herpès sur dystrophie bulleuse	non	non	ulcère 1/8	non	oedème	nles	hypo
4	63	M	D	herpès	non	non	ulcère central 1/8	non	taie	nles	anesthésie
5	43	M	G	herpès sur KL	KL m-1	non	ulcère 1/8	non	oedème	nles	anesthésie
6	55	M	G	herpès sur KL	KL m-2,5	non	ulcère 1/8 (greffon)	non	clair	nles	anesthésie
7	77	M	G	herpès	non	non	ulcère 1/2	non	oedème	nles	anesthésie
8	66	F	G	polyarthrite rhumatoïde	KL j-15	non	ulcère greffon	non	oedème	nles	anesthésie
9	69	M	D	rosacée oculaire	non	non	ulcère 1/8	non	clair	non	normale
10	74	M	D	exophtalmie Basedow	décompression orbitaire m-5	non	ulcère central 1/4	non	taie	non	hypo
11	75	F	D	paralysie V (T ^m cérébrale)	tarso m-1	non	ulcère central 1/8	non	clair	nles	anesthésie
12	52	F	G	paralysie V (T ^m cérébrale)	non	non	ulcère 1/1	non	clair	nles	anesthésie
13	69	M	D	paralysie V (AVC)	non	non	KPS diffuse	non	clair	nles	anesthésie
14	79	F	D	post-KP	KP m-1	non	ulcère 1/2	non	clair	nles	anesthésie
15	78	M	D	post-abcès bactérien	KL j-7	non	ulcère greffon	non	clair	nles	anesthésie
16	65	F	D	post-abcès bactérien	KP j-7	non	ulcère 1/1	non	clair	nles	anesthésie

(M = masculin ; F = féminin ; D = droit ; G = gauche ; Tm = tumeur ; KP = kératoplastie perforante ; KL = kératoplastie lamellaire ; tarso : tarsorrhaphie ; j = jour ; m = mois ; ins. = insuffisance ; nles = normales ; hypo = hypoesthésie)

III.4.1.1.2 Groupe I.1.B : ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal et sans insuffisance limbique (21 yeux)

Les données étudiées (n°17 à 37) sont résumées dans le tableau 3.

Les étiologies étaient les suivantes :

- ulcères trophiques chroniques secondaires à une atteinte herpétique = 6 yeux ;
- ulcères chroniques secondaires à une pathologie générale = 9 yeux ; polyarthrite rhumatoïde (1), maladie de Wegener (1), dermatite atopique (2), syndrome de Goujerot-Sjögren (1), rosacée oculaire (3), paralysie du trijumeau (1) ;
- ulcères secondaires d'autres origines = 6 yeux ; post kératoplastie (1), post kératite infectieuse (5).

Quatre de ce yeux avaient déjà été opérés : kératoplastie lamellaire ou transfixiante (3), tarsorrhaphie ou blépharorrhaphie (3).

Aucun ne présentait d'insuffisance limbique mais tous avaient un défaut stromal plus ou moins profond (dont une descémétocèle et un ulcère préperforant). Dans tous les cas, l'ulcération était supérieure à 1/8^{ème} de la surface cornéenne.

Dans six cas, on note une atteinte palpébrale (trouble de la statique, blépharite, trichiasis).

La sensibilité cornéenne était normale dans sept cas, diminuée dans deux cas et abolie dans douze cas.

Tableau 3 : tableau clinique initial, groupe I.1.B : ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal et sans insuffisance limbique (21 yeux).

N°	âge (ans)	sexe	côté	étiologie	chirurgie antérieure	tableau clinique initial					
						ins. limbique	épithélium	stroma		paupières	sensibilité
								défect	aspect		
17	65	F	D	herpès	non	non	ulcère central 1/8	oui	descemétocèle/œdème	nles	anesthésie
18	70	M	D	herpès	non	non	ulcère central 1/8	oui	préperforatif	nles	anesthésie
19	30	F	G	herpès sur KL	KL m-3 tarso m-1	non	ulcère 1/8	oui	nécrose /amincissement	tarso	anesthésie
20	71	M	G	herpès	non	non	ulcère 1/4	oui	nécrose	nles	anesthésie
21	3	M	G	herpès	non	non	ulcère central 1/8	oui	taie /amincissement	nles	anesthésie
22	42	M	D	herpès	non	non	ulcère 1/2	oui	descemétocèle	nles	anesthésie
23	34	M	G	post abcès pyocyannique	non	non	ulcère 3/4	oui	nécrose /amincissement	nles	normale
24	51	M	D	post abcès bactérien	non	non	ulcère 1/2	oui	nécrose /amincissement	nles	hypo
25	80	F	G	post abcès fongique	KL m-1 blépharo s-3	non	ulcère 1/4	oui	nécrose /amincissement	nles	anesthésie
26	48	F	D	post abcès amibien	non	non	ulcère 3/4	oui	nécrose /amincissement	nles	anesthésie
27	68	M	D	post abcès amibien	non	non	ulcère 1/1	oui	nécrose /amincissement	nles	anesthésie
28	40	M	D	dermatite atopique	non	non	ulcère 1/8	oui	préperforant	trouble de la statique	normale
29	40	M	G	dermatite atopique	non	non	ulcère 1/8	oui	amincissement	trouble de la statique	normale
30	84	F	D	rosacée oculaire	non	non	ulcère central 1/8	oui	amincissement	blépharite	normale
31	78	F	D	maladie de Wegener	non	non	ulcère central 1/8	oui	amincissement	rétraction	hypo
32	17	F	G	rosacée oculaire	non	non	ulcère 1/8	oui	amincissement	trouble de la statique	normale
33	66	M	D	polyarthrite rhumatoïde	non	non	ulcère 1/8	oui	amincissement	nles	anesthésie
34	45	F	D	s' Goujerot Sjögren	non	non	ulcère 1/8	oui	amincissement	nles	normale
35	83	F	G	rosacée oculaire	non	non	ulcère 1/8	oui	amincissement	trichiasis	normale
36	29	M	G	paralysie du V (T ^m cérébrale)	tarso a-9	non	ulcère central 1/8	oui	amincissement	nles	anesthésie
37	74	M	D	post KL	KL	non	ulcère 1/2	oui	amincissement	nles	anesthésie

(M = masculin ; F = féminin ; D = droit ; G = gauche ; T^m = tumeur ; KL = kératoplastie lamellaire ; blépharo = blépharorrhaphie ; tarso = tarsorrhaphie ; ins. = insuffisance ; a = année ; m = mois ; s = semaine ; hypo = hypoesthésie ; nles : normales)

III.4.1.1.3 Groupe I.1.C : ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique (17 yeux)

Les données étudiées (n°38 à 54) sont résumées dans le tableau 4.

Les étiologies étaient les suivantes :

- ulcères trophiques chroniques secondaires à une atteinte herpétique = 1 oeil ;
- ulcères chroniques secondaires à une pathologie générale= 8 yeux ; polyarthrite rhumatoïde (1), sclérodermie (1), pemphigoïde oculaire (1), syndrome de Stevens Johnson (1), rosacée oculaire (3), kératoconjonctivite allergique (1) ;
- ulcères secondaires d'autres origines = 8 yeux ; dystrophie cornéenne congénitale (3), aniridie congénitale (2), tumeur cornéo-limbique (2), post kératite infectieuse (1).

Six de ce yeux avaient déjà été opérés : kératoplastie lamellaire ou transfixiante (5 yeux), tarsorrhaphie (1 oeil).

Tous présentaient une insuffisance limbique (partielle dans 13 cas et totale dans 4 cas) ; un défaut stromal était associé dans neuf cas et absent dans huit cas.

L'atteinte épithéliale variait de la kératite épithéliale ponctuée superficielle (6 cas) à l'ulcère franc plus ou moins profond (dix cas dont une descémétocèle et une perforation) ; deux yeux présentaient une tuméfaction cornéo-limbique infiltrante.

Dans sept cas, on note une atteinte palpébrale (trouble de la statique, blépharite, ectropion).

La sensibilité cornéenne était normale dans sept cas, diminuée dans cinq cas et abolie dans cinq cas.

Tableau 4 : tableau clinique initial, groupe I.I.C : ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique (17 yeux).

N°	âge (ans)	sexe	côté	étiologie	chirurgie antérieure	tableau clinique initial					
						ins. limbique	épithélium	stroma		paupières	sensibilité
								défect	aspect		
38	53	F	G	herpès	KL a-3	partielle	irrégulier	non	opaque	nles	anesthésie
39	77	F	G	sclérodémie	KP a-6	partielle	ulcère central 1/8	non	opaque /oedème	nles	hypo
40	78	F	G	pemphigoïde oculaire	trichiasis	partielle	irrégulier	non	opaque	rétraction	normale
41	60	F	G	dystrophie cornéenne congénitale	KP (3)	partielle	ulcère central 1/8	non	dystrophie	tarso	normale
42	60	F	D	dystrophie cornéenne congénitale	non	partielle	ulcère 1/8	non	oedème	trouble statique	normale
43	72	M	G	rosacée oculaire	non	partielle	KPS	non	clair	blépharite	normale
44	76	M	G	dystrophie cornéenne	non	partielle	irrégulier	non	dystrophie	nles	normale
45	36	F	D	Kérato-conjonctivite sur LC	non	partielle	irrégulier	non	clair	nles	hypo
46	80	F	D	rosacée oculaire	non	partielle	ulcère 1/4	oui	nécrose /amincissement	ectropion	anesthésie
47	80	F	G	rosacée oculaire	non	partielle	ulcère 1/4	oui	Nécrose /amincissement	ectropion	anesthésie
48	53	F	D	Stevens-Johnson	KP	totale	ulcère central 1/8	oui	perforation	nles	normale
49	60	F	D	polyarthrite rhumatoïde	non	partielle	ulcère central 1/8	oui	descemétocèle	nles	hypo
50	12	F	D	aniridie	non	totale	irrégulier	oui	opaque	nles	normale
51	48	F	G	aniridie	non	totale	ulcère 1/8	oui	clair	nles	anesthésie
52	77	M	G	T ^m cornéo-limbique	KP m-5	partielle	infiltré	oui	infiltré	ectropion	hypo
53	80	M	G	T ^m cornéo-limbique	non	partielle	infiltré	oui	infiltré	nles	hypo
54	53	F	G	post abcès bactérien	non	totale	ulcère central 1/8	oui	opaque /oedème	nles	anesthésie

(M = masculin ; F = féminin ; D = droit ; G = gauche ; LC = lentilles de contact ; T^m = tumeur ; KL = kératoplastie lamellaire ; KP = kératoplastie perforante ; ins. = insuffisance ; nles : normales ; tarso : tarsorrhaphie ; hypo = hypoesthésie)

III.4.1.2 Population 2 = groupe I.2.D : brûlures oculaires (10 yeux)

Les données étudiées (n°55 à 64) sont résumées dans le **tableau 5**.

Dans tous les cas il s'agissait de brûlure sévère de grade IV suivant la classification de Roper-Hall (cornée opaque, ischémie limbique supérieur à 180° - mauvais pronostic).

Neuf brûlures (90% des cas) étaient d'origine chimique (par base) et une (10% des cas) d'origine thermique (zinc en fusion). Deux patients présentaient une atteinte bilatérale (n°57, 58 pour l'un, et n°60, 61 pour l'autre).

Le caractère « professionnel » de cette affection explique pourquoi la moyenne d'âge de ce groupe (37,8 ans) est nettement inférieure à la moyenne générale de notre étude.

En plus du traitement conventionnel pratiqué à la phase aiguë (lavage oculaire abondant, injection sous conjonctivale de sang autologue,...), neuf yeux avaient déjà bénéficié d'un traitement chirurgical avant leur première greffe de membrane amniotique : greffe de limbe (n° 56, 57, 58 et 64), kératoplastie transfixiante (n°64), intervention sur les voies lacrymales (n° 55, 60, 61, 62 et 63), intervention sur les paupières (n°56 et 64).

Dans 6 cas (n°55, 59, 60, 61, 62 et 63), la première greffe de membrane amniotique a eu lieu moins d'un mois après l'accident initial. Pour les 4 autres (n°56, 57, 58 et 64), le délai était supérieur à un mois (de 24 mois à 16 ans après l'accident).

Tous avaient une insuffisance limbique préopératoire supérieure à la moitié de la circonférence cornéenne : 4 cas (n°55, 58, 63 et 64) avec une insuffisance limbique sur 180° et 6 cas (n° 56, 57, 59, 60, 61 et 62) sur 360°. Il existait une néovascularisation cornéenne dans tous les cas dont l'importance était corrélée à l'insuffisance limbique.

L'épithélium était ulcéré dans 7 cas (n°55, 57, 59, 60, 61, 62 et 63), irrégulier dans un cas (n°58) et on observait une membrane fibrovasculaire dans 2 cas (n° 56 et 64).

Le stroma était oedémateux dans tous les cas avec une opacité variable en fonction de l'importance de l'œdème (non visible en cas de membrane fibrovasculaire).

Des anomalies conjonctivales ou palpébrales étaient associées dans 7 cas : symblépharon (n° 56 et 64), ectropion/entropion/trichiasis (n° 55, 57, 58, 61, et 63).

Tableau 5 : tableau clinique initial, groupe I.2.D = brûlures oculaires (10 yeux).

N°	âge (ans)	sexe	côté	étiologie	agent	chirurgie antérieure	intervalle pathologie / GMA	tableau clinique initial				
								ins. limbique	épithélium	stroma	néovx	paupières
55	51	M	D	brûlure thermique	zinc en fusion	minimonoK j-11	11j	180°	ulcère 3/4	oedème	180°	ectropion
56	32	M	G	brûlure chimique	soude	greffe limbe m-29 réfection cul de sac m-29/m-25	32m	360°	membrane fibrovasculaire	?	360°	symblépharon
57	52	M	D	brûlure chimique	potasse	greffe limbe m-17 KP j-7	24m	360°	ulcère 1/4	opaque /oedème	360°	trichiasis /entropion
58	52	M	G	brûlure chimique	potasse	greffe limbe m-40	40m	180°	irrégulier	opaque /oedème	360°	trichiasis /entropion
59	47	M	G	brûlure chimique	enduit	non	10j	360°	ulcère 1/1	opaque /oedème	360°	normales
60	31	M	D	brûlure chimique	soude	minimonoK m-1	1m	360°	ulcère 1/1	opaque /oedème	360°	normales
61	31	M	G	brûlure chimique	soude	minimonoK m-1	1m	360°	ulcère 1/1	opaque /oedème	360°	trichiasis
62	18	M	D	brûlure chimique	chaux	biK j-9	9j	360°	ulcère 1/1	opaque /oedème	360°	normales
63	24	F	D	brûlure chimique	détergent vaisselle	minimonoK j-11	11j	180°	ulcère 1/2	opaque /oedème	180°	trichiasis
64	47	M	D	brûlure chimique	soude	KP plastie palpébrale greffe limbe m-3	16a	180°	membrane fibrovasculaire	?	360°	Symblépharon

(M = masculin ; F = féminin ; D = droit ; G = gauche ; m = mois ; j = jour ; a = année ; KP = kératoplastie perforante ; biK = intubation bicanaliculaire ; GMA = greffe de membrane amniotique ; ins. = insuffisance ; néovx = néovaisseaux)

III.4.2 Cadre II (17 yeux)

Regroupe des pathologies diverses de la surface oculaire où la greffe de membrane amniotique a été utilisée comme alternative thérapeutique.

III.4.2.1 Groupe II.E : ptérygions (15 yeux)

Les données étudiées (n°65 à 79) sont résumées dans le tableau 6.

Dans tous les cas il s'agissait de ptérygions dont l'acuité visuelle était conservée, l'astigmatisme modeste (inférieur à 3 dioptries) mais dont les caractéristiques historiques et cliniques justifiaient le recours à une kératoplastie lamellaire pour reconstruire la surface cornéo-conjonctivale après exérèse. La GMA a donc été utilisée en alternative à la kératoplastie lamellaire pour reconstruire la surface cornéenne après exérèse chirurgicale du ptérygion ; le versant conjunctivo-limnique a été reconstruit par une greffe autologue conjunctivo-limnique.

En préopératoire, l'acuité visuelle moyenne était de 0,7 (de 0,25 à 1,0 ; $\sigma = +/- 0,28$), et le cylindre moyen de +1,47 dioptries (de 0d à +3,00d ; $\sigma = +/- 0,99$).

Trois sous-groupes ont été constitués :

1. ptérygion récidivant après chirurgie d'exérèse simple (défaut stromal non corrigé) - 6 yeux ;

Pour cinq cas, il s'agissait de la première récurrence après chirurgie d'exérèse simple (pratiquée de 6 à 36 mois avant) et dans un cas, la deuxième récurrence (dernière chirurgie pratiquée 6 mois avant).

2. ptérygion primitif avec risque de défaut stromal important dont l'absence de correction faisait craindre une récurrence ou une autre complication (Dellen) liée à l'amincissement cornéen - 5 yeux ;

Dans tous les cas, il s'agissait de ptérygion dont la tête envahissait profondément la cornée et dont l'exérèse laissait prévoir un défaut stromal important.

3. ptérygion primitif avoisinant l'axe optique - 4 yeux ;

Ces ptérygions avoisinant l'axe optique et enchâssés dans la cornée justifiait une correction du déficit stromal engendré par l'exérèse du ptérygion.

Tableau 6 : tableau clinique initial, groupe II.E = ptérygions (15 yeux).

n°	âge (ans)	sexe	sous groupe	pathologie	côté	chirurgie antérieure	AV initiale	amétropie initiale
65	34	M	1	ptérygion nasal	G	1 ^{ère} exérèse m-12	1,0	0,00(+2,25 85°)
66	68	M	1	ptérygion temporal	D	1 ^{ère} exérèse a-27 2 ^{ème} exérèse m-6	1,0	-1,50(+0,50 135°)
67	35	M	1	ptérygion nasal	G	1 ^{ère} exérèse m-9	1,0	-0,75(+0,75 45°)
68	49	M	1	ptérygion nasal	G	1 ^{ère} exérèse m-36	0,8	-0,50(+0,50 85°)
69	53	M	1	ptérygion nasal	G	1 ^{ère} exérèse m-6	0,7	-1,00(+1,75 95°)
70	48	M	1	ptérygion nasal	G	1 ^{ère} exérèse m-9	0,6	0,00(+2,25 70°)
71	41	F	2	ptérygion nasal	D	non	1,0	+0,50(+3,00 145°)
72	50	M	2	ptérygion nasal	D	non	0,5	+0,25(+0,50 85°)
73	61	M	2	ptérygion nasal	D	non	0,7	+0,75(+2,75 85°)
74	44	M	2	ptérygion nasal	G	non	0,4	-0,50(+0,75 70°)
75	43	M	2	ptérygion nasal	G	non	0,3	-3,00(+1,00 90°)
76	45	M	3	ptérygion nasal	D	non	1,0	0,00(+2,50 85°)
77	45	M	3	ptérygion nasal	G	non	1,0	-1,00(+2,50 80°)
78	71	M	3	ptérygion nasal	D	non	0,25	-0,25(+1,00 80°)
79	53	M	3	ptérygion nasal	G	non	0,4	-2,00

(M= masculin ; F = féminin ; D = droit ; G = gauche ; m = mois ; a = année ; AV = acuité visuelle)

Sous-groupes :

1. sous-groupe 1 : ptérygion récidivant après chirurgie d'exérèse simple (défect stromal non corrigé) ;
2. sous-groupe 2 : ptérygion primitif avec risque de défect stromal important dont l'absence de correction fait craindre une récurrence ou une autre complication (Dellen) lié à l'amincissement cornéen ;
3. sous-groupe 3 : ptérygion primitif avoisinant l'axe optique.

III.4.2.2 Groupe II.F : dystrophies endothéliales douloureuses (2 yeux)

Les données étudiées (n°80 et 81) sont résumées dans le **tableau 7**.

Pour ces deux yeux, il s'agissait d'une dystrophie endothéliale douloureuse qui ne semblait pas relever d'une kératoplastie transfixiante en raison des pathologies oculaires associées responsables d'une acuité visuelle effondrée. La greffe de membrane amniotique a été utilisée en alternative à un recouvrement conjonctival. Le traitement était purement fonctionnel afin de soulager les patients de leurs douleurs et anatomique pour restaurer un épithélium cornéen de qualité.

Le petit nombre de cas s'explique par la proposition habituelle dans le service d'un recouvrement conjonctival avec adaptation secondaire d'une coque sclérale.

Tableau 7 : tableau clinique initial, groupe II.F = dystrophies bulleuses (2 yeux).

N°	âge (ans)	sexe	côté	étiologie	Tableau clinique initial					
					Sfl	AV	larmes	épithélium	stroma	ins. limbique
80	51	M	D	aphakie II ^e traumatisme	douleurs	PLNO	sec	irrégulier	dystrophie	non
81	82	F	D	aphakie II ^e chirurgie cataracte compliquée	douleurs	VLMB	sec	ulcère 1/8	dystrophie	oui

(M = masculin ; F = féminin ; D = droit ; II^e = secondaire ; Sfl = signes fonctionnels ; AV = acuité visuelle ; PLNO = perception lumineuse non orientée ; VLMB = voit la main bouger ; ins. = insuffisance)

III.5 Préparation de la membrane amniotique

Nous ne possédons pas d'unité de prélèvement de membrane amniotique au C.H.U. de Nantes.

Nos membranes amniotiques provenaient de la banque multi-tissus de l'hôpital Saint-Louis à Paris. Elles étaient prélevées selon une procédure conventionnelle répondant aux exigences légales et sanitaires en vigueur (consentement de la patiente, contrôle sérologique, conditionnement,... - chapitre II.2.4 : Techniques de prélèvements et conservation).

Nos commandes étaient envoyées par courrier ou par fax selon le degré d'urgence. Elles étaient transportées dans de la carboglace contenue dans un conteneur en polystyrène. Elles étaient livrées soit la veille soit le matin de l'intervention.

III.6 Technique chirurgicale

III.6.1 L'anesthésie

Chaque intervention a eu lieu sous anesthésie générale, péribulbaire, sous-ténonienne ou topique. Le choix du mode d'anesthésie était fait par le chirurgien en fonction de l'état général du patient, le souhait du patient, sa pathologie oculaire et le besoin d'une chirurgie combinée ou non.

III.6.2 Techniques générales

Les différentes techniques d'application de la membrane amniotique ont été employées (Planche 3, page 64) :

- greffe vraie :
 - o excision des tissus nécrotiques à la microsponge ou à la lame Beaver (débridement du fond de l'ulcère); en cas de membrane fibrovasculaire précornéenne, elle était réclinée en totalité ;
 - o mesure du défaut cornéen au compas et évaluation de sa profondeur ;

- trépanation sur table d'un greffon de membrane amniotique au trépan de Franscetti de diamètre adapté à la taille du déficit ;
 - la MA est décollée de son support de nitrocellulose puis appliquée sur l'œil à la canule de Charleux en instillant du BSS ;
 - la MA est suturée au plan sous jacent, face épithéliale vers le haut, par un surjet et/ou des points séparés de monofilament 10.0 auto enfoui.
- greffe « patch » :
- débridement de l'ulcère ;
 - mesure du diamètre cornéen au compas ;
 - trépanation sur table d'un patch de membrane amniotique au trépan de Franscetti de diamètre adapté (10 ou 12 mm en général) ;
 - la MA est décollée de son support de nitrocellulose puis appliquée sur l'œil à la canule de Charleux en instillant du BSS ;
 - suture du patch de membrane amniotique par un surjet cornéo-limbique de monofilament 10.0 auto enfoui ; la face épithéliale est apposée vers la cornée ou vers l'extérieur indifféremment.
- greffe multicouches :
- débridement de l'ulcère ;
 - mesure du défaut cornéen au compas et évaluation de sa profondeur ;
 - trépanation sur table de plusieurs greffons de membrane amniotique au trépan de Franscetti de diamètre adapté ;
 - les différentes couches sont apposées les unes sur les autres dans le fond de l'ulcère ; ces couches sont soit placées sans suture (elles sont alors maintenues en place par la couche la plus superficielle) soit suturées par des points séparés de monofilament 10.0 ;
 - en général, seule la couche la plus superficielle est suturée par un surjet et/ou des points séparés de monofilament 10.0 auto enfoui ; face épithéliale vers le haut.

- greffe de MA sur défaut conjonctival :
 - o excision des tissus conjonctivaux abîmés (la tenon ou la sclère sont mises à nu);
 - o un greffon de taille adapté est découpé puis suturé aux tissus adjacents par un surjet et/ou des points séparés de vicryl 8.0.

L'utilisation du microscope opératoire était systématique. Le chirurgien décidait de la technique de greffe à adopter en tenant compte des principes suivants :

- ulcère épithélial isolé de petite taille : greffe vraie,
- ulcère épithélial isolé de grande taille : greffe patch,
- ulcère profond avec défaut stromal : greffe multicouches,
- troubles de la sensibilité cornéenne, troubles palpébraux associés : greffe patch protégeant la ou les greffe(s) sous jacente(s) ;
- défaut conjonctival : greffe de MA de taille adaptée.

En cas d'échec de la GMA, une nouvelle procédure pouvait être pratiquée : était pris en compte avant sa réalisation l'éventuel résultat de la ou des GMA précédente(s), le tableau clinique et les alternatives thérapeutiques possibles.

III.6.3 Chirurgies combinées

La greffe de membrane amniotique a été combinée à différentes techniques chirurgicales si le tableau clinique le justifiait :

- greffe autologue de limbe ;
- kératoplastie transfixiante ;
- kératoplastie lamellaire ;
- photokératectomie thérapeutique (PKT) au laser *excimer* ;
- blépharorrhaphie, tarsorrhaphie ;
- cure chirurgicale de trichiasis, chirurgie palpébrale ;
- cure chirurgicale de symblépharon ;
- intubation bicanaliculonasaale.

III.6.4 Traitement post-opératoire

Le traitement postopératoire comportait des anti-inflammatoires stéroïdiens locaux type dexaméthasone associés à une cycloplégie par atropine et des traitements mouillants (collyres, gels, pommades). Ce traitement était adapté si besoin en cas de chirurgie combinée.

En cas de traitement étiologique, celui-ci était poursuivi et adapté après l'intervention. L'adaptation des éventuels traitements en rapport avec une pathologie générale était faite par le médecin référent dans la spécialité (médecin interniste, rhumatologue,...).

III.6.5 Particularités chirurgicales concernant le groupe II.E : ptérygions

Dans ce groupe, le but était d'évaluer une nouvelle procédure chirurgicale bien définie : association de la greffe de membrane amniotique combinée à une greffe conjunctivo-limbique pour la reconstruction « cornéo-limbo-conjunctivale » après exérèse du ptérygion en alternative à la kératoplastie lamellaire.

Plan chirurgical (planche 4, page 65 et planche 5, page 66) :

- hydrodissection de la partie conjunctivale (corps) du ptérygion qui est réclinée jusqu'au limbe ; mise à nu de la sclère et hémostase soigneuse des vaisseaux ;
- dissection du versant cornéen (tête) dans les lames cornéennes et régularisation du lit stromal ;
- mesure du déficit limbique au compas puis une gouttière est confectionnée au limbe sur 1 mm de large et 250 μm de profondeur pour accueillir la partie limbique du greffon conjunctivo-limbique autologue ;
- prélèvement du greffon conjunctivo-limbique soit sur le quadrant supérieur du même œil (si la circonférence limbique l'y autorise) soit sur l'œil adelphe ; la greffon est de taille adaptée au déficit en longueur avec une largeur de 1 mm et une profondeur de 250 μm ; il est accompagné d'un lambeau conjunctival pédiculé au limbe de dimensions correspondantes au déficit conjunctival ; le plan ténonien sous jacent (non transplanté) est séparé du plan conjunctival par hydrodissection ; dans ces conditions, le site donneur n'est pas suturé et cicatrise secondairement par épithélialisation du plan ténonien laissé en place ;

- le greffon autologue conjonctivo-limbique est ensuite placé sur le site receveur et assujetti avec deux points limbiques tangentiels supérieur et inférieur de monofilament 10.0 ; le bon positionnement du greffon peut éventuellement nécessiter des sutures sclérales ou cornéennes stabilisatrices ; le lambeau conjonctival est suturé par des points séparés et/ou un surjet de vicryl 8.0 ou 10.0 sans tensions ;
- après mesure des dimensions du déficit stromal cornéen, un greffon de membrane amniotique est réalisé à l'aide du trépan de Franscetti de diamètre adapté. Le greffon est positionné sur le déficit face épithéliale vers le haut (face choriale contre le stroma cornéen) afin de restaurer une assise basale épithéliale. Il est suturé avec un surjet lâche de monofilament 10.0 auto enfoui.

Alternative chirurgicale :

- dans un seul cas (œil n°66), a été associée l'application de mitomycine C en raison d'un ptérygion récidivant profondément enchâssé dans la sclère et la cornée. Celle-ci a eu lieu après dissection conjonctivo-cornéenne du ptérygion ; la mitomycine C a été appliquée au moyen de bandelette de Schirmer imprégnée (5mm*5mm) sur la sclère mise à nu ; après 2 minutes d'application, un rinçage abondant au sérum physiologique est effectué.

III.7 Aspect législatif

La membrane amniotique humaine cryopréservée est un tissu d'origine humaine (de donneur vivant). Il existe certaines règles sanitaires et légales à respecter.

Les exigences légales et sanitaires concernant le prélèvement (consentement de la patiente, contrôle sérologique, conditionnement,... - chapitre II.2.4 : Techniques de prélèvements et conservation) ont déjà été décrites.

Le médecin qui va effectuer la greffe a l'obligation d'informer son patient de l'utilisation de produit d'origine humaine : « bénéfiques » et risques de cette technique, alternatives chirurgicales.

Des contrôles sérologiques du patient receveur seront pratiqués systématiquement la veille de la greffe, 4 mois et 12 mois après (sérologie VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, hépatite B et C, syphilis).

III.8 Suivi des patients

Tous les patients inclus ont été suivis régulièrement après l'intervention avec un examen clinique minutieux évaluant le résultat de la chirurgie : évolution des troubles de la surface, devenir de la membrane amniotique.

Dans certains cas, après échec de la première GMA et en fonction de l'évolution clinique, une nouvelle greffe de membrane amniotique a pu être pratiquée.

III.9 Critères de succès

L'objectif de la greffe de membrane amniotique est de traiter les troubles de la surface oculaire dans des cadres bien précis (échec des traitements pratiqués ou absence de traitement ; en tant qu'alternative thérapeutique).

Dans cette analyse, nous avons retracé l'évolution d'une pathologie donnée au terme d'une prise en charge médicale et chirurgicale comprenant l'utilisation de(s) greffe(s) de membrane amniotique. L'efficacité de la ou des greffe(s) de membrane amniotique pour un œil a donc été jugée indépendamment du nombre de greffes de membrane amniotique pratiquées.

Les critères de succès ou d'échec retenus étaient les suivants :

- **succès** = signifie que les troubles de surface ont été traités avec une absence de récurrence au terme du suivi et ce indépendamment du nombre de greffes de membrane amniotique pratiquées ;
- **échec** = signifie que la ou les greffe(s) de membrane amniotique pratiquée(s) n'ont pas permis de traiter les troubles de surface.

Remarques :

- dans le groupe I.2.D (brûlures oculaires), les critères étaient :
 - × **succès** : membrane amniotique intégrée ou résorbée, épithélialisation cornéenne de qualité et bon aspect anatomique ; ou bien, membrane amniotique résorbée ou intégrée, évolution vers une membrane fibrovasculaire superficiel (respect de la membrane de Bowman) ;

- × *échec* : membrane amniotique résorbée, persistance ou aggravation du processus pathologique.
- dans le groupe II.E (ptérygions), la récurrence du ptérygion a été considérée comme un échec de la technique chirurgicale.

III.10 Présentation des résultats

III.10.1 Analyse descriptive par groupe

Dans une première partie, nous présenterons de façon descriptive l'ensemble des résultats concernant chaque groupe.

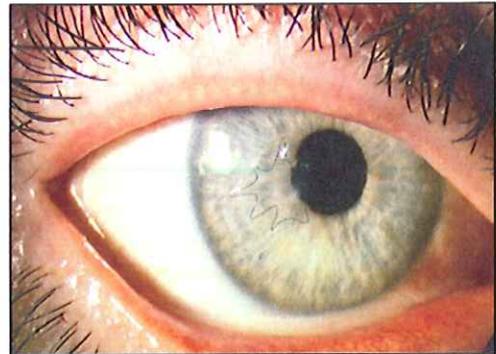
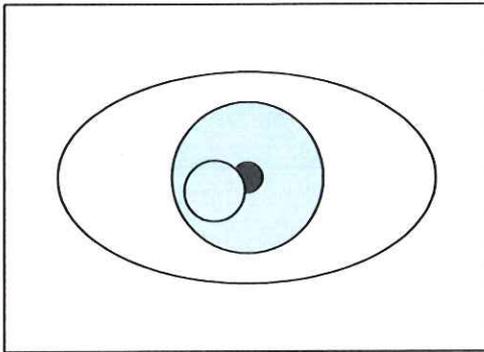
III.10.2 Analyse transversale

Dans une seconde partie, nous présenterons certains résultats indépendamment des groupes constitués

Nous avons analysé la relation pouvant exister entre des données cliniques et le résultat obtenu après GMA. Pour cela, nous avons reçu l'aide du service de biostatistique de la faculté de Médecine de Nantes (Madame Véronique Sébille-Rivain). L'analyse des données a été faite au moyen du logiciel de statistique SAS® 8.2 (NC - USA).

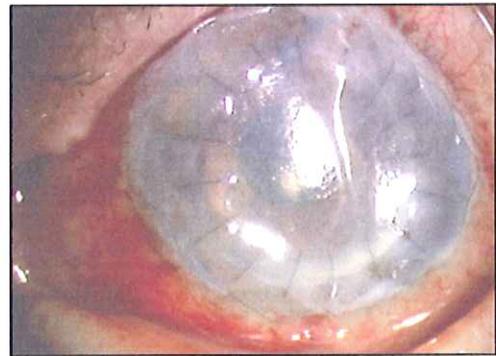
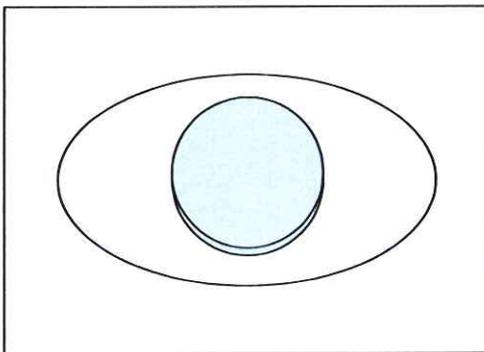
Techniques chirurgicales d'application de la membrane amniotique

(a) greffe vraie



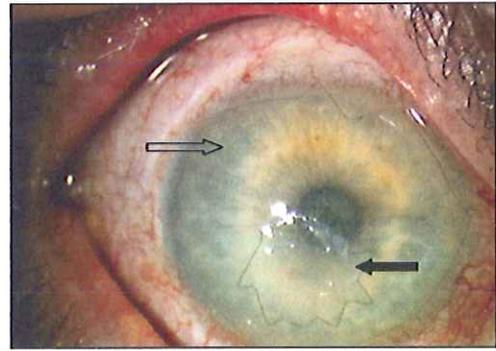
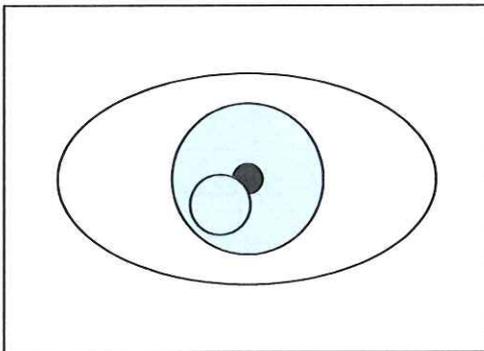
Greffe vraie paracentrale suturée par un surjet de monofilament 10.0.

(b) greffe « patch »



Greffe patch suturée par un surjet de monofilament 10.0 sur kératoplastie.

(c) greffe multicouches



Greffe multicouches (→) recouverte par une greffe patch (⇨).

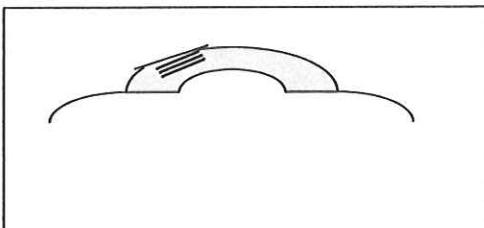


PLANCHE 4

Technique opératoire d'exérèse du ptérygion avec reconstruction par greffe de membrane amniotique combinée à une greffe conjonctivo-limbique autologue :

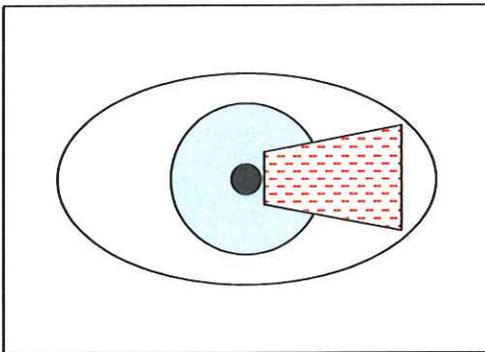
(a) ptérygion avoisinant l'axe optique ;

(b) exérèse du ptérygion : hydrossection du corps / dissection à la lame Beaver de la tête ;
confection d'une gouttière limbique ;

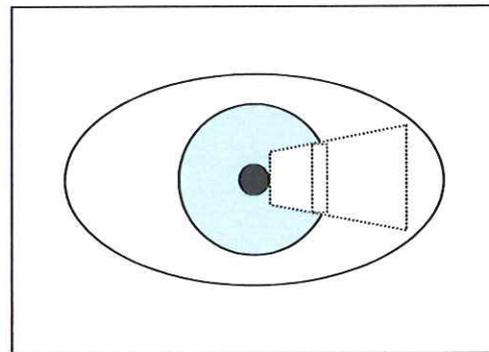
(c) prélèvement du greffon conjonctivo-limbique en supérieur ;

(d) suture du greffon conjonctivo-limbique sur le lit receveur ;

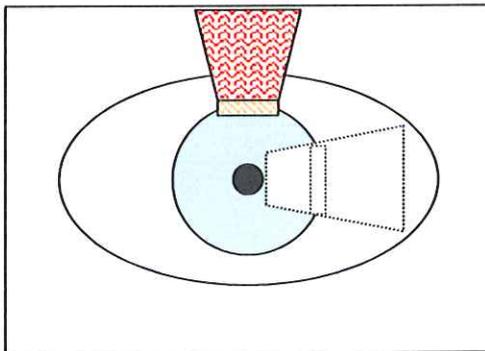
(e) suture de la membrane amniotique sur le défaut stromal.



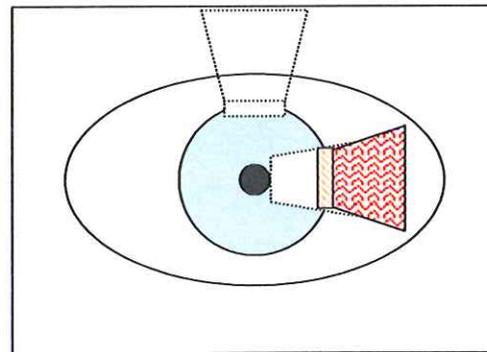
(a)



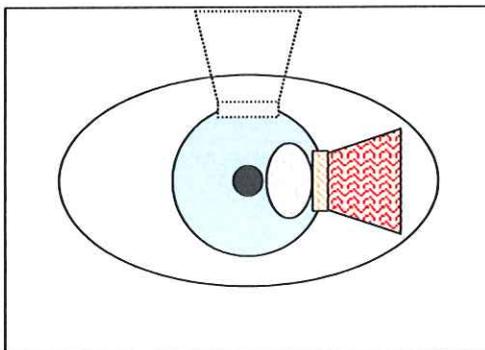
(b)



(c)



(d)



(e)

PLANCHE 5

Technique opératoire d'exérèse du ptérygion avec reconstruction par greffe de membrane amniotique combinée à une greffe conjonctivo-limbique autologue :

(a) ptérygion avoisinant l'axe optique ;

(b) exérèse du ptérygion : hydrossection du corps / dissection à la lame Beaver de la tête ;

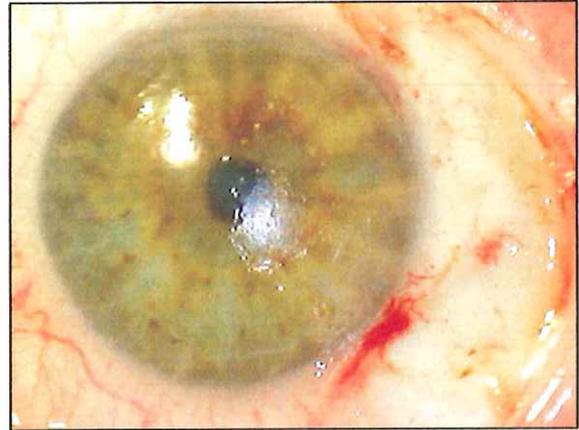
(c) confection d'une gouttière limbique (⇔) ; prélèvement du greffon conjonctivo-limbique (→) ; greffon conjonctivo-limbique posé sur la cornée avant d'être suturé (⋯⋯⋯) ;

(d) positionnement du greffon conjonctivo-limbique sur le lit receveur ;

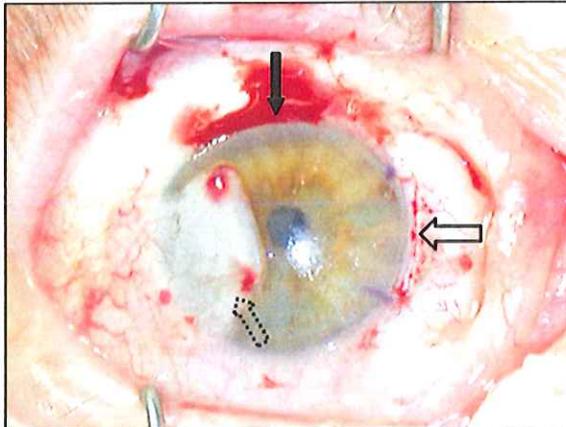
(e) suture du greffon conjonctivo-limbique et de la membrane amniotique.



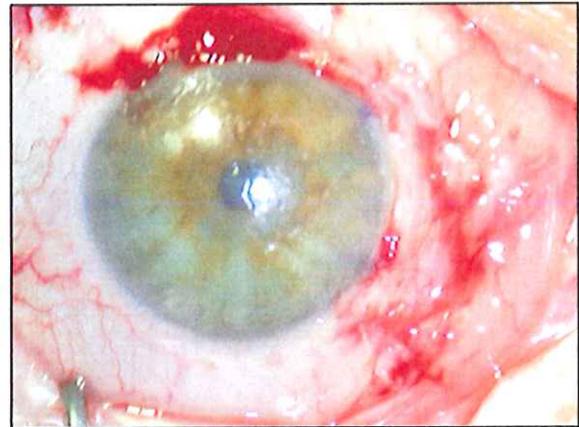
(a)



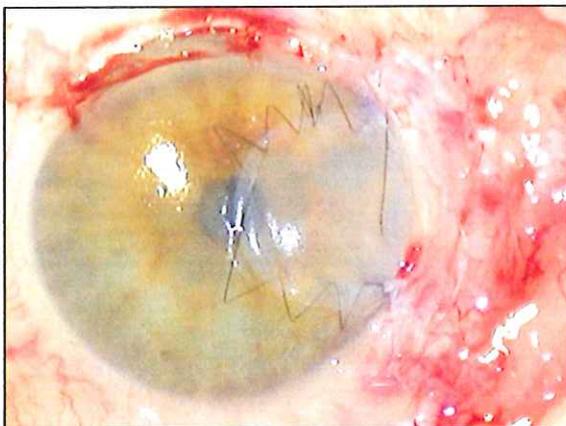
(b)



(c)



(d)



(e)

IV. RÉSULTATS

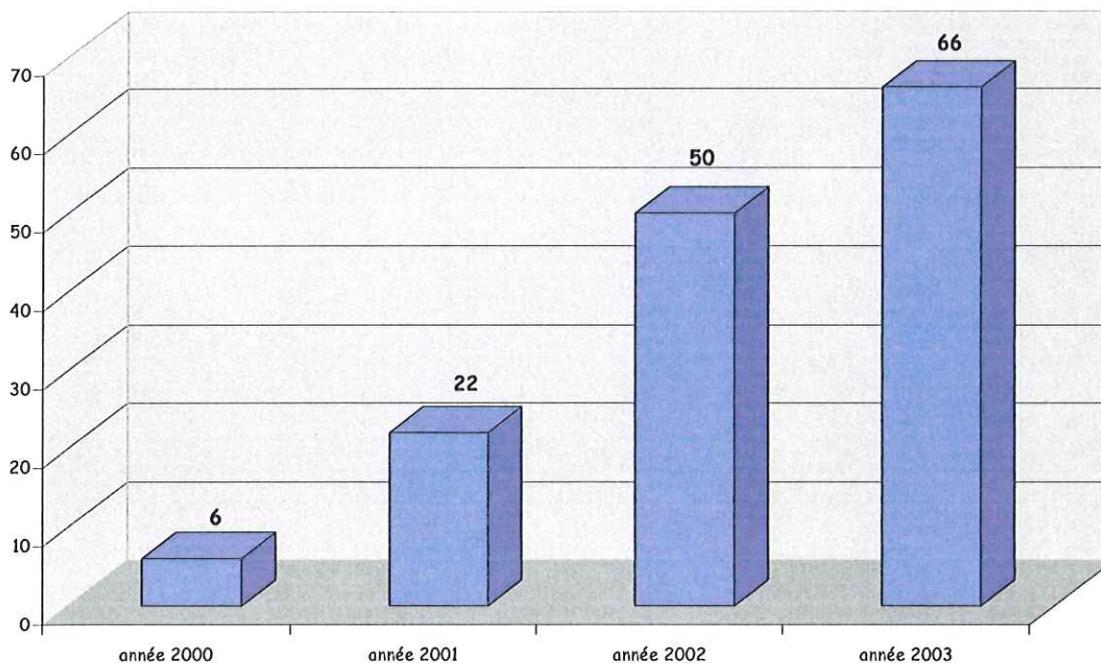
IV.1 Activité de greffes

Notre analyse reprend les greffes de membranes amniotiques pratiquées dans le service d'ophtalmologie du C.H.U. de Nantes entre 2000 et 2003. Pendant cette période, 144 greffes de membrane amniotique ont été réalisées sur 111 yeux différents appartenant à 104 patients.

Quantitativement et qualitativement, l'activité de greffe de membrane amniotique s'est développée dans le service pour devenir une pratique chirurgicale à part entière (graphique 4) :

- la première greffe de membrane amniotique a eu lieu le 28/07/2000 puis ;
- entre le 29/07/2000 et le 31/12/2000 : 5 greffes ;
- en 2001 : 22 greffes ;
- en 2002 : 50 greffes ;
- en 2003 : 66 greffes.

Graphique 4 : nombre de greffes de membrane amniotique par année



IV.2 Résultats descriptifs

Après exclusion des dossiers non exploitables, notre analyse a porté sur 81 yeux (75 patients) sur lesquels ont été pratiqués 114 greffes de membrane amniotique. La ou les greffes de membrane amniotique ont été un succès dans 76,5% des cas (62 yeux sur 81).

IV.2.1 Cadre I (64 yeux)

IV.2.1.1 Population 1 (54 yeux)

La greffe de membrane amniotique a été utilisée pour la prise en charge d'ulcère trophiques persistants depuis au moins 3 semaines et résistants aux traitements médicaux et/ou chirurgicaux.

Dans cette population, la ou les greffes de membrane amniotique ont été un succès dans 75,9% des cas (41 yeux sur 54).

IV.2.1.1.1 Groupe I.1.A : ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique (16 yeux)

Les techniques chirurgicales, les interventions complémentaires et les résultats figurent dans le tableau 8. Les figures sont regroupées dans la planche iconographique n°6 (page 90).

Le recul moyen a été de 15,6 mois (de 1 à 39mois) avec 14 succès (87,5%) et 2 échecs (12,5%) après une ou plusieurs GMA.

SUCCÈS : 14 cas - 87,5%

- après une greffe de membrane amniotique - 12 yeux (n° 1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 15 et 16) :
 - o tous les yeux ont cicatrisé en l'espace d'une semaine ; dans 5 cas, la membrane amniotique s'est intégrée et épithélialisée formant une fine couche opalescente s'estompant avec le temps (figures 2 et 3) ; pour les sept autres la membrane s'est résorbée en l'espace d'un mois laissant en place un épithélium de qualité (figures 4 et 5).
 - o ces patients ne présentaient ni déficit limbique ni défaut stromal ; les troubles épithéliaux étaient variables de la simple kératite ponctuée superficielle à l'ulcère totale ; cependant, tous avaient des troubles de la sensibilité à type d'hypo ou d'anesthésie ;
 - o ils sont tous restés épithélialisés au terme du suivi.

- après deux greffes de membrane amniotique - 2 yeux (n° 7 et 11) :
 - o pour ces yeux, deux greffes de membrane amniotique ont été nécessaires pour maintenir une épithélialisation correcte ;
 - o ces deux cas ne présentaient ni déficit limbique ni défaut stromal ; il existait un ulcère épithélial isolé ; la sensibilité cornéenne était abolie ;
 - o cas n°7 (herpès), les deux greffes ont eu lieu à 15 jours d'intervalle, la première n'ayant eu aucun effet (ulcère persistant et résorption rapide) ; la deuxième greffe (même procédure que la première = greffe vraie) s'est épithélialisée en moins d'une semaine ;
 - o cas n°11 (paralysie du V), l'ulcère est réapparu 19 mois après la première greffe qui avait été épithélialisée et intégrée en moins de 7 jours ; la deuxième GMA, combinée à une blépharorrhaphie, a également été épithélialisée et intégrée en moins de 7 jours.

ÉCHECS : 2 cas - 12,5%

- après deux greffes de membrane amniotique (n° 8) :
 - o la 1^{ère} GMA a été réalisée sur une kératoplastie lamellaire qui ne cicatrisait pas avec nécrose rapide du greffon cornéen ; elle n'a eu aucun effet et s'est immédiatement résorbée ;
 - o la 2^{ème} GMA, combinée à une kératoplastie lamellaire (greffon nécrosée), s'est rapidement résorbée avec nouvelle nécrose du greffon cornéen ; une kératoplastie lamellaire combinée à

un recouvrement conjonctival a donc été réalisée permettant une stabilisation de l'état oculaire ;

- le terrain était très défavorable : polyarthrite rhumatoïde active, inflammation oculaire rebelle au traitement médical local et général, greffon cornéen nécrosé et désépithélialisé en totalité.

- après trois greffes de membrane amniotique (n°2) :

- une stabilisation a été obtenue après les deux premières greffes de membrane amniotique durant 9 mois, puis un ulcère est réapparu, rebelle à une nouvelle GMA et évoluant rapidement vers une perforation ;
- la réalisation d'une kératoplastie lamellaire combinée à un recouvrement conjonctival a permis de stabiliser l'état oculaire.

Tableau 8 : chirurgie et résultats, groupe D = ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique (16 yeux).

N°	chirurgie	évolution (épithélium/MA)	résultat	chirurgie complémentaire	recul (mois)
1	MA (12mm)	épithélialisé <7j /intégrée	succès	non	39
2	1 ^{ère} MA (12mm) 2 ^{ème} MA (12mm) m+1 3 ^{ème} MA (9mm/9mm) m+9	1 ulcère/résorbée<15j 2 épithélialisé/résorbée <15j /ulcère m+9 3 ulcère/résorbée<15j /perforation	échec	KL/recouvrement conjonctival m+10	15
3	MA (4mm/12mm)	épithélialisé <7j /intégrée	succès	non	12
4	MA (10mm)	épithélialisé <7j /intégrée	succès	non	25
5	MA (12mm)	épithélialisé <7j /intégrée	succès	non	15
6	MA (11mm)	épithélialisé <7j /intégrée	succès	non	4
7	1 ^{ère} MA (8mm) 2 ^{ème} MA (8mm) j+15	1 ulcère/résorbée<15j 2 épithélialisé/intégrée <7j	succès	non	1
8	1 ^{ère} MA (12mm) 2 ^{ème} MA (12mm) + KL j+8	1 ulcère/résorbée<7j 2 ulcère/résorbée<7j	échec	KL+recouvrement conjonctival j+21	34
9	MA (6mm)	épithélialisé <7j /résorbée <15j	succès	non	3
10	MA (12mm)	épithélialisé <7j /résorbée <15j	succès	non	2
11	1 ^{ère} MA (4mm/12mm) + tarsorrhaphie 2 ^{ème} MA (5mm/12mm) + blépharorrhaphie m+21	1 épithélialisé/intégrée<7j /ulcère m+19 2 épithélialisé/intégrée<7j	succès	non	22
12	MA (10mm)	épithélialisé <7j /résorbée <1m	succès	KP m+12	16
13	MA (12mm)	épithélialisé <7j /résorbée <15j	succès	non	14
14	MA (12mm)	épithélialisé <7j /résorbée <15j	succès	non	19
15	MA (12mm)	épithélialisé <7j /résorbée <1m	succès	non	8
16	MA (12mm)	épithélialisé <7j /résorbée <15j	succès	non	20

(MA = membrane amniotique ; KL = kératoplastie lamellaire ; m = mois ; j = jour ; KP = kératoplastie perforante)

IV.2.1.1.2 Groupe I.1.B : ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal et sans insuffisance limbique (21 yeux)

Les techniques chirurgicales, les interventions complémentaires et les résultats figurent dans le tableau 9. Les figures sont regroupées dans la planche iconographique n°7 (page 91).

Le recul moyen a été de 12,3 mois (de 1 à 40 mois) avec 13 succès (61,9%) et 8 échecs (38,1%) après une ou plusieurs GMA.

SUCCÈS : 13 cas - 61,9%

- après une greffe de membrane amniotique - 8 yeux (n°20, 22, 23, 24, 29, 31, 34 et 37) :
 - o aucun de ces yeux ne présentait d'insuffisance limbique ; la taille du défaut stromal était variable et la technique chirurgicale adaptée à sa profondeur.
 - o tous les yeux ont cicatrisé en l'espace de 15 jours (figure 6) ; la membrane amniotique s'est soit intégrée (4 cas), soit résorbée dans un délai d'un mois (4 cas).
 - o cas n°22, la greffe de membrane amniotique a été associée à une kératoplastie lamellaire en raison d'un descémétocèle préperforant.
 - o tous les patients sont restés épithélialisés au terme du suivi (figure 7).

- après deux greffes de membrane amniotique - 5 yeux (n°21, 26, 30, 35 et 36) :
 - o cas n°21 et 30, nous avons obtenu une épithélialisation temporaire (membrane amniotique épithélialisée et intégrée dans les 7 jours) avec récurrence secondaire de l'ulcère dans les 3 mois suivant la première greffe ; la deuxième GMA a permis une épithélialisation durable ; l'épithélialisation s'est faite dans un délai de 7 jours avec intégration de la membrane dans un cas (n°21).
 - o cas n° 26, 35 et 36, deux GMA à un mois d'intervalle ont été pratiquées (figure 8). La première greffe s'est rapidement résorbée (<15 jours) laissant en place un ulcère inchangé. La deuxième greffe a permis une épithélialisation dans un délai de 15 jours avec résorption de la membrane dans un seul cas.
 - o tous les patients sont restés épithélialisés au terme du suivi.

ÉCHECS : 8 cas - 38,1%

- après une greffe de membrane amniotique - 5 yeux (n°17, 18, 25, 28 et 32) :
 - o dans trois cas (n°17, 18 et 28) la GMA a été pratiquée sur des ulcères profonds (descémétocèle ou ulcère préperforant) ; la MA s'est résorbée en moins de 7 jours laissant en place un ulcère profond évoluant rapidement vers la perforation en moins d'un mois (figure 9) ; une kératoplastie lamellaire a donc été pratiquée pour chacun de ces yeux, la taille de la perforation ne permettant pas de réaliser une nouvelle GMA.
 - o cas n°25 et 32, la GMA n'a pas permis l'épithélialisation de la cornée et dans les 2 cas nous avons eu recours à une autre technique chirurgicale (tarsorrhaphie, kératoplastie lamellaire). Une 2^{ème} GMA n'a pas été pratiquée dans le cas n°25 car le greffon cornéen était nécrosé en profondeur, et dans le cas n°32 car il existait des troubles de la statique palpébrale.

- après deux greffes de membrane amniotique - 3 yeux (n°19, 27 et 33) :
 - o aucune des deux GMA n'a permis d'épithélialisation et l'amnios s'est résorbé à chaque fois en moins de 15 jours (aucun effet thérapeutique) ;
 - o tous ces yeux ont donc bénéficié d'une chirurgie complémentaire : recouvrement conjonctival (n°19 et 27), tarsorrhaphie (n°33).

Tableau 9 : chirurgie et résultats, groupe E : ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal et sans insuffisance limbique (21 yeux).

N°	chirurgie	évolution (épithélium/MA)	résultat	chirurgie complémentaire	recul (mois)
17	MA (2mm/2mm/12mm)	descemétocèle /résorbée < 7j	échec	KLP m+2/KP m+8	38
18	MA (4mm/12mm)	perforation j+15 / résorbée < 7j	échec	greffe tectonique s+3 /recouvrement conjonctival m+1	40
19	1 ^{ère} MA (12mm) + tarso 2 ^{ème} MA (8mm/12mm) + tarso m+ 1	1 ulcère / résorbée < 7j 2 ulcère / résorbée < 15j	échec	recouvrement conjonctival m+4	17
20	MA (5mm/8mm)	épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non	3
21	1 ^{ère} MA (12mm) 2 ^{ème} MA (3mm/12mm) m+2,5	1 épithélialisé / intégrée < 7j /ulcère m+2 2 épithélialisé < 7j / résorbée < 7j	succès	non	13,5
22	MA (12mm) + KL	épithélialisé < 7j / résorbée < 7j	succès	non	10
23	MA (12mm)	épithélialisé / intégrée < 15j	succès	non	25
24	MA (8mm/12mm)	épithélialisé < 15j / résorbée < 7j	succès	non	14
25	MA (6mm/8mm)	ulcère / résorbée < 7j	échec	KL j+15	10
26	1 ^{ère} MA (3mm/12mm) 2 ^{ème} MA (12mm) m+1	1 ulcère / résorbée < 7j 2 épithélialisé / intégrée < 7j	succès	greffe limbe m+12 attente KP	15,5
27	1 ^{ère} MA (8mm/10mm/12mm) 2 ^{ème} MA(6mm/10mm/12mm) + blépharo m+1	1 ulcère / résorbée < 15j 2 ulcère / résorbée < 7j	échec	recouvrement conjonctival m+2	3
28	MA (4mm)	épithélialisé / intégrée < 7j /perforation m+1	échec	KL + tarso m+1	12
29	MA (4mm)	épithélialisé / résorbée < 1m	succès	non	12
30	1 ^{ère} MA (3mm/12mm) 2 ^{ème} MA (2mm/4mm) m+4	1 épithélialisé / intégrée < 7j /ulcère m+3 2 épithélialisé/intégrée < 15j	succès	non	5
31	MA (multi 4mm)	épithélialisé / intégrée < 15j	succès	non	16
32	MA (3 mm)	ulcère / résorbée < 1m	échec	tarsorrhaphie m+2	2
33	1 ^{ère} MA (4mm/12mm) 2 ^{ème} MA (11mm) m+1	1 ulcère / résorbée < 7j 2 ulcère / résorbée < 7j	échec	tarsorrhaphie m+2	11
34	MA (3 mm/3mm)	épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non	1
35	1 ^{ère} MA (4mm/12mm) 2 ^{ème} MA (4mm) m+1	1 ulcère / résorbée < 15j 2 épithélialisé / intégrée < 15j	succès	non	12
36	1 ^{ère} MA (4mm/12mm) 2 ^{ème} MA (2mm/5mm/12mm) + blépharorrhaphie m+1	1 ulcère / résorbée < 7j 2 épithélialisé / intégrée < 15j	succès	non	3
37	MA (7 mm/9mm)	épithélialisé < 7j / résorbée < 1m	succès	non	6

(MA = membrane amniotique ; tarso = tarsorrhaphie ; blépharo = blépharorrhaphie ; KL = kératoplastie lamellaire ; KP = kératoplastie perforante ; KLP = kératoplastie lamellaire profonde ; m = mois ; j = jour ; multi = multicouches)

IV.2.1.1.3 Groupe I.1.C : ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique (17 yeux)

Les techniques chirurgicales, les interventions complémentaires et les résultats figurent dans le tableau 10. Les figures sont regroupées dans la planche iconographique n°8 (page 92).

Le recul moyen a été de 10,8 mois (de 2 à 22 mois) avec 14 succès (82,3 %) et 3 échecs (17,7%) après une ou plusieurs GMA.

*** Insuffisance limbique sans défaut stromal (n°38 à 45) : 8 succès sur 8**

SUCCÈS : 8 cas - 100%

- après une greffe de membrane amniotique - 4 yeux (n°38, 39, 44 et 45) :
 - o cas n°38 et 39, en raison d'une détérioration cornéenne majeure, la GMA a été associée à une kératoplastie lamellaire ou une kératoplastie transfixiante (figure 10). Le greffon cornéen a cicatrisé dans un délai inférieur à 15 jours, la membrane amniotique s'est soit intégrée (n°39) soit résorbée en moins d'un mois (n°38) ;
 - o cas n°44 et 45, la MA s'est résorbée en moins de 15 jours mais a permis une épithélialisation de la cornée entre temps.

- après deux ou plus greffes de membrane amniotique - 4 yeux (n°40, 41, 42 et 43) :
 - o cas n°41 et 42 (dystrophie congénitale), les deux greffes ont été réalisées à 20 et 12 mois d'intervalle respectivement ; la première GMA ayant permis de corriger les troubles de la surface durant cette intervalle (figure 11) ; une 2^{ème} GMA a été pratiquée en raison d'une récurrence des troubles de surface ; une cicatrisation rapide a été obtenue.
 - o cas n°43 (rosacée oculaire), les deux greffes ont été réalisées à un mois d'intervalle, la première s'est rapidement résorbée, n'ayant aucun effet sur les troubles de la surface avec persistance de l'ulcère ; la seconde, malgré sa résorption, a permis une épithélialisation.

- cas n°40 (pemphigoïde oculaire), 5 greffes ont été réalisées dans une période de 18 mois ; les 2 premières (pratiquées à 1 mois d'intervalle) ont corrigé partiellement les troubles pendant 6 mois, puis les 2 suivantes (pratiquées à 2 mois d'intervalle) ont également recorrecté les troubles pendant 6 mois, la 5^{ème} a été réalisée sur une descémétocèle et a permis une épithélialisation de celle-ci (stable 4 mois après).

*** Insuffisance limbique avec défaut stromal (n°46 à 54) : 6 succès sur 9**

SUCCÈS : 6 cas - 66,7%

- après une greffe de membrane amniotique - 4 yeux (n°47, 49, 51 et 53) :
 - l'épithélialisation s'est faite en moins de 7 jours, la membrane amniotique s'est soit intégrée (2 cas) soit résorbée (2 cas) laissant en place un épithélium de qualité.
 - cas n°49, la GMA (multicouches) a permis l'épithélialisation de la descémétocèle (figure 12); c'est le seul cas où la GMA a été un succès dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde.
 - cas n°53, la GMA utilisée pour reconstruire la surface cornéenne et conjonctivale après exérèse tumorale a permis une bonne cicatrisation de l'ensemble de la surface oculaire.
- après deux greffes de membrane amniotique (n°46 et 50) :
 - la 1^{ère} GMA a permis une épithélialisation rapide (< 7 jours) ; les troubles de la surface sont réapparus 5 et 12 mois après respectivement ;
 - une nouvelle procédure de GMA a donc été pratiquée avec un bon résultat : cicatrisation cornéenne en moins de 7 jours.

ÉCHECS : 3 cas - 33,3%

- après une greffe de membrane amniotique (n°52 et 54) :
 - o cas n°52 (exérèse de tumeur cornéo-limbique), la membrane s'est rapidement résorbée avec persistance de l'ulcère ; une tarsorrhaphie et une greffe de limbe ont été réalisées 15 jours après avec une bonne efficacité clinique ; le tableau était plus sévère que dans le cas n°80 avec une tumeur plus volumineuse responsable d'importants délabrements associés à des troubles palpébraux (figure 13).
 - o cas n°54 (après abcès bactérien) ; la GMA, initialement intégrée et épithélialisée, a été le siège d'une importante conjonctivalisation non contrôlée avec érosions épithéliales récidivantes.

- après deux greffes de membrane amniotique (n°48) :
 - o en raison d'une perforation cornéenne (Syndrome de Stevens-Johnson), la 1^{ère} GMA a été combinée à une kératoplastie lamellaire permettant une cicatrisation efficace du greffon.
 - o un ulcère est survenu 1 mois après ; la 2^{ème} GMA a permis une épithélialisation temporaire avec récurrence de l'ulcère 4 mois après.

En cas d'insuffisance limbique partielle, nous avons observé 12 succès sur 13 (92,3%); l'échec de l'œil n°52 (exérèse d'une tumeur cornéo-limbique) a nécessité une greffe de limbe secondaire. En cas d'insuffisance limbique totale, nous n'avons que 2 succès sur 4 (« 50% »).

On remarque également que le taux de succès en cas de défaut stromal est sensiblement le même en présence (6 succès sur 9 = 66,7%) ou en l'absence d'insuffisance limbique associée (61,9 % groupe I.1.B).

Tableau 10 : chirurgie et résultats, groupe I.1.C : ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique (17 yeux).

N°	chirurgie	évolution (épithélium/MA)	résultat	chirurgie complémentaire	recul (mois)
38	MA (12mm) + KL	épithélialisé < 7j / résorbée < 1m	succès	non	12
39	MA (12mm) + KP	épithélialisé / intégrée < 15j	succès	non	35
40	1 ^{ère} MA (7mm/10mm) 2 ^{ème} MA (12mm) m+1 3 ^{ème} MA (3mm/12mm) m+6 4 ^{ème} MA (12mm) + KL m+8 5 ^{ème} MA (2mm/12mm) m+14	1 ulcère / résorbée <7j 2 épithélialisé / résorbée <7j / ulcère m+6 3 ulcère / résorbée <7j 4 épithélialisé >7j / résorbée < 7j /descemétocèle m+14 5 épithélialisé < 7j/résorbée < 7j	succès	non	18
41	1 ^{ère} MA (4mm/12mm) 2 ^{ème} MA (12mm) m+20	1 épithélialisé / intégrée <15j /remanié m+20 2 épithélialisé/intégrée<15j	succès	non (attente allo limbe)	22
42	1 ^{ère} MA (12mm) 2 ^{ème} MA (12mm) m+12	1 épithélialisé < 7j/résorbée < 15j /remanié m+12 2 épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non (attente allo limbe)	14
43	1 ^{ère} MA (12mm) + PKT 2 ^{ème} MA (10mm) m+1	1 ulcère / résorbée < 7j 2 épithélialisé < 7j/ résorbée < 15j	succès	non	2
44	MA (7mm/12mm)	épithélialisé < 15j / résorbée < 15j	succès	non	2
45	MA (12mm)	épithélialisé < 7j / résorbée < 15j	succès	non	3
46	1 ^{ère} MA (5mm/6mm/12mm) + cure ectropion 2 ^{ème} MA (multi 6mm) m+5	1 épithélialisé / intégrée < 7j /ulcère m+5 2 épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non	13
47	MA (multi 6mm)	épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non	8
48	1 ^{ère} MA (12mm) + KL 2 ^{ème} MA (7mm/12mm) m+2	1 épithélialisé / intégrée<7j / ulcère m+1 2 épithélialisé < 7j / résorbée < 7j /ulcère m+4	échec	non	6
49	MA (5mm)	épithélialisé < 7j / résorbée < 1m	succès	non	4
50	1 ^{ère} MA (7mm/12mm) 2 ^{ème} MA (6mm/8mm/12mm) m+12	1 épithélialisé < 7j/résorbée < 15j /remanié m+12 2 épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non	20
51	MA (3mm/12mm)	épithélialisé < 7j / résorbée < 15j	succès	non	3
52	MA (6mm/12mm) + MA conjonctivale + exérèse tumeur	ulcère / résorbée <7j	échec	tarsoraphie j+10 greffe de limbe j+15	12
53	MA (sclère/cornée) + MA conjonctivale + exérèse tumeur	épithélialisé / intégrée < 7j	succès	non	3
54	MA (6mm/12mm)	épithélialisé / intégrée < 7j /conjonctivalisation+ulcère	échec	non	7

(MA = membrane amniotique ; multi = multicouches ; KL = kératoplastie lamellaire ; KP = kératoplastie perforante ; allo : allogreffe ; PKT = photokératectomie thérapeutique ; MA = membrane amniotique ; m = mois ; j = jour)

IV.2.1.2 Population 2 = Groupe I.2.D : brûlures oculaires (10 yeux)

Les techniques chirurgicales, les interventions complémentaires et les résultats figurent dans le tableau 11. Les figures sont regroupées dans la planche iconographique n°9 (page 93).

Le recul moyen a été de 15,9 mois (de 2,5 à 32 mois). On a observé 8 succès (80 %) et 2 échecs (20%) après une ou plusieurs GMA.

SUCCÈS : 8 cas - 80%

- après une greffe de membrane amniotique (n°58, 60 et 62) :

- cas n°58 : il s'agissait d'une brûlure ancienne (40 mois) qui avait déjà eu une greffe de limbe ; la MA a été combinée à une kératoplastie transfixiante à but optique (figure 14) ; elle a permis une épithélialisation rapide et de qualité du greffon cornéen avant de se résorber ;
- cas n°60 : brûlure récente (1 mois) avec des troubles de la surface majeurs (insuffisance limbique totale, ulcère complet) ; la MA s'est intégrée avec une conjonctivalisation à sa surface ; elle permet ainsi une protection de la cornée sous jacente en attendant une greffe de limbe complémentaire (à pratiquer dans des meilleures conditions) ;
- cas n°62 (figure 15) : brûlure récente (9 jours) avec tableau sévère (insuffisance limbique totale, ulcère complet) ; la MA s'est intégrée avec une conjonctivalisation à sa surface ; 27 mois après a été pratiquée une greffe de limbe sur un œil calme ; l'ablation de la membrane fibrovasculaire a retrouvé un plan de clivage entre la cornée et la membrane amniotique conjonctivalisée en surface avec une cornée saine en dessous. Cette prise en charge a permis un résultat anatomique et fonctionnel spectaculaire (acuité visuelle initiale = 0,1 et finale = 0,6).

- après deux greffes de membrane amniotique (n°56, 59 et 64) :

- cas n°59 : brûlure récente (10 jours) avec tableau sévère (insuffisance limbique totale, ulcère complet) ; la première MA s'est résorbée en moins de 7 jours laissant un tableau initial inchangé si ce n'est une légère diminution de l'inflammation ; la seconde GMA s'est intégrée et conjonctivalisée en surface ; l'œil est ainsi laissé au repos avant de pratiquer une procédure similaire au cas n°62 (ablation de la MA conjonctivalisée et greffe de limbe) ;

o cas n°56 et n°64 : brûlures anciennes (32 mois et 16 ans respectivement); tableau de membrane fibrovasculaire ; dans ces deux cas, la première membrane amniotique a été intégrée puis on a observé une conjonctivalisation progressive de toute la membrane (pannus fibrovasculaire); lors de la seconde greffe, il existait un plan de clivage entre la membrane amniotique conjonctivalisée et le stroma sous jacent ; son ablation permettait de découvrir dessous un stroma clair (n°56), ou oedémateux d'où la réalisation d'une kératoplastie transfixiante associée (n°64).

- après trois greffes de membrane amniotique (n°57 et 63):

- o cas n°57 (figure 16) : brûlures anciennes (24 mois), la première greffe de membrane amniotique a été pratiquée pour permettre l'épithélialisation de la greffe de cornée pratiquée 7 jours avant ; ce résultat a été obtenu dans un premier temps ; 19 mois après la greffe s'est perforée nécessitant une greffe bouchon protégée par une nouvelle MA ; bon résultat mais récurrence d'ulcère nécessitant une troisième GMA qui s'est conjonctivalisée en surface témoin d'une insuffisance limbique.
- o cas n°63 : brûlure récente (11 jours) avec tableau modéré, la première greffe puis la seconde greffe se sont résorbées en moins de 15 jours sans aucun effet ; la troisième greffe couplée à une chirurgie palpébrale (trichiasis) a été un succès avec une conjonctivalisation de sa surface ; l'œil est en attente d'une chirurgie complémentaire type greffe de limbe.

ÉCHECS : 2 cas - 20%

- après deux greffes de membrane amniotique (n°55 et 61):

- o il s'agissait de brûlures récentes (< 1mois) avec un tableau clinique initial grave : insuffisance limbique, ulcère >75% de la surface cornéenne, troubles palpébraux ; dans ces deux cas la première GMA s'est rapidement résorbée avec persistance des troubles initiaux ;
- o cas n°55 : la réalisation d'une deuxième greffe en mode multicouche n'a pas empêché l'évolution vers un ulcère préperforant non épithélialisé;
- o cas n°61 : la deuxième greffe en mode multicouche n'a pas empêché la perforation cornéenne justifiant la réalisation d'une greffe tectonique avec recouvrement conjonctival.

Remarques :

- en ce qui concerne l'insuffisance limbique, nous avons obtenu 3 succès sur 4 (« 75% ») si elle était partielle et 5 succès sur 6 (« 83,3% ») si elle était totale ; en considérant que la conjonctivalisation de la MA est un succès.
- en ce qui concerne le délai entre l'accident et la GMA, nous avons constaté 4 succès sur 6 (« 66,7% ») quand la GMA était pratiquée à la phase précoce (moins d'un mois après la brûlure) et 4 succès sur 4 (« 100% ») à la phase tardive (de 24 mois à 16 ans dans notre étude).

Grefe de membrane amniotique et reconstruction conjonctivale (n°55, 56, 60, 61 et 63)

- dans tous les cas, la membrane amniotique a permis une cicatrisation rapide de la conjonctive (< 7 jours) ; l'inflammation locale a également bien régressé ;
- cas n°55, 60, 61, 63 : la membrane amniotique a permis de substituer la conjonctive nécrosée avec une épithélialisation à sa surface ;
- cas n°56 : traitement efficace d'un symblépharon récidivant par plastie du cul de sac conjonctival avec la membrane amniotique ; on n'a pas observé de récurrence au terme du suivi (effet anti-inflammatoire et anti-adhésif).

Tableau 11 : chirurgie et résultats, groupe C = brûlures oculaires (10 yeux).

N°	chirurgie	évolution (épithélium/MA)	résultat	chirurgie complémentaire	recul (mois)
55	1 ^{ère} MA (14mm) + MA conjonctivale 2 ^{ème} MA (8mm/12mm) j+15	1 ulcère/résorbée <7j 2 ulcère préperforant/résorbée<7j	échec	non	14
56	1 ^{ère} MA (9mm) + pelage mb fibrovasculaire + MA conjonctivale 2 ^{ème} MA (8mm) + pelage mb fibrovasculaire m+10	1 épithélialisé + mb fibrovasculaire /intégrée<15j 2 épithélialisé/intégrée<1m	succès	non	14
57	1 ^{ère} MA (12mm) 2 ^{ème} MA (10mm) + greffe tectonique m+19 3 ^{ème} MA (4mm/12mm) + blépharorrhaphie m+23	1 épithélialisé/résorbée<7j /perforation m+19 2 épithélialisé/résorbée<15j /ulcère m+23 3 conjonctivalisation	succès	non (attente greffe de limbe)	32
58	MA (12mm)+ KP/phakoémulsification	épithélialisé <7j /résorbée <7j	succès	non	15
59	1 ^{ère} MA (12mm) + bik 2 ^{ème} MA (6mm/12mm) m+1,5	1 ulcère/résorbée <7j 2 conjonctivalisation/intégrée	succès	non (attente greffe de limbe)	2,5
60	MA (12mm) + MA conjonctivale	conjonctivalisation/intégrée	succès	non (attente greffe de limbe)	18
61	1 ^{ère} MA (12mm) + MA conjonctivale 2 ^{ème} MA (8mm/12mm) + trichiasis m+3	1 résorbée <15j /ulcère 2 résorbée<7j /perforation	échec	greffe tectonique +recouvrement conjunctival m+15	17
62	MA (12mm)	conjonctivalisation/intégrée	succès	greffe de limbe (auto) + pelage mb fivrovasculaire m+27	32
63	1 ^{ère} MA (12mm) + MA conjonctivale 2 ^{ème} MA (8mm) +trichiasis j+15 3 ^{ème} MA (5mm/8mm) + trichiasis + conjonctivoplastie m+1,5	1 ulcère/résorbée <15j 2 ulcère/résorbée <15j 3 conjonctivalisation/intégrée	succès	non (attente greffe de limbe)	3,5
64	1 ^{ère} MA (8mm) + pelage mb fibrovasculaire 2 ^{ème} MA (12mm) + pelage mb fibrovasculaire + KP + blépharorrhaphie m+5	1 épithélialisé + mb fibrovasculaire /intégrée<7j 2 épithélialisé /résorbée<7j	succès	non	10

(MA = membrane amniotique ; bik : intubation bicanaliculaire ; mb = membrane ; m = mois ; j = jour ; KP = kératoplastie perforante ; auto : autologue)

IV.2.2 Cadre II (17 yeux)

IV.2.2.1 Groupe II.E : ptérygions (15 yeux)

La technique chirurgicale et les résultats figurent dans le **tableau 12**. Les figures sont regroupées dans la **planche iconographique n°10** (page 94).

La durée moyenne de suivi a été de 12,7 mois avec un minimum de 3 mois et un maximum de 26 mois (écart-type +/- 7,15). Le taux de succès est de 73,3 % (11 cas sur 15).

* Résultats anatomiques

Dans tous les cas, on a observé une épithélialisation cornéenne rapide et de bonne qualité ; il est difficile de savoir la part de la GMA et de la greffe de limbe dans cette épithélialisation. L'autogreffe conjonctivo-limbique a bien été intégrée avec l'absence de complications : au niveau du site receveur d'une part et du site donneur d'autre part (absence de conjonctivalisation cornéenne en regard notamment). La membrane amiotique a été intégrée et épithélialisée dans 12 cas sur 15 ; l'opalescence secondaire à son intégration a progressivement diminuée avec le temps (encore visible 26 mois après dans le cas n° 76 - **figure 18**). Dans les 3 autres cas, elle s'est résorbée dans le mois suivant la greffe.

Au cours du suivi, quatre récurrences ont été observées (n° 66, 69, 71 et 73) ; pour deux d'entre elles (n°67 et 69), une nouvelle intervention chirurgicale a été pratiquée au terme du suivi. Les récurrences n'ont été observées que dans les sous-groupes 1 et 2 ; aucune récurrence n'a été constatée dans le sous-groupe 3 (cf. infra).

Pour les 11 autres yeux, aucune récurrence n'a été observée avec un bon résultat anatomique.

* Résultats fonctionnels (tableau 13)

- l'acuité visuelle moyenne était de 0,7 ($\sigma = +/- 0,29$) en préopératoire et de 0,8 ($\sigma = +/- 0,19$) au terme du suivi ; l'analyse statistique des données montre que notre chirurgie a permis de conserver l'acuité visuelle (pas de différence significative entre l'acuité visuelle préopératoire et finale - $p=0,0531$) ;

- l'astigmatisme moyen était de +1,47 d ($\sigma = +/- 0,99$) en préopératoire et de +1,98 d ($\sigma = +/- 1,05$) au terme du suivi ; l'analyse statistique des données montre que notre chirurgie n'a pas modifié l'astigmatisme (pas de différence significative entre l'astigmatisme préopératoire et final - $p=0,1423$) ;

Concernant l'astigmatisme, il s'agit d'une évaluation simplifiée car dans le plus part des cas l'astigmatisme était irrégulier. Nos mesures ont été faites au moyen du réfractomètre automatique ; une analyse plus rigoureuse aurait nécessité la réalisation d'une topographie cornéenne.

Notre chirurgie a donc amélioré l'acuité visuelle et n'a pas modifié l'astigmatisme.

Tableau 13 : comparaison acuité visuelle, cylindre avant chirurgie et au terme du suivi (test de Student apparié). Notre technique chirurgicale n'a pas modifié l'acuité visuelle ni majoré l'astigmatisme ($p>0,05$ = pas de différence significative entre les données préopératoires et finales)

	initiale	finale	p (t apparié)
acuité visuelle	0,7 ($\sigma = +/- 0,28$)	0,8 ($\sigma = +/- 0,19$)	0,0531
cylindre	+1,47 ($\sigma = +/- 0,99$)	+1,98 ($\sigma = +/- 1,05$)	0,1423

(σ : écart type)

* Résultats par sous-groupes (figure 17)

1. sous-groupe 1 : ptérygion récidivant après chirurgie d'exérèse simple (défect stromal non corrigé) - 6 yeux (n°65 à 70)

Le suivi moyen pour ce sous-groupe a été de 9,2 mois (4 à 21 mois) avec 4 succès sur 6 cas.

Au cours du suivi, 2 récurrences ont été observées (n°66 et 69). Dans ces 2 cas, il s'agissait de ptérygion particulièrement « agressif » ayant récidivé moins de 6 mois après l'exérèse précédente. Pour l'œil n°66, il s'agissait de sa 2^{ème} récurrence et nous avons même combiné l'application de mitomycine C en peropératoire. Pour ces deux yeux, une chirurgie secondaire a été réalisée : nouvelle exérèse du ptérygion combinée à une greffe de conjonctive (n°66) et une kératoplastie lamellaire (n°69).

Pour les quatre autres (n°65, 67, 68, 70), nous avons obtenu des bons résultats anatomiques et fonctionnels avec une absence de récurrence.

2. sous-groupe 2 : ptérygion primitif avec risque de défect stromal important dont l'absence de correction faisait craindre une récurrence ou une autre complication (Dellen) liée à l'amincissement cornéen - 5 yeux (n°71 à 75)

Le suivi moyen pour ce sous-groupe a été de 8 mois (3 à 16 mois) avec 3 succès sur 5 cas.

Au cours du suivi, 2 récurrences ont été observées (n°71 et 73). En préopératoire, il s'agissait de ptérygion profondément enchâssé responsable d'un défect stromal important après leur exérèse. Au terme du suivi, il n'avait pas encore été réalisé de chirurgie secondaire.

Pour les trois autres (n°72, 74, 75), nous avons obtenu des bons résultats anatomiques et fonctionnels avec une absence de récurrence.

3. sous-groupe 3 : ptérygion primitif avoisinant l'axe optique - 4 yeux (n°75 à 79)

Le suivi moyen pour ce sous-groupe a été de 18,3 mois (11 à 26 mois) avec 4 succès sur 4 cas.

Au cours du suivi, aucune récurrence n'a été observée avec des résultats anatomiques et fonctionnels excellents (figure 18). Ce groupe semble être la meilleure indication de cette technique : pas de récurrence, pas de modifications réfractives et fonctionnelles.

Tableau 12 : chirurgie et résultats, groupe II.E = ptérygions (15 yeux).

n°	sous groupe	greffe conjonctivo-limbique	MA diamètre (mm)	chirurgie combinée	résultat	chirurgie complémentaire	AV finale	amétropie finale	recul (mois)
65	1	6mm	6	non	succès	non	1,0	+0,50(+3,25 90°)	18
66	1	5mm	5	non	récidive	greffe autologue conjonctive m+12	1,0	-2,25(+1,00 115°) (avant réintervention)	12
67	1	6mm	6	Mitomycine C	succès	non	1,0	-3,00(+4,50 10°)	21
68	1	6mm	6	non	succès	non	1,0	-1,25(+2,00 100°)	12
69	1	5mm	3	non	récidive	kératoplastie lamellaire m+10	0,8	-2,50(+2,50 125°) (avant réintervention)	10
70	1	5mm	5	non	succès	non	0,7	+0,25(+1,75 50°)	4
71	2	6mm	3	non	récidive	non	1,0	+0,50(+2,50 160°)	16
72	2	4mm	4	non	succès	non	0,9	-3,00(+1,25 20°)	7
73	2	4mm	3	non	récidive	non	0,9	-0,25(+1,50 100°)	7
74	2	6mm	6	non	succès	non	0,6	+1,00	7
75	2	4mm	5	non	succès	non	0,5	-2,00(+2,00 10°)	3
76	3	4mm	5	non	succès	non	0,6	-3,00(+2,75 160°)	26
77	3	4mm	5	non	succès	non	1,0	-2,25(+1,25 145°)	25
78	3	4mm	10	non	succès	non	0,6	-1,50(+2,00 90°)	11
79	3	5mm	5	non	succès	non	0,6	-2,00(+1,50 120°)	11

(MA = Membrane amniotique ; m = mois ; mm = millimètre ; AV = acuité visuelle)

Sous-groupes :

4. sous-groupe 1 : ptérygion récidivant après chirurgie d'exérèse simple (défaut stromal non corrigé)
5. sous-groupe 2 : ptérygion primitif avec risque de défaut stromal important dont l'absence de correction fait craindre une récurrence ou une autre complication (Dellen) lié à l'amincissement cornéen
6. sous-groupe 3 : ptérygion primitif avoisinant l'axe optique

IV.2.2.2 Groupe II.F : dystrophies endothéliales douloureuses (2 yeux)

La technique chirurgicale, les interventions complémentaires et les résultats figurent dans le tableau 14.

Ces deux cas ont été un succès mais le faible effectif de ce groupe ne permet pas de tirer des conclusions significatives : les douleurs ont disparu et l'épithélium cornéen a cicatrisé. La GMA a été combinée à une photokératectomie thérapeutique dans les deux cas pour augmenter l'adhésion épithéliale au plan sous-jacent.

Cas n°80, la membrane s'est résorbée en moins d'un mois laissant en place une épithélialisation cornéenne de qualité et un œil indolore.

Cas n°81, une première GMA n'a eu aucun effet thérapeutique et la répétition d'une nouvelle GMA un mois après a permis une bonne épithélialisation cornéenne et une disparition des douleurs (la MA s'est résorbée en moins d'un mois). Dans ce cas, le tableau clinique initial était plus défavorable que dans le cas n°16 avec l'existence d'un défaut stromal antérieur et d'une insuffisance limbique partielle.

Trois mois après la première intervention, l'épithélium était toujours de bonne qualité et les patients ne se plaignaient pas des douleurs.

Tableau 14 : chirurgie et résultats, groupe II.F = dystrophie bulleuse (2 yeux).

N°	chirurgie	évolution (épithélium /MA)	résultat	chirurgie complémentaire	recul (mois)
80	MA +PKT	cicatrisé <7j MA résorbée < 1m	succès	non	3
81	1 ^{ère} MA +PKT 2 ^{ème} MA (m+1)	1 ^{ère} ulcère persistant MA résorbée < 7j 2 ^{ème} cicatrisé < 7j MA résorbée < 1m	succès	non	3

(MA = membrane amniotique ; PKT = photokératectomie thérapeutique ; m = mois ; j = jour)

PLANCHE 6

Figure 2 : œil n°3 - ulcère herpétique ; à j+15 la membrane superficielle s'est résorbée, la couche profonde est intégrée et épithérialisée ; à m+12 la couche profonde est toujours intégrée, épithérialisée avec une fine opalescence résiduelle.

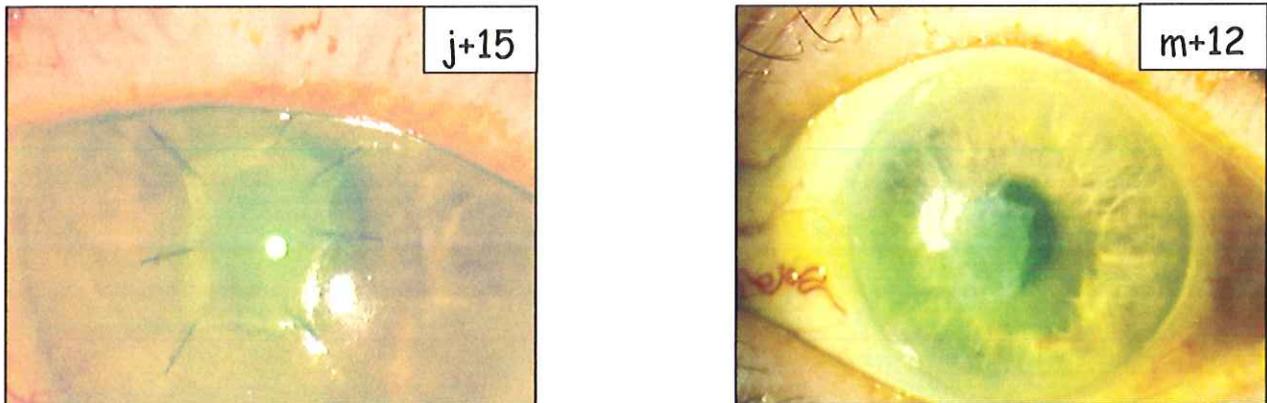


Figure 3 : œil n°5 ; récurrence d'herpès sur kératoplastie lamellaire ; à 5 mois et 11 mois, la membrane est toujours intégrée et épithérialisée avec opalescence secondaire.

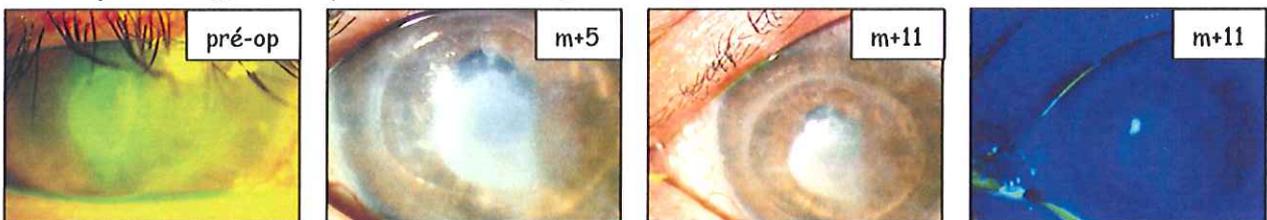


Figure 4 : œil n°12 ; ulcère secondaire à une paralysie du V ; photographies en préopératoire, à j+15 la membrane est en cours de résorption avec une épithérialisation dessous.

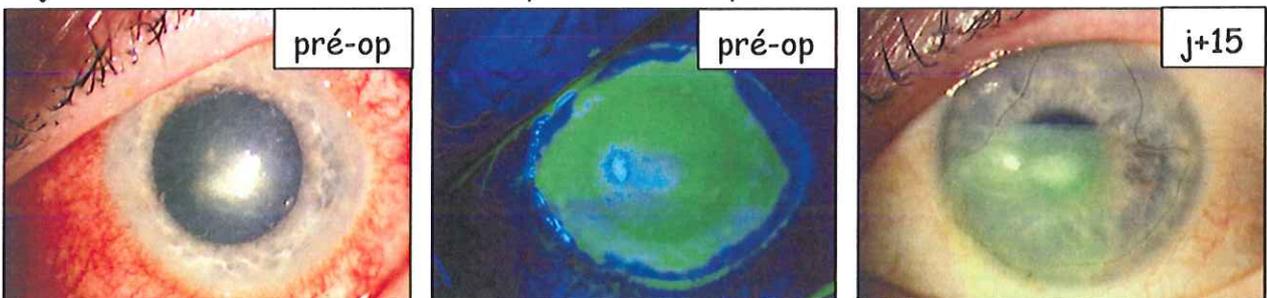


Figure 5 : œil n°41 ; membrane amniotique sur kératoplastie transfixiante préalable ne cicatrisant pas ; photographies à j+1 ; à m+12, la membrane s'est résorbée laissant place à un épithélium de qualité.

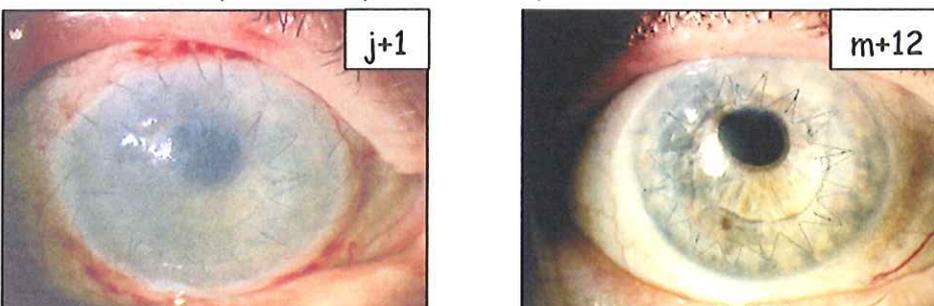


PLANCHE 7

Figure 6 : œil n°34 ; ulcère secondaire à une sécheresse oculaire dans le cadre d'un syndrome de Goujerot Sjögren ; photographies en pré-opératoire, à j+15 et à m+1 ; la membrane s'est épithélialisée et intégrée.

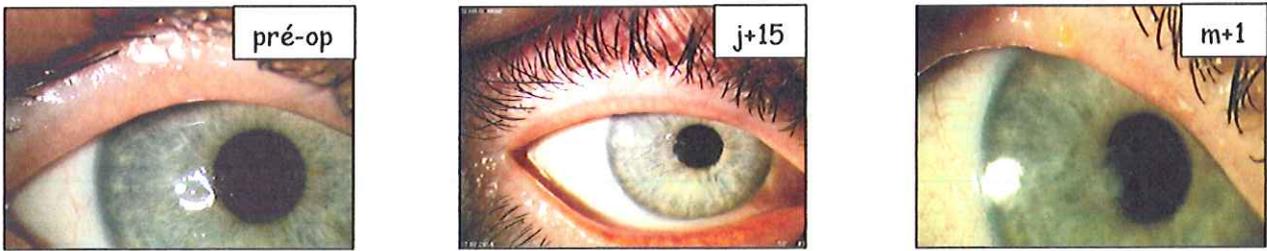


Figure 7 : œil n°23 ulcère persistant après kératite infectieuse ; photographies en pré-opératoire, à m+3, m+12 et m+24 ; la membrane amniotique, intégrée et épithélialisée, est toujours visible à m+24.

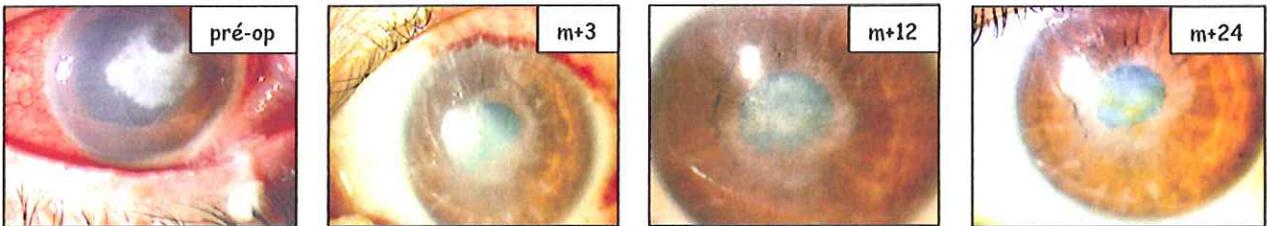


Figure 8 : œil n°35 ; ulcère chronique secondaire à une rosacée oculaire ; photographies en pré-opératoire (avant la 1^{ère} greffe) ; à j+15, l'ulcère est toujours présent et la membrane est résorbée ; à m+3, ulcère persistant : réalisation d'une 2^{ème} greffe ; à m+12, (11 mois après la 2^{ème} greffe), la membrane est toujours intégrée et épithélialisée.

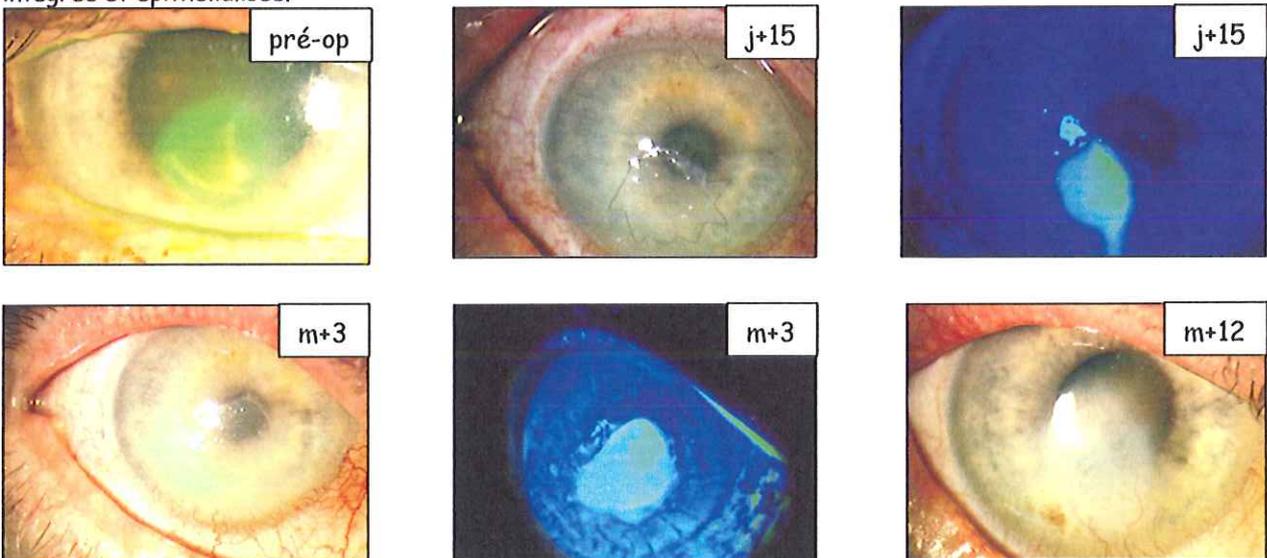


Figure 9 : œil n°45 - herpès ; échec de la greffe de membrane amniotique ; photographies à j+15 avant la réalisation d'une greffe tectonique avec recouvrement conjonctival ; aspect à 12 mois.

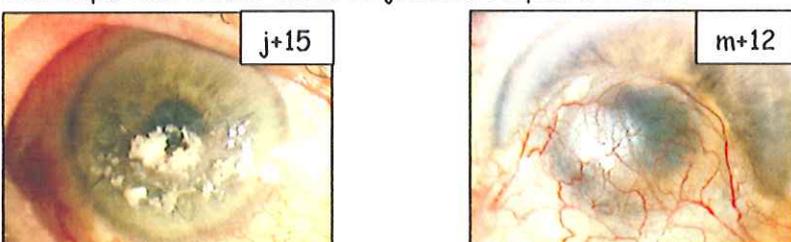


PLANCHE 8

Figure 10 : œil n°39 - sclérodémie ; greffe de MA combinée à une kératoplastie transfixiante sur ulcère avec œdème stromal et taie centrale (dystrophie bulleuse). Photographies à j+1, et m+35.

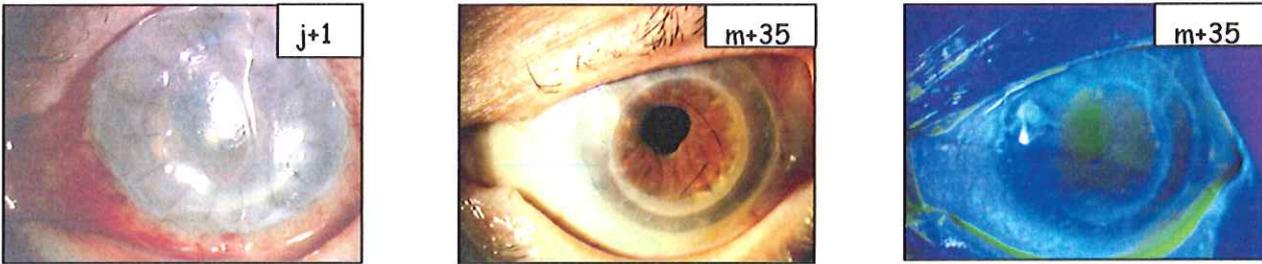


Figure 11 : œil n°41 - dystrophie cornéenne congénitale greffée - greffe de MA (vraie + patch) sur KP ; photographies à j+1 ; à m+12 le greffon cornéen est clair, l'œil calme, la MA profonde intégrée.

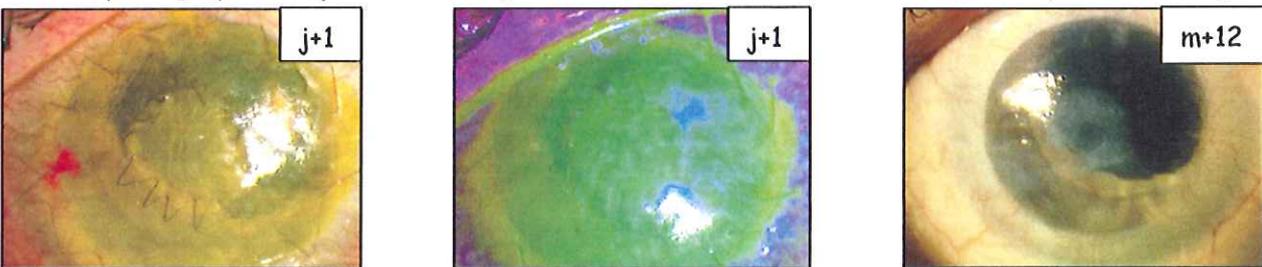


Figure 12 : œil n°49 - polyarthrite rhumatoïde ; greffe de MA sur descémétocèle ; à m+4 la descémétocèle est toujours épithélialisée.

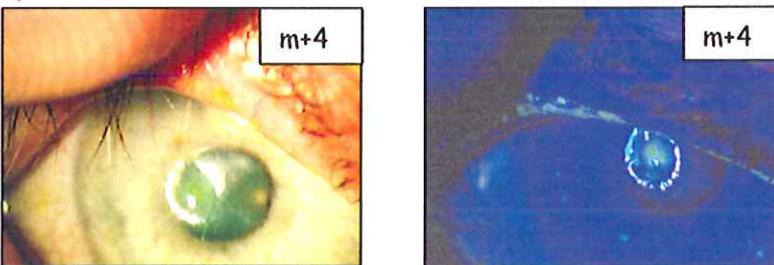


Figure 13 : œil n°52 ; tumeur cornéo-limbique sur KP ; photographies en pré-opératoire ; à j+7, la membrane s'est résorbée avec encore quelques reliquat près du surjet, l'ulcère est toujours présent.

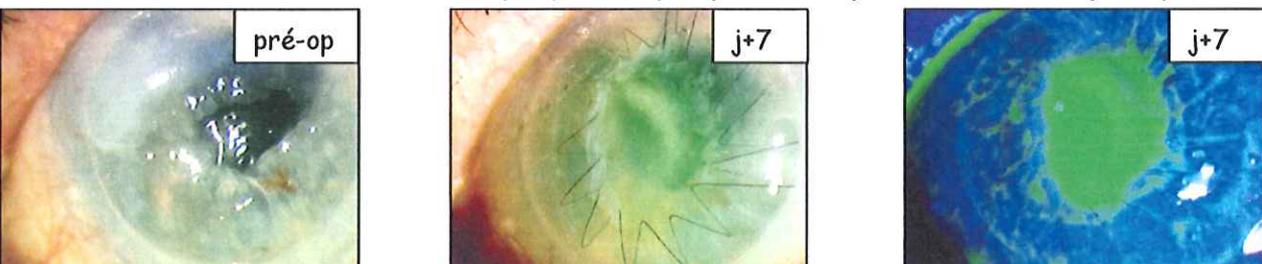


Figure 14 : œil n°58 ; brûlure sévère ancienne pour laquelle a été réalisée une greffe de cornée protégée par une membrane amniotique combinée. Photographies 15 mois après la procédure.

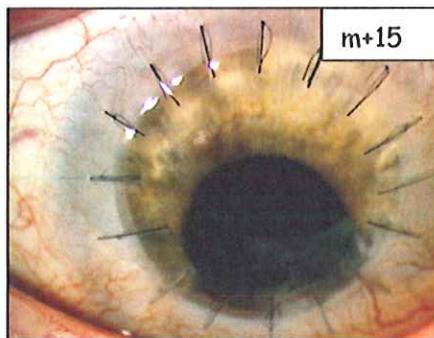


Figure 15 : œil n°62 ; brûlure sévère - la GMA a été pratiquée à la phase aiguë. Photographie 27 mois après : la MA est complètement conjonctivalisée ; une exérèse du pannus fibrovasculaire avec autogreffe de limbe a été réalisée : 5 mois après (32 mois après la GMA), la cornée est transparente avec une AV=0,6.

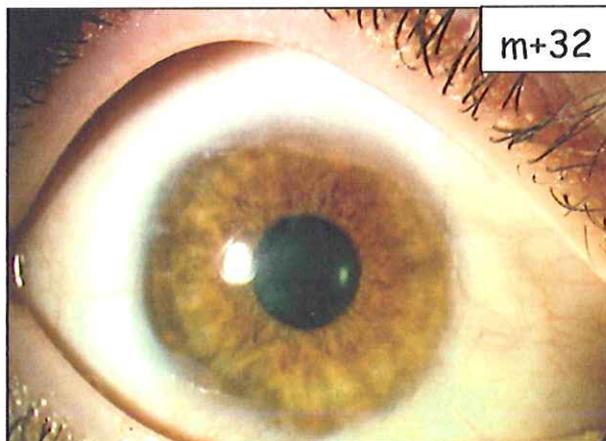
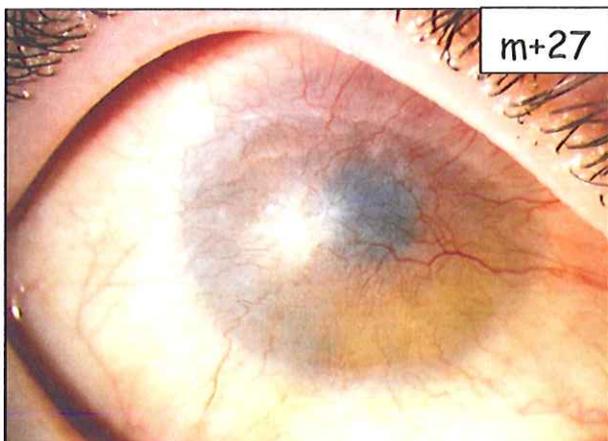


Figure 16 : œil n°57 ; brûlure sévère. Photographie pré-opératoire (2ans après l'accident) ; à m+18, perforation cornéenne : réalisation d'une greffe tectonique combinée à une nouvelle greffe de membrane amniotique ; à m+32, la MA est conjonctivalisée en attente d'un traitement complémentaire.

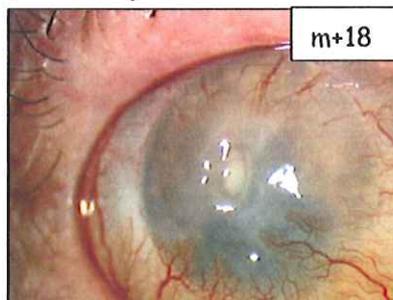
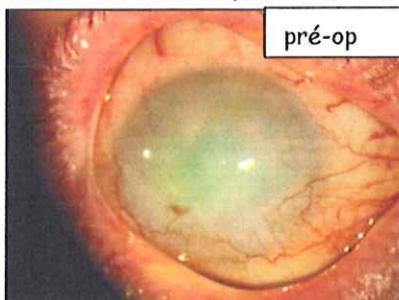


Figure 17 : groupe II.E = ptérygions. Divisé en «3 sous-groupes » :
 1. ptérygion récidivant après chirurgie d'exérèse simple (œil n°66) ;
 2. ptérygion primitif avec risque de défaut stromal important (œil n°73) ;
 3. ptérygion primitif avoisinant l'axe optique (œil n°77).

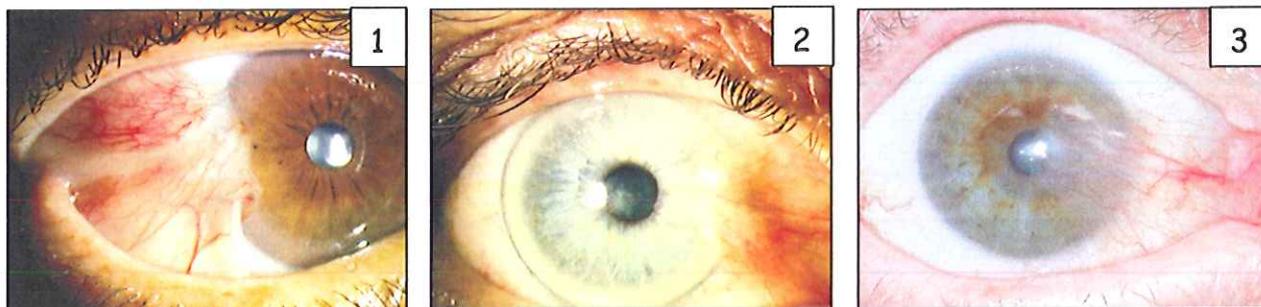
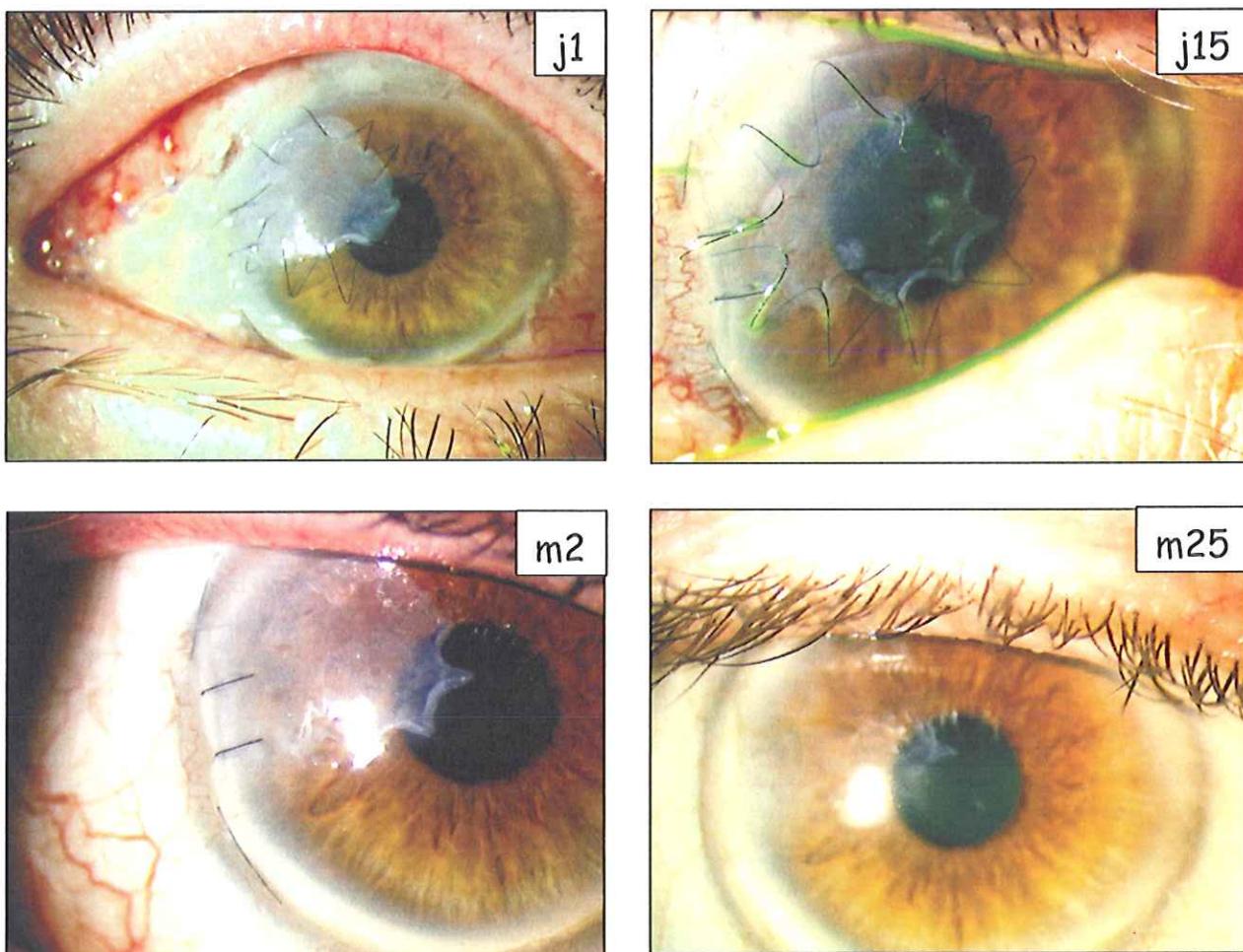


Figure 18 : sous-groupe 3, œil n°76 = ptérygion primitif avoisinant l'axe optique. La greffe amniotique a permis une bonne récupération anatomique et fonctionnelle. Deux mois après l'intervention (m2), la membrane est toujours bien visible. Vingt-cinq mois après (m25), il persiste une discrète opalescence.



IV.3 Analyse transversale

IV.3.1 Symptômes cliniques

Les données sont résumées dans le **tableau 15**.

Avec le test de chi-carré, nous avons voulu déterminer si une relation entre le succès et la présence d'une lésion clinique initiale existait (significatif si $p < 0,05$).

Une relation significative n'a été retrouvée que pour le défaut stromal cornéen ($p = 0,0190$) : c'est à dire que le risque d'échec est significativement plus important en présence d'un défaut stromal (Odds ratio = 0,250).

Pour les autres éléments, ulcère épithélial supérieur à 1/4 de la surface cornéenne - insuffisance limbique partielle ou totale - hypo ou anesthésie cornéenne - sécheresse lacrymale - troubles palpébraux - néovaisseaux cornéens, il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre la présence de cet élément et le succès.

Ces résultats doivent être exploités avec beaucoup de précautions : en effet, il s'agit d'une évaluation très globale qui ne tient pas compte :

- 1 - de la pathologie initiale et donc de la possibilité d'un traitement étiologique associé ;
- 2 - du nombre de procédure GMA et du recul ;
- 3 - de la chirurgie combinée qui a pu traiter indépendamment de la GMA certaines lésions.

Cependant, une analyse plus précise pose le problème des effectifs qui deviennent alors trop faibles pour pratiquer une analyse statistique de qualité et tirer des conclusions fiables. Notre analyse avait uniquement pour but de soutenir nos constatations cliniques.

Tableau 15 : relation entre les données cliniques et le résultat.

Analyse statistique par le test du chi-carré (Logiciel de statistique SAS® 8.2) pour déterminer si une relation significative existe entre une donnée clinique et le résultat (indépendamment du groupe initial et du nombre de procédures GMA).

donnée clinique	présente		résultat si présente		analyse statistique
	oui	non	succès	échec	
ulcère épithélial cornéen > 1/4	28 (34,6%)	53 (65,4%)	21 (75%)	7 (25%)	Chi-carré = 0,0568 p=0,8117
insuffisance limbique (partielle ou totale)	43 (53,1 %)	38 (46,9 %)	34 (79%)	9 (21%)	Chi-carré = 0,3259 p= 0,5681
défect stromal cornéen	45 (55,6 %)	36 (44,4 %)	30 (66,7%)	15 (33,3%)	Chi-carré = 5,5008 p=0,0190 Odds ratio = 0,250 (0,075 - 0,839)
hypoesthésie /anesthésie cornéenne	49 (60,5 %)	32 (39,5 %)	37 (75,5%)	12 (24,5%)	Chi-carré = 0,7860 p=0,0737
sécheresse lacrymale	53 (65,4 %)	28 (34,6 %)	40 (75,5%)	13 (24,5%)	Chi-carré = 0,0980 p=0,7542
troubles palpébraux	23 (28,4 %)	58 (71,6 %)	17 (73,9%)	6 (26,1%)	Chi-carré = 0,1238 p=0,7250
néovaisseaux cornéens	36 (44,4 %)	45 (55,6 %)	28 (77,8%)	8 (22,2%)	Chi-carré = 0,0550 p=0,8146

IV.3.2 Pathologies

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau 16.

L'effectif pour chaque pathologie étant faible, nous n'avons pas pratiqué d'analyses statistiques sur ces résultats.

Pour information, nous avons calculé le pourcentage de succès par pathologie. Celui-ci n'a aucune valeur significative. Nous pouvons simplement observé que les résultats sont les suivants :

- moins de 50% de succès :
 - o polyarthrite rhumatoïde *
 - o maladie de Basedow * ;
 - o maladie de Wegener *;
 - o tumeurs cornéo-limbiques *.

- entre 51% et 75% de succès :
 - o herpès ;
 - o syndromes cutanéomuqueux, syndrome de Goujerot Sjögren, sclérodémie *;
 - o kératites allergiques * ;
 - o post-abcès * ;
 - o ptérygions.

- au-dessus de 76% de succès :
 - o brûlures oculaires ;
 - o dystrophies bulleuses* ;
 - o maladies générales (ensemble) ;
 - o rosacées oculaires * ;
 - o autres (aniridie, dystrophie congénitale) * ;
 - o paralysies du trijumeau (V) * ;
 - o post-greffe de cornée *.

Un * a été mis à côté des pathologies pour lesquelles l'effectif était inférieur à 10.

Tableau 16 : résultats par pathologies

pathologie		effectif	succès	échec
brûlures oculaires		10	8 (80%)	2
dystrophies bulleuses		2	2 (« 100% »)	0
herpès		14	10 (71,4%)	4
m a l a d i e s g é n é r a l e s	total	24	19 (79,1%)	5
	rosacées oculaires	7	6 («85,7% »)	1
	polyarthrites rhumatoïdes	3	1 (« 33,3% »)	2
	Sy cutanéomuqueux, Sy Goujerot Sjögren, slérodermie	4	3 (« 75% »)	1
	maladie de Basedow	1	1 (« 100% »)	0
	maladie de Wegener	1	1 (« 100% »)	0
	kératites allergiques	3	2 (« 66,7% »)	1
	autres (aniridie, dystrophie congénitale)	5	5 (« 100% »)	0
paralysies du trijumeau (V)		4	4 (« 100% »)	0
post-abcès		8	5 (« 62,5% »)	3
post-greffe de cornée		2	2 (« 100% »)	0
ptérygions		15	11 (73,3%)	4
tumeurs cornéo-limbiques		2	1 (« 50% »)	1
TOTAL		81	62 (76,5%)	19

Les pourcentages ne sont mis qu'à titre indicatif ; le calcul a été effectué sur des effectifs trop faibles pour être significatif et avoir une quelconque valeur (mis entre guillemet quand l'effectif était inférieur à 10 cas).

IV.3.3 Nombre de GMA

Les données sont résumées dans le **tableau 17**.

Au total, 66,7 % des cas ont bénéficié d'une GMA, 28,4 % ont eu 2 GMA et 4,9 % ont eu 3 GMA ou plus. Dans ces résultats, nous ne prenons en compte que les procédures GMA complémentaires, nous n'avons pas analysé les données en fonction de la réalisation de chirurgies complémentaires (à but fonctionnel et/ou anatomique). Le nombre moyen de GMA par œil est de 1,4.

Dans la population 1 du cadre I, le nombre moyen de GMA par œil est de 1,43. Concernant les groupes A, B et C, il est intéressant de constater que le nombre moyen de GMA augmente au fur et à mesure que le tableau clinique s'alourdit : ulcère épithélial simple (1,31), avec défaut stromal (1,38) et avec insuffisance limbique (1,59). Il est donc de plus en plus difficile d'obtenir un bon résultat au fur et à mesure que le tableau clinique s'aggrave et il est nécessaire de répéter les procédures.

C'est dans le groupe des brûlures (groupe D, population 2, cadre I) que le nombre de GMA par œil est le plus important avec 1,9 GMA par œil.

Dans le cadre II, dans le groupe E (ptérygion), une seule GMA a permis une bonne épithélialisation dans tous les cas (combinée systématiquement à une greffe conjonctivo-limbique autologue) ; les résultats du groupe F ne sont pas significatifs (2 cas).

Le taux de succès (effectif total) après une 1^{ère} GMA est de 53,1%, après 2 GMA il est de 72,8%, après 3 GMA ou plus il est de 76,5%. On constate que le succès obtenu après 2 GMA est sensiblement le même que celui obtenu après 3 GMA ou plus. Il semble donc que pratiquer plus de 2 GMA n'amène pas beaucoup d'amélioration ; une réserve doit cependant être mise : nous n'avons pas tenu compte du délai entre chaque GMA. Ces résultats sont sensiblement les mêmes dans la population 1 du cadre 1 (ulcères cornéens persistants).

Il apparaît que le délai entre la 1^{ère} et la 2^{ème} GMA a peu d'importance : souvent nous sommes amenés à pratiquer la 1^{ère} et la 2^{ème} GMA à moins d'un mois d'intervalle car la première n'a pas

fonctionné et le succès est alors obtenu après la 2^{ème} GMA ; la réalisation de cette 2^{ème} GMA permet réellement d'améliorer les troubles oculaires. En revanche si le délai entre la 2^{ème} et la 3^{ème} GMA est court (inférieur à 1 mois), le bénéfice d'une 3^{ème} GMA est maigre ; si ce délai est long (plusieurs mois), il est alors intéressant de refaire une GMA.

Tableau 17 : relation entre le nombre de procédures GMA et le résultat

			1 procédure GMA			2 procédures GMA			3 ou plus procédures GMA			nbr procédure /oeil
			nbr	succès	échec	nbr	succès	échec	nbr	succès	échec	
groupe A (I.1)			12	12	0	3	2	1	1	0	1	1,31
groupe B (I.1)			13	8	5	8	5	3	/	/	/	1,38
groupe C (I.1)			10	8	2	6	5	1	1	1	0	1,59
C A D R E I	p o p u l a t i o n 1	effectif	35	28	7	17	12	5	2	1	1	1,43
		succès cumulé	/	28/54 (51,8%)	/	/	40/54 (74,1%)	/	/	41/54 (75,9%)	/	/
groupe D (I.2)			3	3	0	5	3	2	2	2	0	1,9
groupe E (II)			15	11	4	/	/	/	/	/	/	1
groupe F (II)			1	1	0	1	1	0	/	/	/	1,5
total			54	43	11	23	16	7	4	3	1	1,4
succès cumulé total			/	43/81 (53,1%)	/	/	59/81 (72,8%)	/	/	62/81 (76,5%)	/	/

(GMA : greffe de membrane amniotique ; nbr : nombre)

IV.3.4 Synthèse des résultats

L'ensemble des résultats (succès/échec) est résumé dans le **tableau 18** et l'organisation des groupes dans la **figure 19**.

Au total, la membrane amniotique a été un succès dans 62 cas sur 81 (76,5 %) après une ou plusieurs greffes de membrane amniotique.

Dans le cadre I, le succès est de 76,6% ; dans la population 1 (ulcères cornéens chroniques persistant après au moins 3 semaines de traitement médical et/ou chirurgical), le succès est de 75,9% ; dans la population 2 (brûlures oculaires sévères), il est de 80%.

Dans la population 1, le succès varie de 61,9 % (groupe B : ulcère avec défaut stromal et sans insuffisance limbique) à 87,5% (groupe A : ulcère sans défaut stromal et sans insuffisance limbique) ; contrairement à ce que l'on aurait pu prévoir, le groupe C (ulcère avec ou sans défaut stromal et avec insuffisance limbique) obtient de meilleurs résultats que le groupe B. Comme nous l'écrivions plus haut, le taux de succès des ulcères avec défaut stromal est sensiblement le même qu'il soit associé ou non à une insuffisance limbique : cette constatation s'accorde avec nos résultats statistiques qui montrent qu'il existe une relation significative entre l'échec des GMA et la présence d'un défaut stromal.

Pour ces deux populations, les résultats sont bons et montrent l'intérêt de la GMA dans la prise en charge de ces pathologies où peu de traitements étaient disponibles (cf. Discussion).

Dans le cadre II, le succès est de 76,5% ; dans le groupe E (ptérygions) on obtient 73,3% de succès et le groupe F (dystrophie endothéliale), on n'a pas observé d'échec (seulement 2 cas).

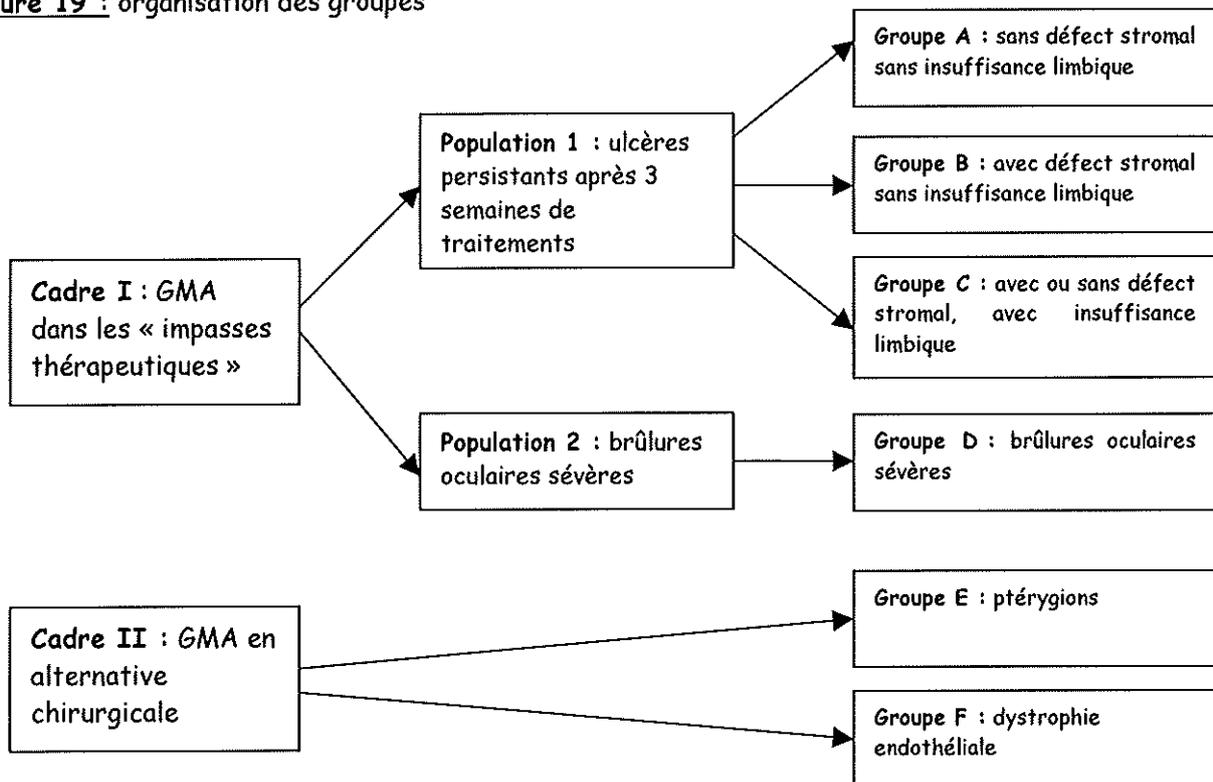
La GMA est donc une alternative intéressante dont la place doit être définie dans l'arsenal thérapeutique des pathologies étudiées (cf. Discussion).

Tableau 17 : résultats

Cadre (effectif)	succès	échec	Population (effectif)	succès	échec	Groupe (effectif)	succès	échec	recul (mois)
I (64)	49 (76,6%)	15 (23,4%)	1 (54)	41 (75,9%)	13 (24,1%)	A (16)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	15,6
						B (21)	13 (61,9%)	8 (38,1%)	12,3
						C (17)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	10,8
			2 (10)	8 (80%)	2 (20%)	D (10)	8 (80%)	2 (20%)	15,9
II (17)	13 (76,5%)	4 (23,5%)	/	/	/	E (15)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	12,7
						F (2)	2	0	3
TOTAL (81)							62 (76,5%)	19 (23,5%)	12,8

(MA = membrane amniotique)

Figure 19 : organisation des groupes



V. DISCUSSION

La surface oculaire est l'objet de nombreuses agressions dont la prise en charge fait appel à un vaste arsenal thérapeutique. Depuis quelques années, la greffe de membrane amniotique humaine cryopréservée s'est intégrée dans cet arsenal.

Ses propriétés sont intéressantes : stimulation de l'épithélialisation de la surface oculaire (membrane basale de substitution et facteurs de croissances); modulation de la cicatrisation stromale; effet anti-inflammatoire; effet anti-bactérien; effet anti-adhésif; effet anti-angiogénique.

Dans cette thèse, nous avons rapporté l'utilisation de la membrane amniotique dans le service d'ophtalmologie du C.H.U. de Nantes entre 2000 et 2003.

V.1 Cadre 1

V.1.1 Les ulcères chroniques

Cet ensemble comprend les ulcères cornéens chroniques persistants malgré un traitement médical et/ou chirurgical bien conduit pendant au moins 3 semaines. Dans notre série, le succès est de 75,9% à propos de 54 cas (population 1 du cadre 1) avec un recul moyen de 12,8 mois.

V.1.1.1 Ulcères trophiques chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique

C'est dans cette série (16 yeux) que nous avons obtenu le meilleur résultat (87,5 % de succès - recul moyen de 15,6 mois) avec le moins de procédures par œil = 1,31. Notre groupe était constitué de pathologies variées, toutes responsables d'un tableau clinique associant un ulcère épithélial cornéen sans défaut stromal et sans insuffisance limbique résistant aux traitements médicaux et/ou chirurgicaux bien conduits pendant au moins 3 semaines.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature qui reconnaît que ce tableau clinique est la meilleure utilisation de la membrane amniotique (tableau 18).

Tableau 18 : résultats de différentes équipes utilisant la GMA dans le traitement des ulcères chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique.

équipe	année	effectif	succès
Lee <i>et al.</i> [58]	1997	11	90,1%
Azuaro-blanco <i>et al.</i> [6]	1999	5	80%
Kruse <i>et al.</i> [53]	1999	11	82%
Ferreira De Souza <i>et al.</i> [26]	2001	30	90%
Muraine <i>et al.</i> [71]	2001	9	88,9%
Prabhasawat <i>et al.</i> [78]	2001	10	80%
C.H.U. Nantes	2004	16	87,5%

En cas de succès, la GMA permet une épithélialisation de la cornée en 2 à 3 semaines qu'elle soit résorbée (rôle de pansement protecteur et stimulation de l'épithélialisation par ses facteurs de croissance) ou intégrée (intégration de la membrane basale qui joue le rôle de membrane de substitution et stimulation de l'épithélialisation par les facteurs de croissance de la MA). Ces résultats montrent bien l'intérêt de la MA dans la prise en charge de ces ulcères traînants depuis plusieurs semaines malgré les différents traitements pratiqués ; la GMA vient donc se rajouter à l'arsenal thérapeutique. De plus, il a été constaté une amélioration de l'acuité visuelle (non analysée dans notre étude) [71] et le résultat esthétique est très bon.

La GMA peut être répétée si besoin pour obtenir un résultat fonctionnel et/ou anatomique satisfaisant (cf. infra - chapitre V.3). La technique chirurgicale est la greffe vraie adaptée à la taille de l'ulcère, suturée face épithéliale vers le haut par un surjet de monofilament 10.0, qui

peut être recouverte par une GMA patch de protection (rapidement résorbée mais protège la greffe vraie et apporte des facteurs de croissance en plus pour promouvoir l'épithélialisation).

Nous n'avons pas retrouvé d'influence de la taille de l'ulcère ($p = 0,08117$) ni de la sensibilité cornéenne ($p = 0,0737$) dans nos résultats. Ce résultat concernant la sensibilité cornéenne est contraire à ce qui est habituellement décrit dans la littérature où les troubles de la sensibilité apparaissent comme un facteur d'échec de la MA.

La place de la GMA dans la prise en charge des ulcères épithéliaux sans défaut stromal et sans insuffisance limbique est résumée dans la planche 11 (page 120).

V.1.1.2 Ulcères trophiques chroniques avec défaut stromal sans insuffisance limbique

C'est dans ce groupe (21 yeux) que le taux de succès est le plus faible = 61,9% (recul 12,3 mois) avec un nombre moyen de procédures par œil (= 1,38) dans la norme de notre étude (= 1,40). Tous les yeux de ce groupe présentaient un défaut stromal de profondeur variable (dont 2 avec un ulcère préperforant) sans insuffisance limbique associée.

Dans notre étude, le défaut stromal est apparu comme un élément clinique influençant de manière significative le résultat de ou des GMA (analyse statistique - $p = 0,0190$) ; la présence d'un défaut stromal constitue un facteur d'échec de la GMA. Il est indispensable de l'évaluer précisément, d'adapter la technique chirurgicale si GMA (greffe multicouches - Azuaro-blanco *et al.* [6] n'ont obtenu aucun succès en pratiquant des GMA en mode patch) et discuter une autre alternative chirurgicale (kératoplastie lamellaire architectonique).

Les résultats de la littérature concernant la prise en charge de ce tableau clinique sont assez différents suivant les études (tableau 19). Cette différence est due à la disparité des tableaux cliniques préopératoires : le défaut stromal peut varier du déficit antérieure à la perforation. Il semble que plus le défaut augmente, plus le résultat est mauvais ; en cas de défaut profond ou de perforation, la MA permet surtout de temporiser une kératoplastie. Dans notre pratique, la kératoplastie lamellaire architectonique est privilégiée en cas de perforation.

En cas de succès, les différents auteurs constatent une amélioration de l'épaisseur cornéenne (même après la dissolution de la MA) et une diminution de l'inflammation locale. Ils soulignent que la membrane superficielle servirait de support à une épithélialisation rapide de la surface oculaire (par le biais de sa membrane basale et des facteurs de croissance) et protégerait ainsi le stroma sous-jacent des agressions (médiateurs et cellules de l'inflammation notamment), les membranes « empilées » en multicouches dans le creux de l'ulcère restitueraient une certaine épaisseur cornéenne et dirigeraient une cicatrisation stromale de qualité (effet anti-fibrose de la MA) ; l'ensemble de ces éléments permettant d'éviter une aggravation de l'ulcère.

Duchesne *et al.* [22] ont également proposé l'association colle biologique - GMA : ils ont obtenus 3 succès sur 3 dans le traitement d'ulcère perforé inférieur à 2 mm ; cette alternative technique donne des meilleurs résultats que la colle biologique seule (MA diminue l'hydratation de la colle et diminue le frottement des paupières).

Tableau 19 : résultats de différentes équipes utilisant la GMA dans le traitement des ulcères chroniques avec défaut stromal et sans insuffisance limbique.

équipe	année	effectif	succès
Kruse <i>et al.</i> [53]	1999	11	81,8%
Azuarro-blanco <i>et al.</i> [6]	2001	4	0%
Hanada <i>et al.</i> [34]	2001	9	60%
Prabhasawat <i>et al.</i> [78]	2001	18	77,8%
Solomon <i>et al.</i> [92]	2001	33	82,3%
C.H.U. Nantes	2004	21	61,9%

La place de la GMA dans la prise en charge des ulcères chroniques sans défaut stromal et sans insuffisance limbique est résumée dans la planche 12 (page 121).

V.1.1.3 Ulcères trophiques chroniques avec ou sans défaut stromal mais avec insuffisance limbique

Le taux de succès dans ce groupe (17 yeux) est de 82,4 % (recul 10,8 mois) avec un taux moyen de greffe par œil de 1,59 (supérieur à notre moyenne = 1,4). L'analyse statistique n'a pas retrouvé d'influence de l'insuffisance limbique sur le résultat de la GMA ($p=0,5681$) et conforte nos constatations cliniques. Cependant, en cas d'insuffisance limbique partielle on retrouve 12 succès sur 13 et en cas d'insuffisance limbique totale on retrouve 2 succès sur 4. Ces faibles effectifs ne permettent pas de conclure mais montre bien que le résultat de la GMA est moins bon si l'insuffisance limbique est totale.

Les résultats semblent meilleurs si l'insuffisance limbique est partielle et l'utilisation de la GMA peut être intéressante dans cette indication: Anderson *et al.* [3] rapportent 17 cas d'insuffisance limbique partielle traités par GMA, ils ont obtenus une cicatrisation épithéliale avec diminution de l'inflammation et de la néovascularisation dans tous les cas (suivi moyen de 25,8 mois). Tseng *et al.* [107] expliquent que la greffe de MA seule est une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement des troubles de la surface oculaire secondaires à une insuffisance limbique partielle et que la GMA doit être associée à une greffe de limbe en cas d'insuffisance limbique totale.

En cas d'insuffisance limbique totale, les résultats de la GMA utilisée seule sont moins intéressants. Tseng *et al.* [107] proposent d'utiliser la greffe de MA avant une allogreffe de limbe dans les insuffisances limbiques totales de manière à diminuer l'inflammation périlimbique du site receveur et donc d'améliorer le succès de l'allogreffe. Les propriétés de la membrane amniotique protégeraient les cellules épithéliales souches restantes et permettraient leur amplification [11], même pour un déficit dépassant les 300° de la circonférence limbique [3]. Dans cette indication, la GMA est un traitement intéressant pour attendre la réalisation d'une greffe de limbe et préparer l'œil à cette intervention (autogreffe si atteinte unilatérale et allogreffe si atteinte bilatérale).

La place de la GMA dans la prise en charge des ulcères avec insuffisance limbique est résumée dans la planche 13 (page 122).

V.1.1.4 Remarques à propos de certaines pathologies

Pour certaines pathologies sévères de la surface oculaire (polyarthrite rhumatoïde, syndrome cutanéomuqueux,...), la GMA est apparue comme un traitement intéressant, prenant une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de ces pathologies. La GMA ne traite pas tous les problèmes, mais elle peut calmer l'inflammation oculaire et améliorer l'épithélialisation, temporiser certains traitements chirurgicaux (souvent voués à l'échec en raison des phénomènes inflammatoires intenses), soulager fonctionnellement et psychologiquement les patients.

* Membrane amniotique et herpès (tableau 20)

La ou les GMA ont été un succès dans 71,4 % (10 succès sur 14) des cas d'herpès ; ces résultats sont relativement bons quand on considère les difficultés que l'on a à traiter ces ulcères chroniques et destructeurs. LA GMA permet : une épithélialisation cornéenne rapide, une amélioration de la transparence stromale voire une amélioration de l'acuité visuelle. Les données cliniques ont été confirmées par une étude animale qui a montré l'efficacité de la MA à promouvoir l'épithélialisation cornéenne et diminuer l'inflammation oculaire dans les kératites herpétiques chez la souris [36]. Dans notre expérience, l'hypo ou l'anesthésie cornéenne associée à l'herpès n'a pas été un facteur d'échec de la MA.

Tableau 20 : résultats de différentes équipes utilisant la GMA dans le traitement des ulcères chroniques herpétiques ou zostériens.

équipe	année	effectif	succès
Kruse <i>et al.</i> [53]	1999	6	100%
Chen <i>et al.</i> [14]	2000	5	80%
Muraine <i>et al.</i> [71]	2001	4	75%
C.H.U. Nantes	2004	14	71,4%

* Membrane amniotique et séquelles de kératites infectieuses (tableau 21)

La ou les GMA ont été un succès dans « 62,5 % » des cas (5 succès sur 8). Paradoxalement, alors que nous avons utilisé la GMA à distance de la phase aiguë pour le traitement des troubles de la surface secondaires (infection bien contrôlée), nos résultats sont moins bons que ceux retrouvés dans la littérature où la MA est utilisée beaucoup plus précocement. Les auteurs, utilisant la MA à la phase aiguë (après une semaine de traitements fortifiés et bon contrôle de l'infection), ont obtenu des résultats intéressants : accélération de l'épithélialisation, diminution de l'opacité stromale secondaire, diminution des phénomènes inflammatoires. Les auteurs précisent bien que la MA n'est pas là pour traiter l'infection (qui repose sur le traitement anti-infectieux) mais est utile pour limiter les complications [15,45].

Tableau 21 : résultats de différentes équipes utilisant la GMA dans la prise en charge des kératites infectieuses.

équipe	année	effectif	succès
Lee <i>et al.</i> [58]	1997	3	100%
Kim <i>et al.</i> [45]	2001	21	100%
Solomon <i>et al.</i> [92]	2001	6	100%
Chen <i>et al.</i> [15]	2002	6	83,3%
C.H.U. Nantes	2004	8	62,5%

* Membrane amniotique et polyarthrite rhumatoïde (tableau 22)

La ou les GMA ont été un succès dans « 33,3 % » des cas (1 succès sur 3) ; nos résultats sont donc proches de ceux retrouvés dans la littérature. Malgré ses résultats peu satisfaisants, la GMA doit être intégrée dans la prise en charge de cette pathologie car peu de traitements sont disponibles et leur efficacité est modeste (phénomènes immuno-inflammatoires difficiles à contrôler).

Tableau 22 : résultats de différentes équipes utilisant la GMA dans le traitement des ulcères chroniques secondaires à une polyarthrite rhumatoïde.

équipe	année	effectif	succès
Gabler <i>et al.</i> [30]	2001	11	27,3%
Hanada <i>et al.</i> [34]	2001	2	0%
Solomon <i>et al.</i> [92]	2002	6	50%
C.H.U. Nantes	2004	3	33,3%

* **Membrane amniotique et maladies cutanéomuqueuses**

Nous avons observé un succès (pemphigoïde oculaire) et un échec (syndrome de Stevens-Johnson). Nos deux cas ne permettent pas de conclure mais ils montrent bien les réelles difficultés que l'on a à prendre en charge ces pathologies. Les propriétés de la MA sont intéressantes dans ce type de pathologie (stimulation de l'épithélialisation, anti-inflammatoire, anti-adhésive), ce qui fait que la MA doit faire partie des traitements possibles.

Plusieurs études [7,38,91], rapportent l'utilisation de la MA dans le traitement des troubles conjonctivaux secondaires aux syndromes cutanéomuqueux. La MA permet de reconstruire les culs-de-sac conjonctivaux, de restaurer un épithélium conjonctival et cornéen de qualité, de diminuer l'inflammation locale. Cependant, la récurrence des processus pathologiques auto-immuns rend difficile la prise en charge [109] et il est alors nécessaire de répéter les GMA (récurrence des lésions). Concernant, le traitement général par immunosuppresseur, il doit être adapté et géré par un médecin compétent (médecin interniste, dermatologue,...).

La MA a également montré des résultats intéressants dans le traitement des troubles de la surface oculaire à la phase aiguë du syndrome de Lyell [41] avec notamment une bonne cicatrisation de la surface oculaire.

Honavar *et al.* ont proposé la prise en charge oculaire suivante [38] :

1. traitement du syndrome sec ;
2. reconstruction de la surface oculaire ;
3. traitement des troubles palpébraux ;
4. traitement de l'insuffisance limbique ;
5. kératoplastie transfixiante.

Dans ce modèle de prise en charge, la MA apparaît intéressante car elle intervient à différents niveaux.

V.1.2 Brûlures oculaires

Dans nos 10 cas de brûlures oculaires sévères, le succès est de 80 % (dont 4 succès sur 4 dans les greffes tardives et 4 sur 6 dans les greffes précoces) avec un recul moyen de 15,9 mois. La GMA, avec ses différentes propriétés, nous est apparue comme un traitement particulièrement intéressant dans la prise en charge des brûlures aussi bien à la phase précoce qu'à la phase tardive.

Nos résultats, comparables à ceux retrouver dans la littérature (tableau 22), montrent que l'utilisation de la GMA (dans le mois suivant l'accident et particulièrement dans les 2 premières semaines) a amélioré le pronostic des brûlures oculaires sévères.

Tableau 22 : résultats de différentes équipes utilisant la GMA dans des brûlures oculaires.

équipe	année	effectif	succès
Shimazaki <i>et al.</i> [71]	1997	7	100%
Muraine <i>et al.</i> [71]	2001	8	62,5%
Zito <i>et al.</i> [114]	2001	5	100%
Kobayashi <i>et al.</i> [49]	2003	5	100%
C.H.U. Nantes	2004	10	80%

Ces résultats font discuter la classification pronostic de Roper-Hall [84], car toutes les brûlures de notre étude étaient de grade IV (mauvais pronostic) et nous avons obtenu 80% de succès. Cette classification a été faite en 1965, et depuis l'éventail thérapeutique s'est élargi permettant une meilleure prise en charge des brûlures oculaires ; le pronostic oculaire n'est donc plus le même. Cette classification ne prend pas en compte l'atteinte conjonctivale (pronostic différent si une atteinte conjonctivale est présente ou non) et reste grossière sur l'atteinte limbique (stade IV = ischémie limbique supérieur à 180°, il n'est pas précisé si l'ischémie est transitoire ou définitive et si les lésions limbiques sont partielles ou totales). La classification plus récente de Dua *et al.* [21] semble mieux adaptée car elle tient compte plus précisément de l'atteinte limbique (nombre de fuseau horaire atteint, indépendamment de l'ischémie) et des lésions conjonctivales. Selon la classification de Dua *et al.*, les brûlures oculaires de notre analyse auraient été classées de grade IV à VI avec un pronostic de bon à très mauvais ; cette classification plus précise est à évaluer.

Ils nous semblent cependant que ces classifications doivent plus être utilisées pour adapter la prise en charge thérapeutique que pour définir le pronostic.

Plusieurs notions peuvent être tirées de notre expérience :

- il est souvent nécessaire de répéter les procédures de GMA avant d'obtenir un bon résultat. C'est dans ce groupe que le nombre moyen de procédures GMA par œil est le plus élevé (1,9), cela montre les difficultés que l'on a à traiter cette pathologie et les troubles qui lui sont liés. La MA est souvent détériorée par les phénomènes inflammatoires (enzymes protéolytiques notamment) ce qui explique la répétition des procédures.
- dans notre étude, nous avons considéré la conjonctivalisation de la cornée comme un succès (contrairement à des études où elle est considérée comme un échec - [71]). Notre expérience nous a montré que la conjonctivalisation précoce de la membrane amniotique permettait une protection de l'architecture de la cornée sous jacente (la néovascularisation se faisant à la surface de la MA) ; la MA, en créant une barrière mécanique, permet d'éviter la mise à nu des couches sous épithéliales (protection du stroma) et donc leur agression. Stoiber *et al.*, en étudiant les boutons cornéens obtenus après greffe de cornée sur des yeux ayant eu une GMA pour brûlure, ont mis en évidence la présence de la membrane basale de la MA qui s'était intégrée au sein de l'architecture cornéenne [96]. Le plan de clivage que nous retrouvons en per-opératoire doit correspondre à l'interface entre la membrane basale et la cornée ; la dissection de ce plan est beaucoup plus facile que l'exérèse d'un pannus

fibrovasculaire spontanément enchâssé dans la cornée. De cette façon, on peut donc attendre une période plus propice (souvent plusieurs mois ou années) avant de réaliser une chirurgie complémentaire (cf. œil n°62).

Concernant la reconstruction de la surface conjonctivale, la MA semble efficace et nos résultats retrouvent les notions décrites dans la littérature [91] : elle permet un apport suffisant en matériel en cas de délabrement important, favorise une épithélialisation conjonctivale rapide et de qualité, diminue l'inflammation locale, prévient les problèmes d'adhésions tissulaires, diminue la fibrose cicatricielle.

En pratique, la GMA est utile à la phase précoce [49,95] et à la phase tardive [33,107] des brûlures sévères (planche 14 - page 123) :

- la phase précoce (inférieure à 1 mois) : la GMA est une solution thérapeutique intéressante et permet d'intervenir là où peu de traitements étaient disponibles (traitements médicaux peu efficaces, échec des différentes chirurgies car mécanismes protéolytiques et inflammatoires). Elle diminue l'activité des enzymes protéolytiques lors de la première semaine, diminue l'inflammation oculaire, diminue les douleurs, favorise l'épithélialisation de la surface oculaire, comble les pertes de substances (conjonctive notamment, particulièrement intéressant dans les brûlures bilatérales - [90]), prévient les adhérences tissulaires, protège les structures oculaires profondes et tempore une chirurgie complémentaire. L'épithélialisation rapide la cornée permet de protéger le stroma sous jacent et de maintenir son intégrité. Ses propriétés anti-apoptiques permettraient de préserver les éventuelles cellules limbiques épithéliales non détruites [11,107]. Il est donc intéressant de pratiquer précocement une MA (dans un premier temps) et de différer une greffe de limbe en fonction du résultat obtenu (dans un deuxième temps). Si l'insuffisance limbique est partielle, la GMA seule pourra peut être suffire ; si l'insuffisance limbique est totale, la GMA permettra de protéger d'éventuelles cellules limbiques restantes et de réaliser si besoin une greffe de limbe à distance de l'accident.
- phase tardive : la GMA est utilisée dans cette période lorsqu'il existe des troubles de la surface oculaire ; elle constitue un traitement efficace permettant à la fois une épithélialisation de qualité et une diminution de l'inflammation oculaire. La GMA est

également très utile lorsqu'une chirurgie complémentaire doit être pratiquée type kératoplastie et/ou greffe de limbe. En cas de kératoplastie, la MA permet une épithélialisation rapide du greffon, diminue les réactions inflammatoires, protège le greffon cornéen. En cas de greffe de limbe (auto ou allo), la membrane amniotique permet de restaurer un environnement périlimbique propice à la greffe notamment en diminuant les phénomènes inflammatoires qui peuvent être présents même plusieurs années après l'accident initial [107]. S'il s'agit d'une insuffisance limbique partielle la membrane amniotique peut être utilisée seule ; l'association à une greffe de limbe devant avoir lieu en cas d'échec de la membrane amniotique ou d'une insuffisance limbique totale. *Gomes et al.* [33] ont traité 20 patients avec des troubles de la surface oculaire liés à une insuffisance limbique secondaire à une brûlure « ancienne » (moyenne 7,8 ans - de 2 mois à 27 ans) ; ils ont pratiqués soit une GMA seule (insuffisance limbique partielle) soit une GMA combinée à une allo ou autogreffe de limbe (insuffisance limbique totale) : avec un recul moyen de 19 mois, ils ont obtenus une reconstruction satisfaisante de la surface oculaire dans 75 % des cas, dont 100 % de succès dans les insuffisances limbique partielle et 68,75% dans les insuffisance limbiques totales (autogreffe 83,3 % et allogreffe 60%).

V.2 Cadre II

V.2.1 Ptérygions

Jusqu'à présent, la membrane amniotique a été utilisée en alternative à l'autogreffe conjonctivale pour reconstruire le versant conjonctival et prévenir les récurrences après exérèse du ptérygion. La greffe de MA, utilisée seule, est apparue comme une alternative chirurgicale intéressante avec de bons résultats et peu de complications. Dans deux études récentes, on retrouve un taux de récurrence global de 3,8% [61] et 5,6% [93] 14 mois après la chirurgie avec seulement 3 % pour les ptérygions primaires et 9,5 % pour les formes récidivantes [93]. Concernant la prévention des récurrences, ces résultats sont comparables à ceux donnés par l'autogreffe conjonctivale ou l'application de mitomycine C [61,93] ; ils sont supérieurs à l'excision simple. L'autogreffe conjonctivale garde donc sa place et la GMA doit être utilisée lorsque la conjonctive ne permet pas de réaliser d'autogreffe (cicatrices fibreuses, délabrement important, sutures avec tension,...).

La membrane amniotique, associée à une autogreffe de limbe ou de conjonctive, a également montré son intérêt dans la reconstruction conjonctivale des ptérygions récidivants dont les multiples opérations ont créé des cicatrices fibreuses (limitation des mobilités, symblépharon) ; le taux de récurrence est alors de 14,8 % à 13 mois [89] ; à noter que les résultats sont les mêmes que la GMA soit combinée à une autogreffe de limbe ou une autogreffe de conjonctive.

Dans notre série (15 yeux), nous rapportons pour la première fois l'utilisation de la membrane amniotique pour la reconstruction du versant cornéen après exérèse du ptérygion et combinée à une autogreffe conjonctivo-limbique. Nous avons appliqué cette technique à des cas bien particuliers : ptérygion primitifs ou récidivants dont l'acuité visuelle était conservée, l'astigmatisme modeste (inférieur à 3 dioptries) mais dont les caractéristiques historiques et cliniques justifiaient le recours à une kératoplastie lamellaire pour reconstruire la surface cornéo-conjonctivale. Notre technique a donc été utilisée en alternative à la kératoplastie lamellaire pour essayer de conserver l'acuité visuelle, limiter l'astigmatisme induit et éviter la formation d'une interface.

Notre technique combinait :

- la greffe autologue conjonctivo-limbique qui permet de restaurer un limbe sain d'où une barrière efficace entre la conjonctive et la cornée afin d'éviter les récurrences (il est de plus en plus admis que la physiopathologie du ptérygion fait intervenir une insuffisance limbique sectorielle) ; la conjonctive associée permet quant à elle de reconstruire le versant conjonctival du ptérygion en recouvrant la sclère mise à nu ; cette technique utilisée seule donne de bons résultats (globalement autour de 10 % de récurrence dans les ptérygions récidivants) ;
- la greffe de membrane amniotique qui permet de reconstruire un épithélium cornéen de qualité notamment en apportant une membrane basale de substitution ; la membrane basale cornéenne est souvent détériorée dans le ptérygion par plusieurs mécanismes : infiltration de la cornée directement par le ptérygion, détérioration secondaire à l'insuffisance limbique et lésions secondaires au traumatisme chirurgical. De plus, la régulation de la cicatrisation

stromale par la MA suppose une diminution de la fibrose secondaire et une diminution de l'opacité secondaire (effets observés après chirurgie réfractive).

Au terme du suivi, le taux de récurrence total était de 26,7 % (4 cas sur 15) avec un recul moyen de 12,7 mois (écart-type +/- 7,15). Ce taux de récurrence s'associe à des bons résultats visuels et réfractifs car on n'observe pas de différences significatives entre l'acuité visuelle et le cylindre en pré-opératoire et au terme du suivi : notre chirurgie a donc permis de conserver les bonnes capacités visuelles de ces patients et n'a pas augmenté l'astigmatisme. Notre taux de récurrence reste plus important que celui observé après kératoplastie lamellaire dans le traitement du ptérygion dont le taux de récurrence est compris entre 0 et 7,4% [86] mais notre technique conserve l'acuité visuelle et ne majore pas l'astigmatisme. La kératoplastie lamellaire, quand elle est pratiquée à proximité de l'axe visuel crée une baisse d'acuité visuelle, induit un astigmatisme et forme une interface entre le greffon et la cornée receveuse.

En ce qui concerne nos résultats par sous groupe, nous n'avons observé aucune récurrence dans les ptérygions primitif avoisinant l'axe optique sans baisse d'acuité visuelle et avec un astigmatisme inférieur à 3 dioptries (0 récurrence sur 4 avec un recul moyen de 18,3 mois). Même si le faible effectif ne permet pas de tirer des conclusions précises, il semble que ce sous groupe soit la meilleure indication de notre technique ; en effet, nous avons réussi à ne pas avoir de récurrence tout en conservant une bonne capacité fonctionnelle ; une kératoplastie lamellaire (seule alternative possible étant donné la localisation du ptérygion et l'impossibilité de laisser un défaut stromal dans l'axe optique) aurait obligatoirement créé un astigmatisme important avec altération de la fonction visuelle.

Pour les deux autres sous groupes (ptérygion récurrent et ptérygion primitif avec risque de défaut stromal important), Le taux de récurrence (non calculé) est élevé : 2 récurrences sur 6 (recul moyen 9,2 mois) et 2 récurrences sur 5 (recul moyen 8 mois) respectivement. Ce taux de récurrence est plus élevé que celui généralement observé dans l'utilisation de la greffe conjonctivo-limbique seule (dans les ptérygions primaires ou dans les ptérygions récurrents). Ces récurrences peuvent être liées aux caractères agressifs de nos ptérygions ou à notre technique à proprement dit (la MA favoriserait les récurrences ?). Il serait donc intéressant d'évaluer la greffe conjonctivo-limbique seule dans ces indications.

Au total, notre technique doit être rajoutée à l'arsenal thérapeutique déjà disponible dans le traitement des ptérygions. Elle apparaît intéressante comme alternative thérapeutique à la kératoplastie lamellaire ptérygions avoisinant l'axe optique sans atteinte de la fonction visuelle. Pour les ptérygions récidivants et pour les ptérygions primitifs avec risque de défaut stromal profond : elle doit rentrer dans la discussion thérapeutique. L'utilisation de Mitomycine C combinée à notre technique pourrait éventuellement diminuer les récurrences mais reste à prouver (un seul cas dans notre série)

V.2.2 Dystrophies endothéliales douloureuses

Notre série personnelle ne comprend que deux cas pour lesquels la greffe de membrane amniotique a été un succès. Ce faible effectif, lié aux habitudes du service (indication de recouvrement conjonctival avec coque sclérale secondaire), ne permet pas de tirer de conclusions ; cependant il est intéressant de rappeler la littérature à ce propos.

La GMA a été proposée en alternative au recouvrement conjonctival, dans des dystrophies endothéliales rebelles aux traitements classiques (agents mouillants, lentilles thérapeutiques, photokératectomie thérapeutique au laser *excimer*) et sur des yeux avec un mauvais potentiel visuel en raison de pathologies oculaires associées (rétiniennes, glaucome,...). Plusieurs études ont déjà montré l'efficacité de la GMA dans cette indication [24,70,71,76,114]. En 1997, Pires *et al.*, à propos de 50 yeux, ont obtenu une disparition des douleurs dans 90 % des cas et un épithélium cornéen de qualité dans 90 % des cas avec un recul de 33,8 semaines [76]. C'est la plus importante série réalisée jusqu'à présent. En 2003, Espana *et al.*, à propos de 18 yeux, ont obtenu une disparition des douleurs dans 88 % des cas et un épithélium cornéen de qualité dans 94,5 % des cas avec un recul de 25,1 mois [24]. Ces deux études, par leur effectif, sont les plus représentatives.

La GMA (en mode patch) est une bonne alternative chirurgicale au recouvrement conjonctival dans cette indication : les résultats fonctionnels (disparition des douleurs) et anatomiques (cicatrisation épithéliale) sont bons, l'aspect « esthétique » de l'œil est satisfaisant, sa réalisation est facile et sans complications. En cas d'échec, la GMA peut être répétée afin d'obtenir un résultat satisfaisant (jusqu'à 3 GMA dans la littérature). En ce qui concerne la

technique chirurgicale, Muraine *et al.* [71] ont remarqué que les résultats étaient supérieurs lorsque le patch de membrane amniotique était légèrement inférieur au diamètre cornéen (par rapport à un patch qui dépasse le limbe).

La prise en charge de cette pathologie pourrait se résumer de la façon suivante :

- *potentiel visuel bon* :
 - o traitements palliatifs : agents mouillants, lentilles pansements,...
 - o traitements curatifs : kératoplastie perforante.
- *potentiel visuel mauvais* :
 - o 1^{ère} intention : agents mouillants, lentilles pansements,...
 - o 2^{ème} intention (si échec du 1^{er}) : photokératectomie thérapeutique au laser *excimer*, kératectomie, recouvrement conjonctival ou *GMA*.

V.3 Remarques concernant le nombre de procédure

Dans notre expérience, nous avons pratiqué une seule *GMA* dans 66,7% des cas, deux dans 28,4% des cas et trois ou plus dans 4,9% des cas Denk *et al.* [20] ont rapporté leurs résultats concernant la fréquence de réopérations après une 1^{ère} *GMA* : dans 21% des cas une 2^{ème} *GMA* était nécessaire à 1 an. Notre taux est donc sensiblement le même (28,4% de 2^{ème} *GMA*) ; il semble donc fréquent de pratiquer une deuxième *GMA* afin d'obtenir un résultat satisfaisant.

Le taux de succès après une 1^{ère} *GMA* est de 53,1%, après 2 *GMA* il est de 72,8%, après 3 *GMA* ou plus il est de 76,5%. Le succès obtenu après 2 *GMA* est sensiblement le même que celui obtenu après 3 *GMA* ou plus. Il semble donc que pratiquer plus de 2 *GMA* « rapproché » (moins de 2 mois) n'amène pas beaucoup d'amélioration ; sauf si l'intervalle de temps entre la 2^{ème} et la 3^{ème} *GMA* est long (supérieur à 4-6 mois).

Bien entendu, la réalisation d'une nouvelle *GMA* justifie une réévaluation complète du tableau clinique et une réflexion sur la prise en charge possible.

Concernant le nombre de GMA à pratiquer, nous proposons la conduite suivante :

- si échec précoce (moins d'un mois) de la 1^{ère} GMA, refaire une nouvelle GMA (2^{ème}) ;
- si échec précoce de la 2^{ème} GMA (moins d'un mois), il semble que le bénéfice d'une 3^{ème} GMA soit peu important ; il est donc préférable de passer à une autre alternative thérapeutique tout en gardant à l'esprit que la GMA peut être combinée à une chirurgie complémentaire ;
- si échec tardif (plusieurs mois) après la GMA (quelque soit le nombre de procédures déjà pratiquées, seul le délai avec la dernière procédure est alors pris en compte), refaire une nouvelle GMA ; dans ce cas de figure il faut considérer que la dernière GMA a permis une stabilisation des troubles et que l'on « recommence à zéro » concernant la prise en charge.

V.4 Au final

La greffe de membrane amniotique humaine est une technique intéressante pour la prise en charge des pathologies cornéennes, conjonctivales et limbiques : 76,5 % de succès tous groupes confondus à propos de 81 yeux. Notre expérience retrouve globalement les notions décrites dans la littérature en ce qui concerne ses propriétés et ses indications.

La GMA est proposée dans des pathologies où le clinicien n'avait peu ou pas de traitements à disposition, et comme alternative thérapeutique dans d'autres maladies. La GMA est donc à intégrer dans l'arsenal thérapeutique disponible pour prendre en charge ces pathologies.

Cependant, ses qualités ne doivent pas faire oublier qu'il s'agit d'un tissu d'origine humaine et que malgré toutes les précautions sanitaires, il faut garder à l'esprit les risques potentiellement non détectés à ce jour (maladie de Creutzfeld Jacob).

PLANCHE 11

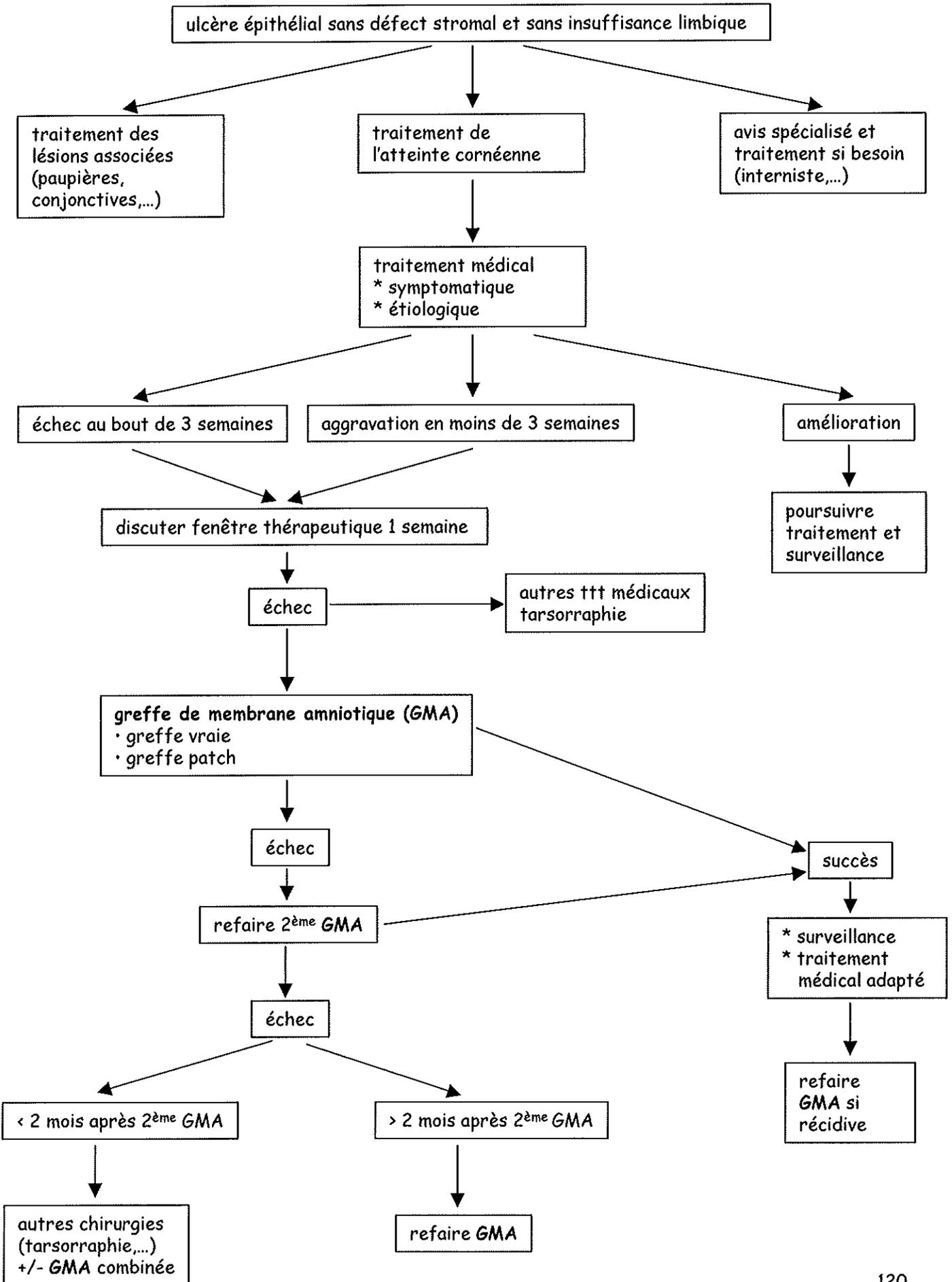


PLANCHE 12

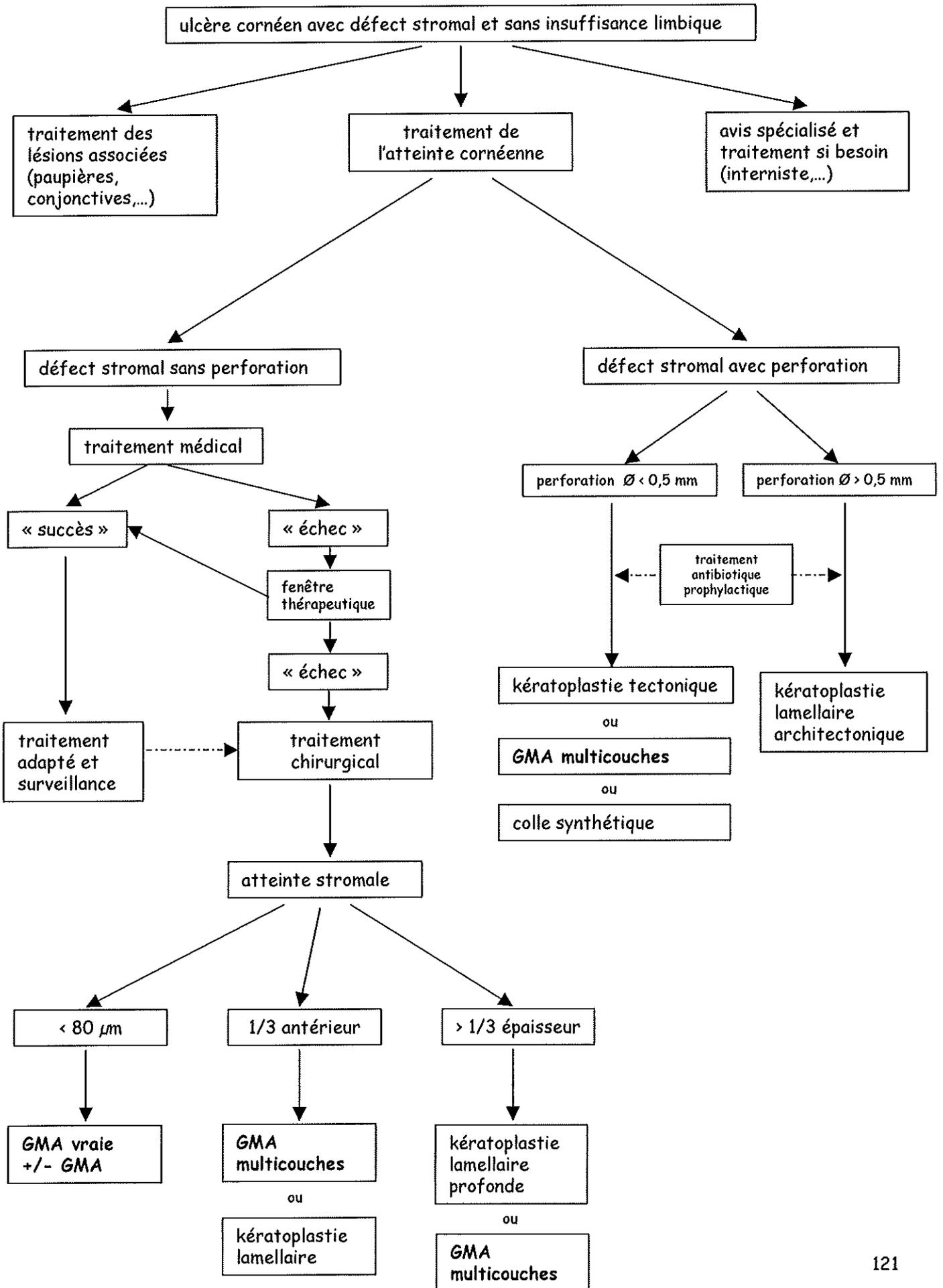


PLANCHE 13

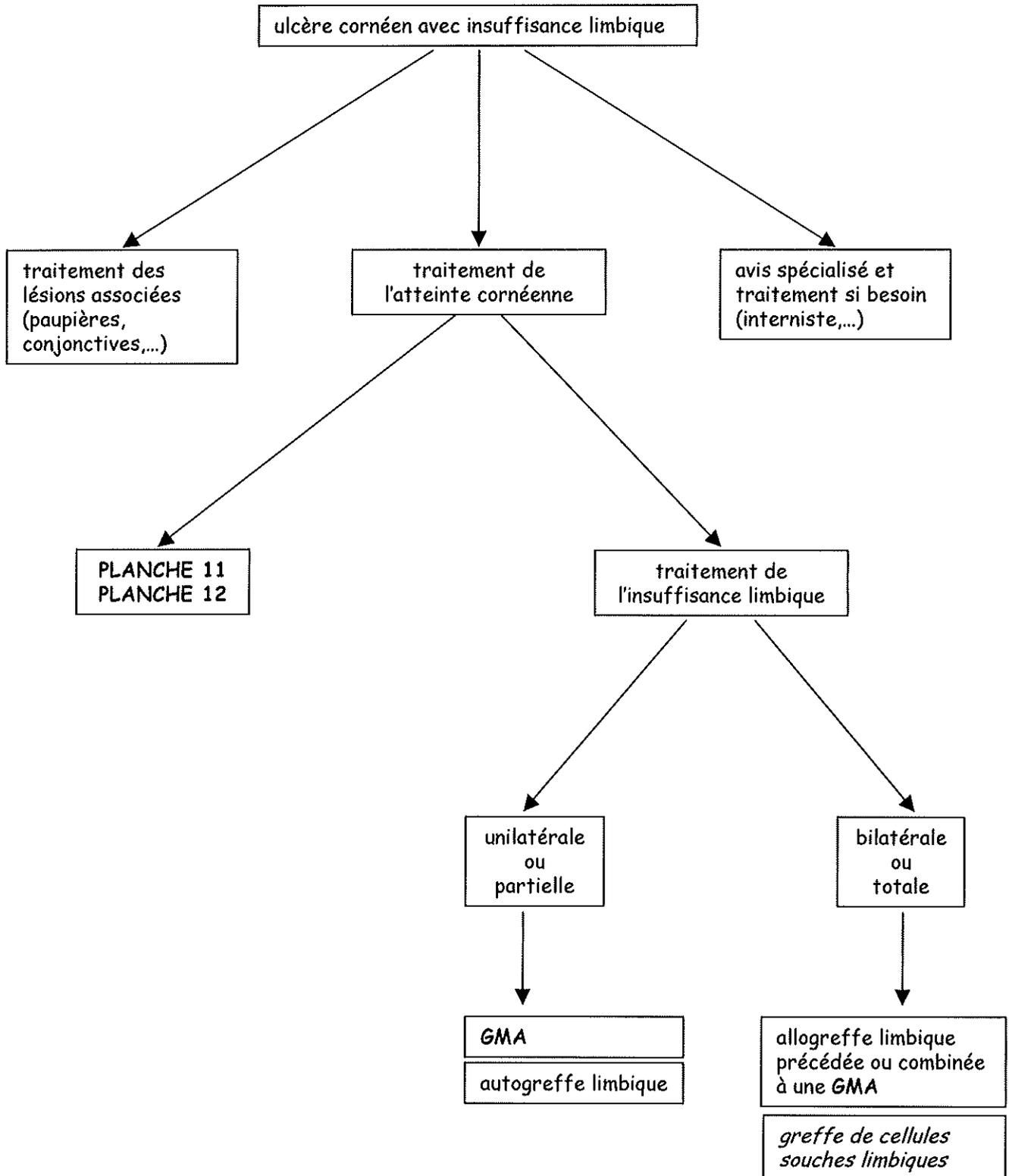
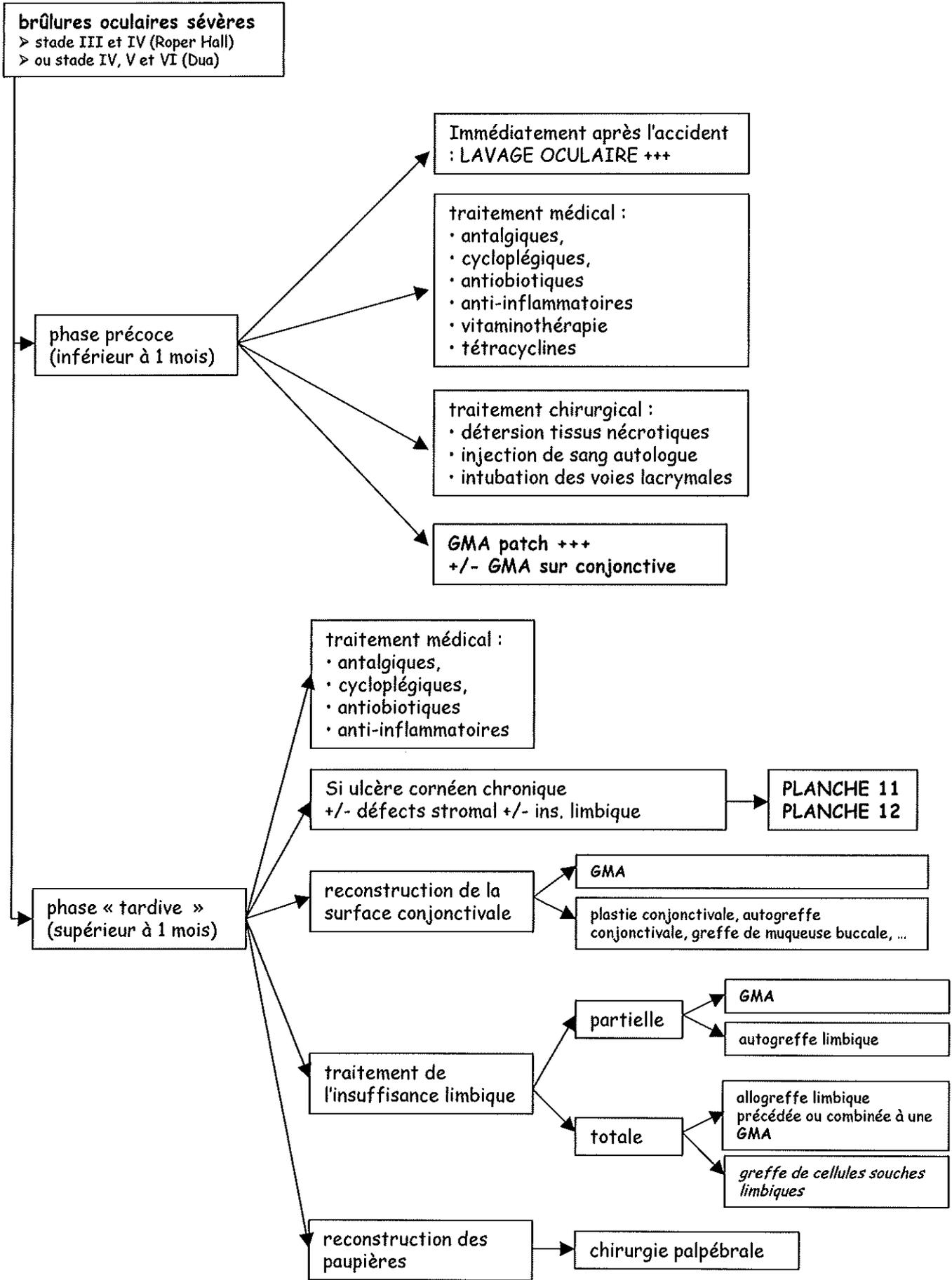


PLANCHE 14



VI. CONCLUSION

La greffe de membrane amniotique humaine cryopréservée est une technique en plein essor depuis sa remise à l'ordre du jour en 1995 par Kim et Tseng. Ses nombreuses propriétés en font actuellement un outil de choix dans le traitement des pathologies de la surface oculaire.

Notre étude, analysant l'utilisation de la membrane amniotique au C.H.U. de Nantes de 2000 à 2003, rapporte notre expérience concernant l'utilisation de la membrane amniotique.

Avec un taux de succès total de 76,5 % (à propos de 81 yeux), la membrane amniotique nous est apparue comme un traitement intéressant des pathologies sévères de la surface oculaire : ulcères cornéens chroniques avec ou sans défaut stromal et/ ou insuffisance limbique résistants au traitement conventionnel, brûlures oculaires sévères, dystrophies endothéliales douloureuses.

Nous avons également décrit une technique chirurgicale combinant la greffe de membrane amniotique et la greffe conjonctivo-limbique dans la prise en charge chirurgicale du ptérygion. Cette méthode s'est avérée particulièrement intéressante dans les ptérygions avoisinant l'axe optique avec une acuité visuelle conservée.

Cependant, le chirurgien pratiquant une greffe de membrane amniotique doit être conscient qu'il s'agit d'un tissu d'origine humaine avec tous les risques sanitaires qui lui sont liées.

Ce travail nous a permis de faire une synthèse de 3 ans et demi de pratique afin d'améliorer notre compréhension et notre utilisation de la membrane amniotique. Nous avons pu, en comparant nos résultats à ceux de la littérature, affiner nos modalités d'application de la membrane amniotique et aussi mieux placer la membrane amniotique parmi les traitements déjà disponibles.

Enfin, dans les années à venir, nous devrions voir la mise au point des greffes de cellules souches limbiques dans la prise en charge des pathologies de la surface oculaire.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. ADINOLFI M., AKLE C.A., McCOLL I., *et al.* Expression of HLA antigens, beta 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. *Nature* 1982 Jan, 295(5847), 325-7.
2. AKLE C.A., ADINOLFI M., WELSH K.I., *et al.* Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet* 1981 Nov, 2(8254), 1003-5.
3. ANDERSON D.F., ELLIES P., PIRES R.T., *et al.* Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 2001, 85(5), 567-75.
4. ANDERSON D.F., PRABHASAWAT P., ALFONSO E., *et al.* Amniotic membrane transplantation after the primary surgical management of band keratopathy. *Cornea* 2001 May, 20(4), 354-61.
5. ARORA M., JAROUDI K.A., HAMILTON C.J., *et al.* Controlled comparison of interceed and amniotic membrane graft in the prevention of postoperative adhesions in the rabbit uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994, 55(3), 179-182.
6. AZUARA-BLANCO A., PILLAI C.T., DUA H.S. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 1999 Apr, 83(4), 399-402.
7. BARABINO S., ROLANDO M., BENTIVOGLIO G., *et al.* Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2003 Mar, 110(3), 474-80.
8. BARTON K., BUDENZ D.L., KHAW P.T., *et al.* Glaucoma filtration surgery using amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol and visual science* 2001, 42(8), 1762-68.
9. BENNETT J.P., MATTHEWS R., FAULK W.P. Treatment of chronic ulceration of the legs with human amnion. *Lancet*, 1980, 1(8179), 1153-6.

10. BORDERIE V., MOLDOVAN M., TOUZEAU O., *et al.* Greffes de limbe et de membrane amniotique. *Encycl. Méd. Chir., Ophthalmologie*, 21200-A05, 2000, 6p.
11. BOUDREAU N., SYMPSON C.J., WERB Z., *et al.* Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science* 1995, 267(5199), 891-3.
12. BUDENZ D.L., BARTON K., TSENG S.C. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol* 2000, 130(5), 580-88.
13. CAMPBELL S., ALLEN T.D., MOSER B.B., *et al.* The translaminal fibrils of the human amnion basement membrane. *J Cell Sci* 1989 Oct, 94, 307-18.
14. CHEN H.J., PIRES R.T., TSENG S.C. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000 Aug, 84(8), 826-33.
15. CHEN J.H., MA D.H., TSAI R.J. Amniotic membrane transplantation for pseudomonal keratitis with impending perforation. *Chang Gung Med J* 2002 Mar, 25(3), 144-52.
16. CHIOU A.G., FLORAKIS G.J., KAZIM M. Management of conjunctival cicatrizing diseases and severe ocular surface dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1998, 43(1), 19-46.
17. CHOI Y.S., KIM J.Y., WEE W.R., *et al.* Effect of the application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea* 1998 Jul, 17(4), 389-95.
18. DAVIS J.W. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Med J* 1910, 15, 307.
19. DE ROTTH A. Plastic repair of conjunctival defect with fetal membrane. *Arch Ophthalmol* 1940, 23, 522-5.
20. DENK O.P., BIRK U., VON EICKEN J., *et al.* Frequency of reoperations after amniotic membrane transplantation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004 Jan, 221(1), 29-34.

21. DUA HS, KING AJ, JOSEPH A. A new classification of ocular burns. *Br J Ophthalmol* 2001, 85, 1379-83.
22. DUCHESNE B., TAHI H., GALAND A. Use of human fibrin glue and amniotic membrane transplant in corneal perforation. *Cornea* 2001 Mar, 20(2), 230-2.
23. ELLIES P., ANDERSON D., DIGHIERO P., *et al.* Human amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal surface diseases. *J Fr Ophtalmol* 2001, 24(5), 546-556.
24. ESPANA E.M., GRUETERICH M., SANDOVAL H., *et al.* Amniotic membrane transplantation for bullous keratopathy in eyes with poor visual potential. *J Cataract Refract Surg* 2003 Feb, 29(2), 279-84.
25. ESPANA E.M., PRABHASAWAT P., GRUETERICH M., *et al.* Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol* 2002 Jun, 86(6), 640-5.
26. FERREIRA DE SOUZA R., HOFMANN-RUMMELT C., KRUSE F.E., *et al.* Multilayer amniotic membrane transplantation for corneal ulcers not treatable by conventional therapy - a prospective study of the status of cornea and graft during follow-up. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001 Aug, 218(8), 528-34.
27. FRANCK O., DESCARGUES G., MENGUY E., *et al.* Preparation of amniotic membranes. *J Fr Ophthalmol* 2000 , 23(7), 729-734.
28. FUJISHIMA H., SHIMAZAKI J., SHINOZAKI N., *et al.* Trabeculectomy with the use of amniotic membrane for uncontrollable glaucoma. *Ophthalmol Surg Lasers* 1988, 29, 428-431.
29. FUKUDA K., CHIKAMA T.I., NAKAMURA M., *et al.* Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea and conjunctiva. *Cornea* 1999, 18(1), 73-9.

30. GABLER B., WINKLER VON MOHRENFELS C., LOHMANN CP. Should indications for amniotic membrane transplantation be altered in concurrent rheumatoid polyarthritis. *Ophthalmologie* 2001 Sep, 98(9), 864-72.
31. GATINEL D., HOANG-XUAN T. Limbal stem cell deficiency. *J Fr Ophthalmol* 2000 Sep, 23(7), 718-28.
32. GEORGE J.L. Physiologie des mouvements palpébraux. *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie*, 21020-A10, 1998, 6p.
33. GOMES J.A., DOS SANTOS M.S., CUNHA M.C., et al. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology* 2003 Mar, 110(3), 466-73.
34. HANADA K., SHIMAZAKI J., SHIMMURA S., et al. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *Am J Ophthalmol* 2001 Mar, 131(3), 324-31.
35. HAO Y., MA D.H., HWANG D.G., et al. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 2000, 19(3), 348-52.
36. HEILIGENHAUS A., BAUER D., MELLER D., et al. Improvement of HSV-1 necrotizing keratitis with amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Aug, 42(9), 1969-74.
37. HOANG-XUAN T. *Inflammation chronique de la conjonctive*. Bulletin des sociétés d'Ophtalmologie de France, 1998, 297 p.
38. HONAVAR S.G., BANSAL A.K., SANGWAN V.S., et al. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000, 107(5), 975-9.

39. HOULIHAN J.M., BIRO P.A., HARPER H.M., *et al.* The human amnion is a site of MHC class Ib expression : evidence for the expression of HLA-E and HLA-G. *J Immunol* 1995, 154(11), 5665-74.
40. HIRST L.W., SEBBAN A., CHANT D. Pterygium recurrence time. *Ophthalmology* 1994 Apr, 101(4), 755-8.
41. JOHN T., FOULKS G.N., JOHN M.E., *et al.* Amniotic membrane in the surgical management of acute toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2002, 109, 351-60.
42. KHODADOUST A.A., SILVERSTEIN A.M., KENYON K.R., *et al.* Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol* 1968, 65(3), 339-48.
43. KIM J.C., TSENG S.C. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995, 14(5), 473-84.
44. KIM J.C., TSENG S.C. The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. *Korean J Ophthalmol* 1995, 9(1), 32-46.
45. KIM J.S., KIM J.C., HAHN T.W., *et al.* Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea* 2001 Oct, 20(7), 720-6.
46. KIM J.S., KIM J.C., NA B.K., *et al.* Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res* 2000 Mar, 70(3), 329-37.
47. KIM J.S., PARK S.W., KIM J.H., *et al.* Temporary amniotic membrane graft promotes healing and inhibits protease activity in corneal wound induced by alkali burn in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, 39, S90.

48. KIM H.S., SAH W.J. KIM Y.J., *et al.* Amniotic membrane, tear film, corneal, and aqueous levels of ofloxacin in rabbit eyes after amniotic membrane transplantation. *Cornea* 2001 Aug, 20(6), 628-34.
49. KOBAYASHI A., SHIRAO Y., YOSHITA T., *et al.* Temporary amniotic membrane patching for acute chemical burns. *Eye* 2003 Mar, 17(2), 149-58.
50. KOIZUMI N.J., INATOMI T.J., SOTOZONO C.J., *et al.* Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res* 2000, 20(3), 173-7.
51. KOIZUMI N., INATOMI T., QUANTOCK A.J., *et al.* Amniotic membrane as substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. *Cornea* 2000 Jan, 19(1), 65-71.
52. KOIZUMI N., INATOMI T., SUZUKI T., *et al.* Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001 Sep, 108(9), 1569-74.
53. KRUSE F.E., ROHRSCHEIDER K., VOLCKER H.E. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology* 1999 Aug, 106(8), 1504-10.
54. KUBO M., SONODA Y., MURAMATSU R., *et al.* Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, 42(7), 1539-46.
55. KURPAKUS M.A., STOCK E.L., JONES J.C. The role of basement membrane in differential expression of keratin proteins in epithelial cells. *Dev Biol* 1992, 150(2), 243-55.
56. LAVERY F.S. Lime burn of conjunctiva and cornea treated with amnio-plastin graft. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1946, 66, 668.
57. LEE S.B., LI D.Q., TAN D.T., *et al.* Suppression of TGF-beta signaling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts by amniotic membrane. *Cur Eye Res* 2000, 20(4), 325-34.

58. LEE S.H., TSENG S.C. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol* 1997 Mar, 123(3), 303-12.
59. LETKO E., STECHSCHULTE S.U., KENYON K.R., *et al.* Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcers. *Arch Ophthalmol* 2001 May, 119(5), 659-63.
60. LIN Y.H., HWANG J.L., HUANG L.W., *et al.* Amniotic membrane grafting to treat refractory labial adhesions postpartum. A case report. *J Reprod Med* 2002 Mar, 47(3), 235-7.
61. MA D.H., SEE L.C., LIAU S.B., *et al.* Amniotic membrane graft for primary pterygium : comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br j Ophthalmol* 2000 Sep, 84(9), 973-8.
62. MALECAZE F., CHOLLET P., MURAINÉ M., *et al.* Cicatrisation cornéenne. *Encycl Méd Chir, Ophtalmologie*, 21020-C20, 1994, 14p.
63. MAURIN J.F., RENARD J.P. Anatomie de la conjonctive. *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie*, 21004-A30, 1989, 4p.
64. MARINHO D., HOFLING-LIMA A.L., KWITKO S., *et al* . Does amniotic membrane transplantation improve the outcome of autologous limbal transplantation? *Cornea* 2003 May, 22(4), 338-42.
65. MATTHEWS R.N., FAULK W.P., BENNETT J.P. A review of the role of amniotic membranes in surgical practice. *Obstet Gynecol Annu* 1982, 11, 31-58.
66. MEJIA L.F., ACOSTA C., SANTAMARIA J.P. Use of nonpreserved human amniotic membrane for the reconstruction of the ocular surface. *Cornea* 2000 May, 19(3), 288-91.

67. MELLER D., MARSKIN S.L., PIRES R.T., *et al.* Amniotic membrane transplantation for symptomatic conjunctivochalasis refractory to medical treatments. *Cornea* 2000, 19(6), 796-803.
68. MODESTI A., SCARPA S., D'ORAZI G., *et al.* Localization of type IV and V collagens in the stroma of human amnion. *Prog Clin Biol Res* 1989, 296, 459-63.
69. MORTON K.E., DEWHURST C.J. Human amnion in the treatment of vaginal malformations. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 Jan, 93(1), 50-4.
70. MRUKWA-KOMINEK E., GIEREK-CIACIURA S., ROKITA-WALA I., *et al.* Use of amniotic membrane transplantation for treating bullous keratopathy. *Klin Oczna* 2002, 104(1), 41-6.
71. MURAINÉ M., DESCARGUES G., FRANCK O., *et al.* Amniotic membrane grafts in ocular surface disease. *J Fr Ophthalmol* 2001, 24(8), 798-812.
72. NA B.K., HWANG J.H., SHIN E.J., *et al.* Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitors for development of therapeutic agent of recalcitrant keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39, S90.
73. NISOLLE M., DONNEZ J. Vaginoplasty using amniotic membranes in cases of vaginal agenesis or after vaginectomy. *J Gynecol Surg* 1992, 8(1), 25-30.
74. PARIDAENS D., BEEKHUIS H., VAN DEN BOSCH W., *et al.* Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. *Br J ophthalmol* 2001, 85, 658-61.
75. PELLIGRINI G., TRAVERSO C.E., FRANZI A.T., *et al.* Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 1997, 349, 990-3.

76. PIRES R.T., TSENG S.C., PRABHASAWAT P., *et al.* Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1999 Oct, 117(10), 1291-7.
77. PRABHASAWAT P., BARTON K., BURKETT G., *et al.* Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997, 104, 974-85.
78. PRABHASAWAT P., TESAVIDUL N., KOMOLSURADEJ W. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol* 2001 Dec, 85(12), 1455-63.
79. PRASAD J.K., FELLER I., THOMPSON P.D. Use of amnion for the treatment of Stevens-Johnson syndrome. *J Trauma* 1986, 26, 945-946.
80. RAYNAUD C., BONICEL P., RIGAL D., *et al.* Anatomie de la cornée. *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie*, 21003-A10, 1996, 7p.
81. RENNEKAMPFF H.O., DOHRMANN P., FORY R., *et al.* Evaluation of amniotic membrane as adhesion prophylaxis in a novel surgical gastroschisis model. *J Invest Surg* 1994, 7(3), 187-193.
82. RIGAL-SASTOURNE J.C., TIXIER J.M., RENARD J.P., *et al.* Corneal burns and matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9): the effects of human amniotic membrane transplantation. *J Fr Ophthalmol* 2002, 25(7), 685-93.
83. RIGAL-VERNEIL D., PAUL-BUCLON C., SAMPOUX Ph. Physiologie de la cornée. *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie*, 21020-C10, 1990, 9p.
84. ROPER-HALL M.J. Thermal and chemical burns. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1965, 85, 631-53.
85. SATO H., SHIMAZAKI J., SHINIZAKI N., *et al.* Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, 39, S428.

86. SZWARCBERG J., FLAMENT J. Ptérygion. *Encycl. Méd. Chir., Ophtalmologie*, 21135-A10, 2001, 12p.
87. SHIELDS C.L., SHIELDS J.A., ARMSTRONG T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 2001, 132, 576-8.
88. SHIMAZAKI J., AIBA M., GOTO E., *et al.* Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002 Jul, 109(7), 1285-90.
89. SHIMAZAKI J., KOSAKA K., SHIMMURA S., *et al.* Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2003 Jan, 110(1), 119-24.
90. SHIMAZAKI J., YANG H.Y., TSUBOTA K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997, 104(12), 2068-76.
91. SOLOMON A., ESPANA E.M., TSENG S.C. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. *Ophthalmology* 2003 Jan, 110(1), 93-100.
92. SOLOMON A., MELLER D., PRABHASAWAT P., *et al.* Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocelles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 2002 Apr, 109(4), 694-703.
93. SOLOMON A., PIRES R.T., TSENG S.C. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001, 108(3), 449-60.
94. SORSBY A., HAYTHORNE J., REED H. Further experience with amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye. *Br J Ophthalmol* 1947, 31, 409-418.

95. SRIDHAR M.S., BANSAL A.K., SANGWAN V.S., *et al.* Amniotic membrane transplantation in acute chemical and thermal injury. *Am J Ophthalmol* 2000 Jul, 130(1), 134-7.
96. STOIBER J., MUSS W.H., POHLA-GUBO G., *et al.* Histopathology of human corneas after amniotic membrane and limbal stem cell transplantation for severe chemical burn. *Cornea* 2002 Jul, 21(5), 482-9.
97. STOIBER J., RUCKHOFER J., MUSS W., *et al.* Amniotic membrane transplantation with limbal stem cell transplantation as a combined procedure for corneal surface reconstruction after severe thermal or chemical burns. *Ophthalmologe* 2002 Nov, 99(11), 839-48.
98. SUBRAHMANYAM M. Amniotic membrane as a cover for microskin grafts. *Br J Plastic Surg* 1995, 48, 477-478.
99. TALMI Y.P., SIGLER L., INGE E., *et al.* Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta* 1991, 12(3), 285-288.
100. TI S.E., TOW S.L.C., CHEE S.P. Amniotic membrane transplantation in entropion surgery. *Ophthalmology rochester* 2001, 108(7), 1209-17.
101. TRELFOED J.D., TRELFOED-SAUDER M. The amnion in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol* 1979, 134, 833-45.
102. TRELFOED-SAUDER M., DAWE E.J., TRELFOED J.F. Use of allograft amniotic membrane for control of intra-abdominal adhesions. *J Med* 1978, 9(4), 273-84.
103. TSAI R.J., LI L.M. CHEN J.K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med.* 2000 Jul, 343(2), 86-93.
104. TSENG SC. Regulation and clinical implications of corneal epithelial stem cells. *Mol Biol Rep* 1996, 23(1), 47-58.

105. TSENG S.C., LI D.Q., MA X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999, 179(3), 325-35.
106. TSENG S.C., LI D.Q., MA X. Down-regulation of TGF-1, 2, 3, and TGG-receptors II expression in human corneal fibroblasts by amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, 39, S428.
107. TSENG S.C., PRABHASAWAT P., BARTON K., *et al.* Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch ophthalmol* 1998 Apr, 116(4), 431-441.
108. TSENG S.C., PRABHASAWAT P., LEE S.H. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997, 124(6), 765-74.
109. TSUBOTA K., SATAKE Y., OHYAMA M., *et al.* Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996, 122, 38-52.
110. UCAKHAN O.O., KOKLU G., FIRAT E.. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation in acute and chronic chemical eye injuries. *Cornea* 2002 Mar, 21(2), 169-72.
111. VAN HERENDAEL B.J., OBERTI C., BROSENS I. Microanatomy of the human amniotic membranes. A light microscopic, transmission, and scanning electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol* 1978, 131(8), 872-80.
112. WANG M.X., GRAY T.B., PARK W.C., *et al.* Reduction in corneal haze and apoptosis by amniotic membrane matrix in excimer laser photoablation in rabbits. *J cataract refract surg* 2001 Feb, 27(2), 310-9.
113. WARD D.J., BENNETT J.P. The long-term results of the use of human amnion in the treatment of leg ulcers. *Br J Plast Surg* 1984, 37(2), 191-3.

114. ZITO E., BORDERIE V., TOUZEAU O., *et al.* Amniotic membrane transplantation in severe corneal epithelial diseases. Preliminary results. *J Fr Ophthalmol* 2002 Nov, 25(9), 879-88.
115. ZOHAR Y., TALMI Y.P., FINKELSTEIN Y., *et al.* Use of human amniotic membrane in otolaryngologic practice. *Laryngoscope* 1987, 97(8 Pt 1), 978-80.

Nom : FOLLIOT

Prénom : Sébastien

Titre de Thèse : La greffe de membrane amniotique au C.H.U. de Nantes : analyse de 144 cas.

RÉSUMÉ

Les atteintes de la surface oculaire regroupent un grand nombre de pathologies dont la gravité peut parfois compromettre l'anatomie de l'œil et la fonction visuelle. Elles bénéficient actuellement de nombreuses thérapeutiques médicales et/ou chirurgicales permettant une restauration anatomique et fonctionnelle plus ou moins satisfaisante.

Depuis 1995, les greffes de membranes amniotiques humaines sont réutilisées pour traiter les troubles sévères de la surface oculaire. L'utilisation de la membrane amniotique en ophtalmologie connaît actuellement un essor important avec souvent des résultats intéressants.

Le but de cette thèse a été d'évaluer la place de la greffe de membrane amniotique humaine dans le traitement des pathologies de la surface. Pour cela, nous avons repris et analysé les greffes de membrane amniotique pratiquées dans le service entre 2000 et 2003. Après discussion et critique de nos résultats, nous avons voulu définir une attitude pratique concernant l'application de la membrane amniotique en ophtalmologie.

MOTS-CLÉS

- membrane amniotique humaine
- greffe
- cornée
- surface oculaire