

Année : 2024

Thèses N° : TM04

Intérêt de la membrane amniotique lyophilisée dans la prise en charge des kératites infectieuses sévères

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le 07/03/2024

Par :

Madame Nada El Haddad

Pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

Mots clés : Greffe – Membrane – Amniotique – Kératites – infectieuses.

Membres du jury :

Monsieur Adil NAJDI
Professeur de médecine communautaire

Président du jury

Madame Meriem El Bahloul
Professeur d'ophtalmologie

Directrice de thèse

Madame Yousra EL BOUSSAADNI
Professeur de pédiatrie

Juge

Madame Hanane KHALKI
Professeur de biochimie

Juge

Madame Chaimae Khodriss
Professeur d'ophtalmologie

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۗ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِيَّ
مِنَ الْمُسْلِمِينَ

Liste des professeurs

DOYENS HONORAIRES

Pr. Mohamed Nourdine El Amine El Alami : 2014-2018

Pr. AHALLAT Mohammed : 2018-2023

ORGANISATION DECANALE

Doyen : Pr. OULMAATI Abdallah

Vice-Doyen à la Formation : Pr. EL MADI Aziz

Vice-Doyen à la recherche et la coopération : Pr. NAJDI Adil

Vice-Doyen à la pharmacie : Pr. CHAHOUNE Rajaa

Secrétaire générale : Mme. HAMMICHE Hanane

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

KHALLOUK	Abdelhak	Urologie
EL HFID	Mohamed	Radiothérapie
AIT LAALIM	Said	Chirurgie générale
SBAI	Hicham	Anesthésie-Réanimation
OULMAATI	Abdallah	Pédiatrie
LABIB	Smael	Anesthésie-Réanimation
MELLOUKI	Ihsane	Gastro-entérologie
CHATER	Lamiaie	Chirurgie pédiatrique
ALLOUBI	Ihsan	Chirurgie thoracique
ABOURAZZAK	Fatima Ezzahra	Rhumatologie
AGGOURI	Mohamed	Neurochirurgie
GALLOUJ	Salim	Dermatologie
EL MADI	Aziz	Chirurgie pédiatrique
SHIMI	Mohamed	Traumatologie -orthopédie
FOURTASSI	Maryam	Médecine physique et Réadaptation fonctionnelle
BENKIRANE MTITOU	Saad	Gynécologie-Obstétrique
RISSOUL	Karima	Microbiologie virologie
RAISSUNI	Zainab	Cardiologie
HAMMI	Sanaa	Pneumologie

NAJDI	Adil	Médecine Communautaire
HAIJIOUI	Abderrazak	Médecine physique et Réadaptation fonctionnelle
SOUSSI TANANI	Driss	Pharmacologie
EL HANGOUCHE	Abdelkader Jalil	Cardiologie
CHRAIBI	Mariame	Anatomie et Cytologie Pathologique
EL M'RABET	Fatima Zahra	Oncologie Médicale
BERRADA	Mohammed	Mathématiques appliquées

PROFESSEURS AGREGES

BOURKIA	Myriem	Médecine Interne
MADANI	Mouhcine	Chirurgie Cardio- Vasculaire
AGGOURI	Younes	Anatomie
BENKACEM	Mariame	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
BELFKIH	Rachid	Neurologie
EL BAHLOUL	Meriem	Ophtalmologie
EL BOUSSAADNI	Yousra	Pédiatrie
KHARBACH	Youssef	Urologie
IDRISSI	Karima	Histologie-Embryologie- Cytogénétique (Anapath)
RKAIN	Ilham	Oto-Rhino-laryngologie
EL AMMOURI	Adil	Psychiatrie
RACHIDI ALAOUI	Siham	Radiologie
KHALKI	Hanane	Biochimie
AIT BENALI	Hicham	Anatomie (Traumatologie Orthopédie)
ASSEM	Maryam	Néphrologie
MOTIAA	Youssef	Anesthésie-Réanimation
NYA	Samir	Médecine Légale
SELLAL	Nabila	Radiothérapie

REGRAGUI	Safae	Hématologie clinique
MOUSTAIDE	Houda	Gynécologie-Obstétrique

PROFESSEURS HABILITES

CHAHBOUNE	Rajaa	Biologie moléculaire
ESSENDOUBI	Mohammed	Biophysique moléculaire
LAAMECH	Jawhar	Biochimie moléculaire
EL AOUAD	Noureddine	Chimie

PROFESSEURS ASSISTANTS

MEYIZ	Houda	Gastro-entérologie
TAIK	Fatima Zahrae	Rhumatologie
DEHHAZE	Adil	Chirurgie réparatrice et plastique
AZGHARI	Amine	Chirurgie vasculaire périphérique
EL BOUSSAADANI	Badre	Cardiologie
LAMZOURI	Afaf	Génétique
HIROUAL	Soufiane	Médecine nucléaire
AHALLAT	Anass	Chirurgie générale
BADROAUI	Marouane	Radiologie
AABDI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
BOUTI	Khalid	Pneumologie
KHABBACHE	Kaoutar	Pédiatrie
EL BOURI	Hicham	Médecine Communautaire
KHODRISS	Chaimae	Ophtalmologie
ANDALOUSSI	Saad	Chirurgie pédiatrique
HIMMICHE	Meryem	Neuro-chirurgie

ES-SAAD	Ounci	Anesthésie-Réanimation
AMZERIN	Mounia	Oncologie Médicale
ABOU EL JAOUD	Hind	Chirurgie pédiatrique
HOUARI	Mouna	Hématologie
ZOUINE	Mouna	Pédiatrie
KHARMOUM	Jinane	Anatomie pathologique
OUAYA	Hassan	Gastro-entérologie
ECH-CHENBOULI	Amine	Cardiologie
BENJAOUT	Kaoutar	Chirurgie Cardio-Vasculaire
EL JOUARI	Ouiame	Dermatologie
EL AMRI	Imane	Médecine de travail
AZIOUAZ	Fatima	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
AKRICHAL	Lina	Biochimie
BENHADDOUCH	Yassine	Psychiatrie
IMLAHI	Hanaa	Pédiatrie
ETTOINI	Kaoutar	Pédiatrie
BEN TAYEB	Tayeb	Chirurgie pédiatrique
MEHDAOUI	Asmae	Pédiatrie
EDDAOUDI	Samira	Pédiatrie
TAHIRI	Fatima Ezzahra	Pédiatrie
ALAMI HASSANI	Zakarya	Chirurgie pédiatrique
JILLA	Mariam	Neurologie
CHARIF	Faiza	Médecine communautaire
MAHDI	Zaynab	Médecine communautaire

BOUSGHEIRI	Fadila	Médecine communautaire
HAZZAB	Nidale	Pédiatrie
EL BHALI	Hajar	Chirurgie vasculaire périphérique
ZAGAOUCH	Dalal	Pneumologie
FDIL	Soumia	Pneumologie
YAZOUGH	Issam	Chirurgie générale
EL HILALI	Fouzia	Gynécologie-Obstétrique
BORKI	Rajae	Anatomie
HASNAOUI	Naoual	Hématologie clinique
ABETTI	Ayoub	Chirurgie cardio-vasculaire
HARI	Oumayma	Hématologie clinique
MIMOUNI	Hicham	Oto-Rhino-laryngologie
JBILOU	Aymane	Chirurgie générale
DARIF	Khadija	Oncologie médicale
BAHOUH	Choukri	Anesthésie-Réanimation
ALKOUH	Rajae	Anesthésie-Réanimation
EL AISSAOUI	Imane	Chirurgie réparatrice et plastique
ECHATER	Sara	Psychiatrie
IKEN	Imane	Toxicologie
OULAD AMAR	Asmae	Radiologie
BENOMAR	Abdelhafid	Chimie analytique-Bromatologie
ALAMI CHENTOUFI	Madiha	Pharmacie galénique
MABROUKI	Meryem	Toxicologie
ATTJIOUI	Houda	Chimie-thérapeutique

EL HOUDAIBI	Sara	Pharmacologie
CHNANI	Ouidad	Anglais
LAARABI	Fatima Zahra	Génétique et biologie moléculaire
BOUTAJ	Hanane	Biologie végétale
TAHIRI	Zakaria	Biophysique
NEJJAR EL ANSARI	Zineb	Physiologie végétale
SEBHAOUI	Jihad	Chimie
TOUISS	Ilham	Biochimie
OUAKHSSASE	Abdallah	Chimie analytique

Remerciements

A notre maître et président de thèse Professeur :

Adil Najdi

Nous sommes profondément honorés que vous ayez accepté de présider notre thèse avec expertise et bienveillance et de faire partie de ce distingué jury. À travers ce travail, nous souhaitons, Professeur, vous rendre hommage en exprimant notre plus profond respect et notre sincère reconnaissance.

A notre maître et directeur de thèse Professeur :

Meriem El Bahloul

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Votre expertise, votre précision et vos qualités humaines remarquables ont toujours été une source d'admiration pour nous. Je vous exprime ma gratitude pour l'accueil exceptionnel que vous m'avez offert. Soyez assurée de ma grande admiration et de mon profond respect envers vous.

A notre maître et juge de thèse Professeur :

Yusra El Boussaadani

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de notre jury et d'évaluer cette thèse. Votre modestie illustre de manière exemplaire les valeurs morales qui sous-tendent notre profession. À travers ce travail, je tiens à exprimer mon profond respect et ma sincère reconnaissance envers vous

A notre maître et juge de thèse Professeur :

Hanane Khalki

Nous tenons à exprimer notre gratitude pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger dans ce jury et en acceptant de juger cette thèse. Votre modestie incarne admirablement les valeurs morales de notre profession. À travers ce travail, je souhaite vous présenter mon grand respect et ma sincère reconnaissance.

A notre maître Professeur :

Chaimae Khodriss

C'est avec plaisir que je me suis tournée vers vous pour votre encadrement. Votre soutien constant, disponibilité, confiance et précieux conseils tout au long de ce travail ont été grandement appréciés. Cher Maître, je vous remercie sincèrement d'avoir consacré une partie de votre temps précieux à ce projet et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. À travers ce modeste travail, je tiens à vous exprimer ma plus haute estime et mes sentiments les plus respectueux.

Dédicaces

A ma très chère mère : Najat El Haddad

C'est avec une immense gratitude que je souhaite dédier ce sujet de thèse à toi, ma source inépuisable d'inspiration. Ton amour inconditionnel, ta force inébranlable et ton soutien indéfectible ont été les fondations de mon parcours académique. Grâce à toi, j'ai pu persévérer et réaliser ce rêve. Cette thèse est un hommage à toi, pour tout ce que tu as sacrifié et donné pour moi. Merci pour tes encouragements constants, ta patience infinie et ton amour inconditionnel.

A mon très cher père : Mustapha El Haddad

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'admiration et de la gratitude que je ressens envers toi. Ta sagesse, ton soutien inconditionnel et ton amour sans limites ont été les fondements sur lesquels j'ai pu bâtir mes aspirations et atteindre mes objectifs. Cette thèse est un humble témoignage de ma gratitude et de mon respect pour tout ce que tu as fait pour moi. Qu'Allah te protège, te préserve en bonne santé, et te garde de tout mal.

A mon cher fiancé : Otmane Msahli

Pour toute l'inspiration, l'affection et le respect que tu m'as prodigués, je consacre ce sujet de thèse à toi, mon amour. Tu as été ma source d'inspiration, me poussant à donner le meilleur de moi-même et à poursuivre mes rêves avec une détermination sans faille. Je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés à chaque étape de ce voyage. Que cette dédicace soit le symbole de mon amour infini pour toi, et de notre engagement à bâtir ensemble un avenir empli de bonheur et de succès.

Je t'aime.

A mes très chers frères, Mohamed, Khalid et Saad

Je vous dédie cette thèse comme témoignage de l'importance que vous avez dans ma vie. Votre soutien indéfectible et notre lien familial précieux m'ont inspiré tout au long de ce parcours. Merci pour votre précieuse présence dans ma vie.

A la mémoire de mes grands-parents Ben Ahmar Aicha et Ali El Haddad

Où que vous soyez en ce moment, je souhaite de tout cœur que vous soyez fiers de moi. Je dédie ce travail en votre honneur, et je prie sincèrement que Dieu Tout-Puissant vous accorde Sa sainte miséricorde. Votre souvenir restera à jamais gravé dans mon cœur.

A mes grands-parents Mfeddal El Haddad et Fatima Ben Ziyane

Vous êtes les piliers de notre famille. Cette réalisation vous est dédiée avec tout mon amour et ma gratitude.

A toute la famille El Haddad : Mes oncles et tantes, cousins et cousines

Que cette œuvre puisse refléter les profonds sentiments d'affection, d'estime et d'attachement que j'éprouve

A mes amis : Chaimae El Ouazzani, Samah Boualem, Nour Samari, Chaimae Baba, Ibtissam Touffahi, Yassine salama, Saad Dilal, Fawzi Benchaiba

En témoignage de notre amitié sincère et de nos liens indéfectibles, je vous offre ce travail, symbole de nos précieux échanges, de nos rires partagés et de nos moments de complicité. Que notre amitié continue d'illuminer nos vies et de nous inspirer dans tous les défis à venir.

A la quatrième promotion des internes et les anciens internes de CHU Tanger

En témoignage de tous ces merveilleux moments partagés ensemble, je dédie cette thèse à vous tous, dans l'espoir qu'elle témoigne de mes sincères amitiés. Merci d'avoir fait de mon internat une expérience inoubliable. Vous êtes devenus ma deuxième famille, et j'en suis extrêmement fière.

VIVE l'internat, VIVE l'AMIT.

Au service d'ophtalmologie du CHU Med VI de Tanger

Que cette dédicace reflète mon profond respect et ma gratitude envers chacun d'entre vous. Une mention spéciale à mes anciens Dr. Hamza Benmoussa et Dr. Mohammed Berkani : votre soutien continu, votre disponibilité, votre confiance et vos conseils précieux tout au long de ce projet ont été d'une valeur inestimable

Table des matières

Table des matières

INTRODUCTION	30
MATERIELS ET METHODES	32
I. Le cadre de l'étude.....	33
II. L'objectif de l'étude	33
III. La population étudiée.....	34
IV. La collecte et la saisie des données	34
V. L'analyse statistique.....	36
RESULTATS	37
I. Caractéristiques épidémiologiques.....	38
1. Age	38
2. Sexe	38
3. Latéralité	39
4. Antécédents généraux	39
II. kératites infectieuses	40
1. Examen clinique avant greffe.....	40
2. Examen paraclinique avant greffe	45
3. Etiologies de l'ulcère	46
4. Traitement initial.....	47
III. Membrane amniotique	48
1. Indications de la greffe dans les kératites infectieuses.....	48
2. L'intervalle de temps entre la présentation initiale et la greffe.....	48
3. Anesthésie.....	48
4. Technique chirurgicale	48
5. Traitement post-opératoire	49
6. Surveillance post-opératoire.....	49
IV. Evolution après greffe de la membrane amniotique	49
1. Taux de succès thérapeutique.....	49
2. Evolution structurelle.....	49

3. Evolution fonctionnelle : Acuité visuelle finale (Logmar)	53
4. Complications	53
DISCUSSION	55
I. Rappel anatomo-physiologique de la cornée	56
1. Embryologie de la cornée	56
2. Anatomie macroscopique	57
3. Anatomie microscopique	58
3.1 L'épithélium cornéen.....	58
3.2 La membrane de Bowman.....	59
3.3 Le stroma cornéen.....	60
3.4 La couche de Dua.....	61
3.5 La membrane de Descemet.....	61
3.6 L'endothélium cornéen.....	61
4. L'innervation de la cornée	62
5. Physiologie de la cornée	63
5.1 Les propriétés optiques	63
5.1.1 Diffusion	63
5.1.2 Réflexion	64
5.1.3 Réfraction.....	64
5.1.4 Aberration de sphéricité	65
5.2 Transparence cornéenne	65
5.2.1 Organisation structurale des fibres de collagène.....	65
5.2.2 Hydratation cornéenne	65
5.2.3 Absence de vascularisation cornéenne	68
5.2.4 L'inhibition de la réaction inflammatoire	68
5.2.5 L'absence de la gaine de myéline entourant les nerfs cornéens.....	69
6. Cicatrisation cornéenne normale	70
II. Kératites bactériennes, fongiques et amibiennes	75
1. Facteurs de risque	75

2.	Diagnostic positif.....	76
3.	Diagnostic étiologique	83
4.	Traitement hors membrane amniotique humaine.....	84
III.	Kératites virales	97
1.	Facteurs de risque.....	97
2.	Diagnostic positif.....	98
3.	Diagnostic étiologique.....	102
4.	Traitement hors membrane amniotique humaine.....	102
4.1	Traitement curatif des atteintes épithéliales.....	103
4.2	Traitement curatif des atteintes stromales et endothéliales	103
4.3	Traitement curatif du zona ophtalmique.....	104
IV.	Membrane amniotique humaine dans les kératites infectieuses	105
1.	Histologie	105
2.	Propriétés.....	106
2.1	L'épithélialisation de la surface oculaire.....	106
2.2	La cicatrisation stromale	107
2.3	Effet anti-inflammatoire	107
2.4	Effet anti-angiogénique	108
2.5	Effet antimicrobien	108
2.6	Effet immunomodulateur	108
2.7	Effet barrière.....	109
3.	Historique	109
4.	Préparation et conservation	111
5.	Législation marocaine.....	114
5.1	Consentement des donneuses.....	114
5.2	Prélèvement de la membrane amniotique.....	115
5.3	Organisation du prélèvement	115
5.4	L'importation et l'exportation des greffons.....	116
5.5	Conditionnement et transport de la membrane amniotique.....	116
5.6	Les établissements autorisés	117

5.7 Procédures.....	118
6. Considérations religieuses	119
7. Techniques opératoires	120
7.1 En greffe ou inlay : (Épithélium vers le haut).....	120
7.2 En patch ou overlay : (Épithélium vers le bas).....	121
7.3 Combinée (inlay et overlay).....	121
8. Indications dans la kératite infectieuse	122
9. Evolution	125
V. Comparaison de nos résultats avec les principales séries de la littérature	126
CONCLUSION	135
REFERENCES	142
ANNEXES.....	148

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition selon les anomalies cliniques de l'œil affecté

Tableau 2 : Répartition selon les anomalies de l'œil adelphe

Tableau 3 : Répartition selon le germe identifié

Tableau 4 : Répartition selon les étiologies de l'ulcère

Tableau 5 : Répartition selon le TTT initial utilisé avant la greffe

Tableau 6 : Répartition selon le temps nécessaire à la cicatrisation cornéenne

Tableau 7 : Répartition selon l'évolution vers les complications

Tableau 8 : Les principales caractéristiques des kératites bactériennes, fongiques et amibiennes

Tableau 9 : Les critères de gravité d'une kératite infectieuse.

Tableau 10 : Préparations antibiotiques utilisables sous forme de collyres fortifiés

Tableau 11 : Traitement des kératites fongiques

Tableau 12 : Traitement des kératites amibiennes

Tableau 13 : Les principales caractéristiques épidémiologiques des études de la greffe amniotique dans les kératites infectieuses

Tableau 14 : les principaux résultats des études portants sur les manifestations cliniques et microbiologiques des kératites infectieuses avant greffe

Tableau 15 : les principaux résultats des études portants sur le traitement initial des kératites infectieuses

Tableau 16 : les principaux résultats des études portant sur les caractéristiques de la membrane amniotique utilisée pour la greffe

Tableau 17 : les principaux résultats fonctionnels et structurels de la greffe de membrane amniotique dans les kératites infectieuses

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : Types de membranes amniotiques utilisées disponibles au Maroc

Figure 2 : Répartition selon l'âge

Figure 3 : Distribution en fonction sexe

Figure 4 : Distribution selon l'œil affecté

Figure 5 : Distribution selon les ATCD oculaires

Figure 6 : Distribution selon les pathologies générales associées

Figure 7 : Distribution en fonction de l'acuité visuelle initiale en Logmar

Figure 8 : Répartition selon l'atteinte des annexes

Figure 9 : Répartition selon la localisation de l'infiltrat

Figure 10 : Distribution en fonction de la profondeur de l'ulcère cornéen

Figure 11 : Distribution en fonction de la surface de l'infiltrat et de l'ulcère

Figure 12 : Répartition selon le diamètre le plus grand de l'infiltrat et de l'ulcère

Figure 13 : Répartition selon les critères de gravité locaux

Figure 14 : Répartition selon la microbiologie

Figure 15 : Répartition selon l'indication de la greffe

Figure 16 : Répartition selon la technique chirurgicale utilisée

Figure 17 : Répartition selon la cicatrisation cornéenne complète

Figure 18 : KI perforé sur Kératopathie neurotrophique post-radique chez un patient ayant un cancer de cavum

Figure 19 : KI à perforation imminente sur syndrome de Gougerot Sjogren.

Figure 20 : KI résistante au traitement

Figure 21 : KI perforée sur kératopathie neurotrophique

Figure 22 : KI perforé de l'OG compliquée d'une endophtalmie

Figure 23 : KI sévère résistante au traitement ayant bénéficié d'une greffe de membrane amniotique vouée à l'échec

Figure 24 : Répartition selon la persistance de la néovascularisation cornéenne avant et après greffe

Figure 25 : Répartition selon l'évolution de l'acuité visuelle en logmar

Figure 26 : KI à perforation imminente posttraumatique

Figure 27 : Formation embryonnaire de la cornée

Figure 28 : Illustration du segment antérieur de l'œil

Figure 29 : Schéma montrant les différentes couches de la cornée

Figure 30 : Schéma tridimensionnel de l'épithélium cornéen

Figure 31 : Schéma en micrographie lumineuse montrant la couche de Bowman et le stroma antérieur

Figure 32 : Schéma représentant l'organisation des lamelles de collagène au sein du stroma

Figure 33 : Microscopie spéculaire montrant la mosaïque endothéliale

Figure 34 : Réfraction de la lumière par la cornée

Figure 35 : Régulation de l'hydratation stromale

Figure 36 : A et B. Analyse de la biomécanique des cornées droite (A) et gauche (B) d'un même patient à l'aide de l'Ocular Response Analyze.

Figure 37 : Processus de la cicatrisation cornéenne épithéliale et stromale

Figure 38 : Evénements cellulaires conduisant à la cicatrisation cornéenne

Figure 39 : kératites bactériennes

Figure 40 : Perforation sur abcès fongique

Figure 41 : Bactériologie

Figure 42 : Crosslinking

Figure 43 : Kératite herpétique épithéliale

Figure 44 : kératite herpétique stromale

Figure 45 : Kératite herpétique endothéliale

Figure 53 : Membrane amniotique utilisée en patch

Figure 46 : A) Kératite épithéliale dendritique dans le cadre d'un zona B) Kératite neurotrophique post-zostérienne .

Figure 47 : Tranche histologique d'une membrane amniotique conservée pendant 3 mois à - 80°C

Figure 48 : Collecte de MA au bloc opératoire de la maternité

Figure 49 : Préparation de la membrane amniotique à la banque des yeux par les ophtalmologistes.

Figure 50 : Comparaison structurelle immunohistochimique de MA avant et après lyophilisation Figure 51 : schéma du processus de transplantation de la membrane amniotique

Figure 52 : Membrane amniotique utilisée en greffe

Figure 54 : Table chirurgicale employée pour les greffes e MA au sein du bloc opératoire du CHU MedVI

Figure 55 : Patient traité par greffe de membrane amniotique dans les deux yeux selon la technique inlay multicouche

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ACAID : Anterior chamber associated immune deviation

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Anesthésie générale

AL : Anesthésie locale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATCD : Antécédents

ATPase : Adénosine triphosphatase

BFGF : Facteur de croissance basique des fibroblastes

CHU : Centre hospitalier universitaire

CDVA : Acuité visuelle corrigée

C1G : Céphalosporines de 1^{re} génération

C3G : Céphalosporine de 3^e génération

CXL : Crosslinking

DCI : Dénomination commune internationale

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

EGF : Facteur de croissance épidermique

GAG : Glycosaminoglycanes

HGF : Facteur de croissance des hépatocytes

HLA : Antigènes des leucocytes humains

HSV : Virus de l'herpès simplex

HTA : Hypertension artérielle

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukine

KC : Cancer

KGF : Facteur de croissance des kératocytes

KLP : Kératoplastie lamellaire profonde

KT : Kératoplastie transfixiante

KI : kératite infectieuse

MA : Membrane amniotique

MED : Mohamed

MGG : May Grunwald Giemsa

NGF : Facteur de croissance des nerfs

OCT : Tomographie par cohérence optique

OD : Œil droit

OG : Œil gauche

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes

PG : Pression de gonflement

PGY : Peptone glucose extrait de levure

Ph : Pression hydrostatique

PHMB : Polyhexamidine biguanide

PIO : Pression intra-oculaire

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase

SPSS: Stastical package for the social sciences

SDF-1: Stromal derived factor 1

TTT: Traitement

TGF : Facteur de croissance transformant

TIMP : Inhibiteur tissulaire des métalloprotéases

TNF : Tumor necrosis factor

UDVA : Acuité visuelle non corrigée

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

VZV : Virus varicelle zona

Introduction

Introduction

La membrane amniotique (MA) constitue la partie intérieure la plus profonde du placenta, composée d'un stroma avasculaire, d'une membrane basale épaisse et d'un épithélium actif sur le plan métabolique. (1).

Cette structure particulière à 3 couches permet une viabilité biologique caractérisée par des propriétés pro-cicatrisantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti angiogéniques et pro-apoptotiques avec une faible immunogénicité(2). Ces effets ont fait de la greffe de la membrane amniotique un outil précieux dans le domaine médical, notamment en ophtalmologie.

En ophtalmologie, elle est utilisée en greffant une membrane amniotique prélevée lors d'une césarienne sur la surface de l'œil.(3) Actuellement, elle est perçue comme une procédure novatrice prometteuse et fait désormais partie des options thérapeutiques pour traiter les affections de la surface oculaire., telles que les brûlures, les kératopathies bulleuses, les ulcères persistants, les perforations cornéennes, les descémétocèles , les insuffisances limbiques, et les pathologies conjonctivales (tumeurs limbiques et conjonctivales, symblépharons cicatriciels de pemphigoïdes oculaires, ptérygions).(4)

La kératite infectieuse est l'une des autres principales indications de la greffe de la membrane amniotique humaine (5). Elle constitue la cause la plus fréquente de cécité cornéenne à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays en développement, avec une incidence estimée entre 2,5 et 799 cas pour 100 000 habitants par an.(1)

C'est une urgence ophtalmologique douloureuse et potentiellement aveuglante. La thérapie antimicrobienne topique à large spectre est actuellement le traitement de référence. La greffe de membrane amniotique a été employée en tant que thérapie complémentaire du fait de ses propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et cicatrisantes.(6)

Notre recherche se concentrera sur l'expérience du service d'Ophtalmologie du CHU Mohamed VI de Tanger concernant l'utilisation de la greffe de membrane amniotique humaine. L'objectif est d'évaluer rigoureusement ses avantages et de décrire ses applications dans le traitement des kératites infectieuses.

Matériels et méthodes

I. Le cadre de l'étude

Cette étude constitue une analyse prospective de type série de cas, menée auprès de tous les patients admis pour des kératites infectieuses sévères ayant subi une greffe de membrane amniotique au sein du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Tanger-Tétouan-Al Hoceima. La période d'étude s'étend sur 1 an et 10 mois, du 1er janvier 2022 au 31 octobre 2023.

Les membranes amniotiques utilisées dans notre service ont été devitalisées et déshydratées par un processus de lyophilisation, puis stérilisées par rayonnement gamma avec une double viro-inactivation. Leur conservation à température ambiante (entre +15° et +25°C) et la possibilité de les manipuler directement à l'état sec simplifient leur utilisation.

Les patients sont opérés dans le cadre d'une chirurgie urgente pour préserver l'intégrité du globe, notamment en présence de perforation, de menace de perforation ou d'aggravation de la kératite infectieuse.



Figure 1 : Types de membranes amniotiques utilisées disponibles au Maroc

II. L'objectif de l'étude

Les objectifs de cette étude sont de décrire l'impact de l'utilisation de la membrane amniotique lyophilisée, ainsi que ses indications dans la prise en charge des kératites infectieuses sévères au sein du service d'ophtalmologie du CHU Mohamed VI de Tanger.

III. Population étudiée

1. Les critères d'inclusion :

Toute personne recevant une greffe de membrane amniotique lyophilisée, indépendamment de la technique chirurgicale utilisée, au niveau du service d'ophtalmologie du CHU Tanger-Tétouan- Al Hoceima, durant notre période d'étude, pour des kératites infectieuses sévères et répondant aux critères de gravité :

- Infiltrat de diamètre supérieur à 2mm
- Infiltrat situé à une distance inférieure à 3mm de l'axe optique.
- Tyndall > 1+
- Atteinte du stroma post, fonte stromale, perforation imminente (perte d'épaisseur cornéenne supérieure à 50%) ou avérée
- Sclérite ou endophtalmie associée
- Détérioration clinique malgré l'administration d'un traitement antibiotique empirique à large spectre.

2. Les critères d'exclusion :

- Les patients recevant une greffe de membrane amniotique pour des kératites infectieuses graves avec une période de suivi inférieur à 3mois depuis la greffe.
- Les indications de greffe de membrane amniotique autres que les kératites infectieuses graves.

IV. La collecte et la saisie des données

Les informations ont été extraites des dossiers médicaux en utilisant une fiche d'exploitation préétablie (Annexe I), comprenant les informations suivantes :

1. **Interrogatoire :** Le but de cette section est de déterminer les caractéristiques de notre échantillon : âge, sexe, latéralité et antécédents généraux.
2. **Kératites infectieuses** caractérisées par l'apparition d'un infiltrat cornéen associé à une ulcération épithéliale due à une infection.(7): L'objectif de cette section est d'explorer les caractéristiques cliniques et paracliniques, ainsi que les traitements des cas de kératites infectieuses sévères inclus dans notre étude :

- Examen clinique :
 - Examen de l'œil atteint :
 - Acuité visuelle sans correction initiale en Logmar
 - Examen des annexes
 - Les caractéristiques de l'ulcère (perte de substance cornéenne prenant la fluorescéine) et de l'infiltrat comprennent : **localisation** (axiale, paraaxiale ou pancornéenne), **profondeur** (perforation imminente, avérée ou une profondeur inférieure à 50%), le **diamètre** le plus grand de l'ulcère ou de l'infiltrat en mm et la **surface**, obtenue en multipliant les diamètres vertical et horizontal en mm
 - Néovascularisation cornéenne initiale : Apparition de néovaisseaux dans le stroma cornéen, habituellement dépourvu de vascularisation.
 - Examen de l'œil sain : On signifie par une mauvaise surface oculaire, la présence des altérations de la surface de l'œil, principalement constatée dans les cas de sécheresse oculaire, de dysfonctionnement des glandes de Meibomius, d'infections de la surface oculaire ou d'autres affections qui altèrent la qualité de la surface de l'œil.
 - Critères de gravité locaux et généraux. Les critères de gravité généraux incluent l'immunodépression, la non-observance thérapeutique et la monophthalmie ou le statut pédiatrique du patient.
- Examens paracliniques :
 - Microbiologie (Examen direct+ culture) afin d'identifier l'étiologie de la surinfection cornéenne
 - Échographie oculaire : évaluation du segment postérieur si inaccessible à l'examen clinique
- Etiologies de l'ulcère notamment les antécédents de traumatisme oculaire, le port de lentilles de contact, la neurotrophie, la sécheresse oculaire...
- Traitement initial : par voie systémique ou topique (Pommades / Collyres disponibles en pharmacie ou collyres fortifiés).
- 3. **Membrane amniotique** : le but de ce chapitre est de connaître les indications de la greffe de la membrane amniotique dans notre série ainsi que la technique chirurgicale utilisée
 - Indications de la greffe : l'existence d'une perforation imminente ou avérée, ou l'existence d'une kératite infectieuse résistante au traitement empirique.
 - Intervalle de temps entre la présentation initiale et la greffe de la membrane amniotique

- Anesthésie locale ou par voie générale.
- Technique chirurgicale :
 - En greffe : Épithélium vers le haut ou inlay
 - En patch : Épithélium vers le bas ou overlay
 - Combinée : utilisant à la fois les techniques "inlay" et "overlay"
- Traitement post-opératoire
- Durée de surveillance post-opératoire pour une durée minimale de 3mois
- 4. **Évolution après greffe de la membrane amniotique** : le but de ce chapitre est de documenter l'évolution de nos patients sur une période minimale de trois mois. Dans notre étude, le succès de la greffe est déterminé par la cicatrisation cornéenne complète et le nettoyage de l'infiltrat, tandis que l'échec est défini par l'absence de cicatrisation et la persistance de l'infiltrat.
- Cicatrisation cornéenne définie par la ré-épithélialisation cornéenne.
- Néovascularisation cornéenne
- Acuité visuelle finale en Logmar à 3mois post-greffe
- Complications définies par la survenue d'une aggravation de la kératite infectieuse, endophtalmie, perforation cornéenne, phtyse du globe oculaire, lâchage des points de sutures et la surinfection.

V. **L'analyse statistique**

Les données ont été recueillies et analysées en utilisant un fichier Excel® (Microsoft Excel 2019). Les caractéristiques des patients sont présentées en utilisant les méthodes standards de la statistique descriptive.

Les différents taux ont été calculés à l'aide du logiciel SPSS version 21, en employant le test du chi2 pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives, avec un niveau de signification fixé à $p=0,05$.

Résultats

I. Caractéristiques épidémiologiques

1. Age

Nous avons identifié 27 yeux appartenant à 26 patients, avec une moyenne d'âge au moment de l'intervention de 50 ans, des âges allant de 16 ans à 85 ans et un écart-type de 21,23 ans.

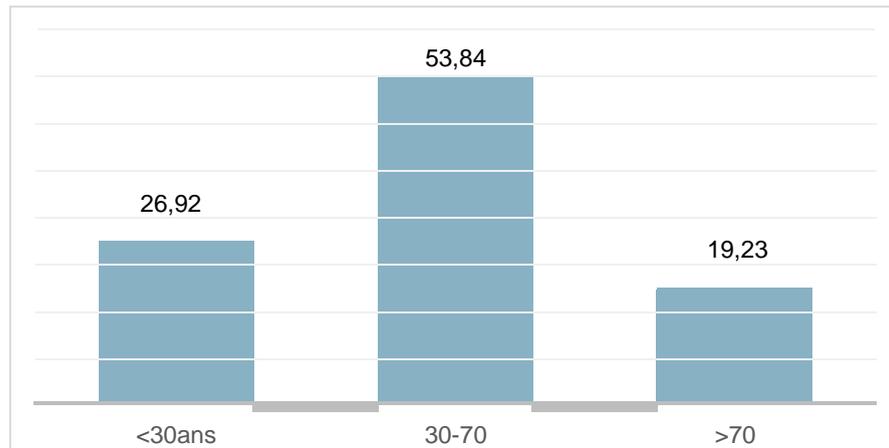


Figure 2 : Distribution en fonction de l'âge

2. Sexe

On a noté une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,6.



Figure 3 : Distribution en fonction du sexe

3. Latéralité

Parmi les 26 patients traités, la moitié présentait une atteinte de l'œil gauche, tandis que 4 % avaient une atteinte bilatérale.

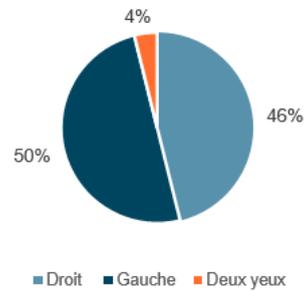


Figure 4 : Distribution selon l'œil affecté

4. Antécédents généraux :

Une pathologie générale concomitante a été observée chez 24 % des patients :

- L'hypertension artérielle (HTA) était présente chez 8 % des patients, le diabète chez 4 % d'entre eux, et le syndrome de Gougerot-Sjögren chez 4 % des patients.

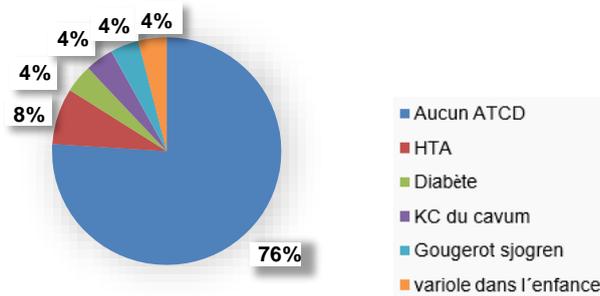


Figure 5 : Distribution selon les pathologies générales associées

II. Kératites infectieuses

1. Examen clinique avant greffe :

1.1 Acuité visuelle initiale

L'acuité visuelle initiale moyenne était à 2,18 Logmar avec un intervalle allant de perception lumineuse positive (2,5 logmar) à compte les doigts à 5m (1,1 logmar).

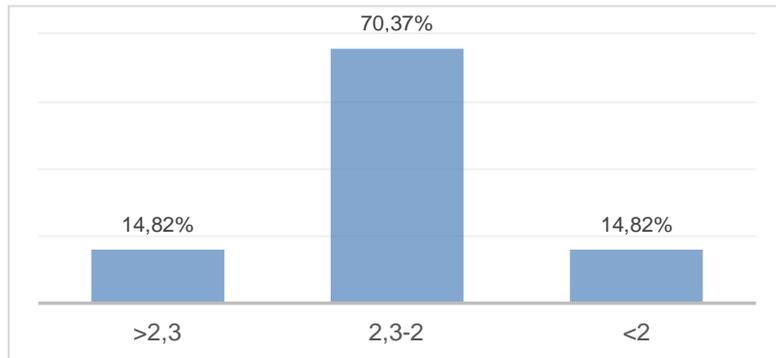


Figure 7 : Distribution en fonction l'acuité visuelle initiale en logmar

1.2 Annexes

Dans notre série, tous nos malades ont présenté une inflammation des annexes.

La majorité de nos patients avaient un une hyperhémie conjonctivale associée au cercle périkeratique soit une fréquence de 76%.

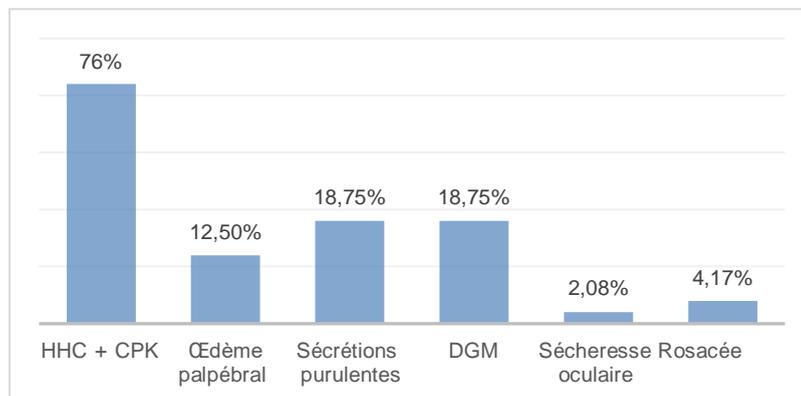


Figure 8 : Répartition selon l'atteinte des annexes

1.3 Cornée

1.3.1 Localisation de l'Infiltrat

52% de nos patients avaient une localisation axiale, suivie par une localisation para-axiale dans 41% des cas.

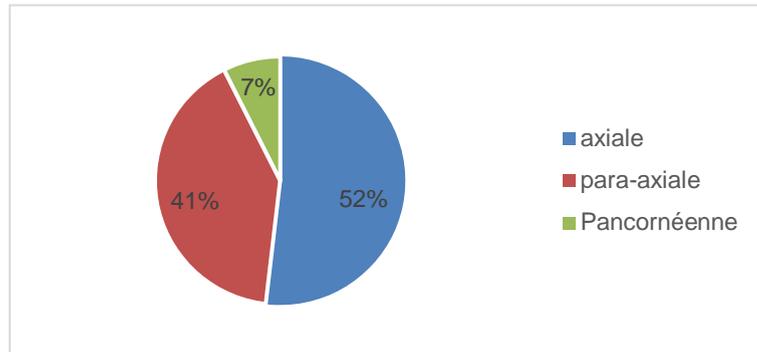


Figure 9 : Répartition selon la localisation de l'infiltrat

1.3.2 Profondeur de l'ulcère :

74,07% de nos malades avaient soit une perforation ou une perforation imminente.

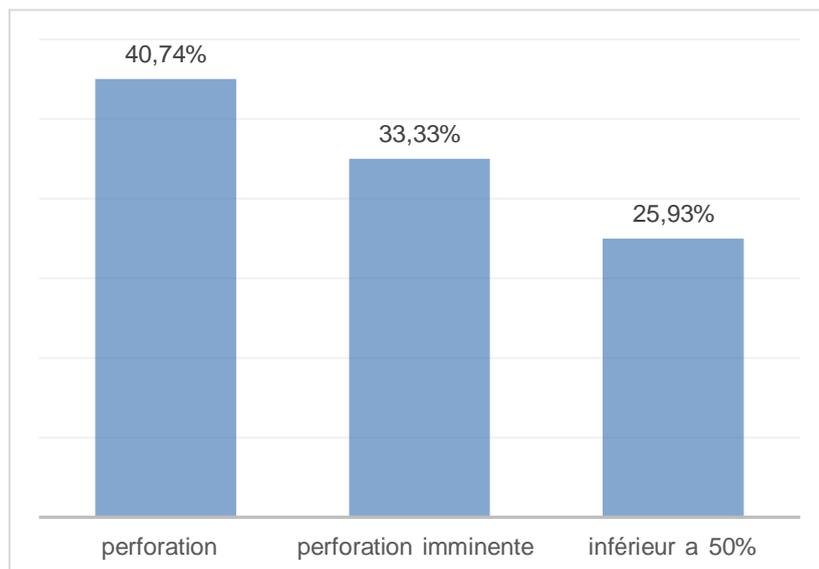


Figure 10 : Répartition selon la profondeur de l'ulcère cornéen

1.3.3 Surface de l'ulcère et de l'infiltrat :

Une surface moyenne de 23,07mm² et de 13,12mm² a été retrouvée respectivement pour l'infiltrat et l'ulcère cornéen.

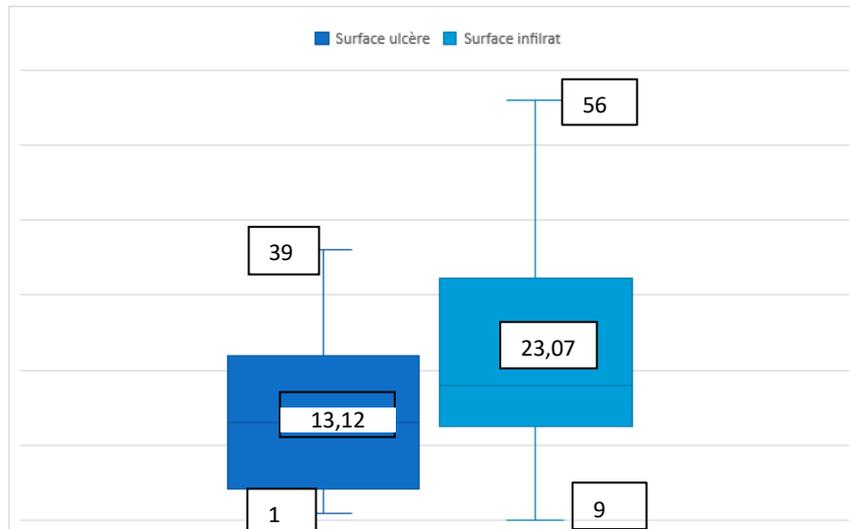


Figure 11 : Répartition selon la surface de l'infiltrat et de l'ulcère

1.3.4 Diamètre de l'ulcère et de l'infiltrat :

La moyenne du diamètre de l'infiltrat le plus grand était de 5 mm, présentant une variabilité allant de 3mm à 8,5 mm. Quant au diamètre moyen de l'ulcère le plus étendu, il était de 3,9 mm, avec une valeur maximale de 7,6mm et minimale de 1mm.

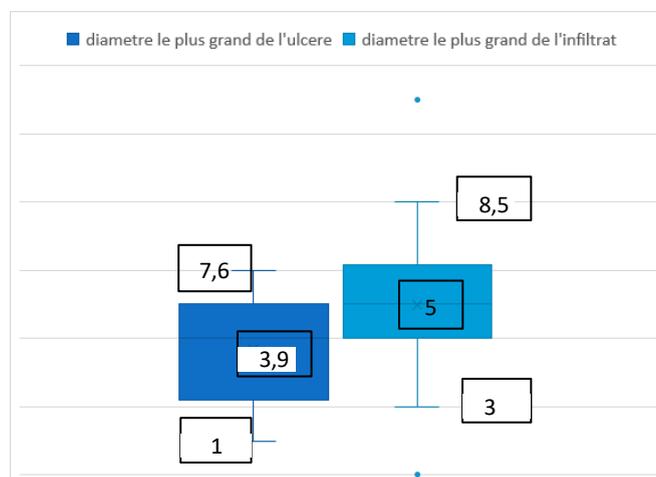


Figure 12 : Répartition selon le diamètre le plus grand de l'infiltrat et de l'ulcère

1.4 Reste de l'examen de l'œil atteint

A l'examen clinique, on a remarqué les anomalies suivantes :

- La sensibilité cornéenne était diminuée dans 11 yeux (25,58 %).
- 32,56 % des patients avaient une néovascularisation cornéenne.
- L'œdème cornéen était présent chez 18,60% malades
- L'hypopion était retrouvé dans 10 yeux soit 23,26%

Anomalies de l'œil atteint	Nombre des yeux	Pourcentage
Hypo-esthésie cornéenne	11	25,58%
Œdème cornéen	8	18,60%
Néovascularisation cornéenne	14	32,56%
Hypopion	10	23,26%

Tableau 1 : Répartition selon les anomalies cliniques de l'œil affecté

1.5 Examen de l'œil adelphe

Une mauvaise surface oculaire était présente dans 7 yeux soit une fréquence de 25,93%

Œil adelphe	Nombre des yeux	Pourcentage
Normale	14	51,85%
Mauvaise surface oculaire	7	25,93%
Pseudophake	3	11,11%
Cataracte	3	11,11%

Tableau 2 : Répartition selon les anomalies de l'œil adelphe

1.6 Critères de gravité locaux et généraux :

1.6.1 Critères de gravité locaux

Un diamètre > 2mm et une localisation < 3mm de l'axe optique était présente chez tous les patients et représente ainsi un critère de gravité local majeur, suivi par la présence d'une perforation imminente ou avérée soit une fréquence de 74,07%.

On a enregistré 3 cas d'endophtalmie et un seul patient avec une atteinte bilatérale.

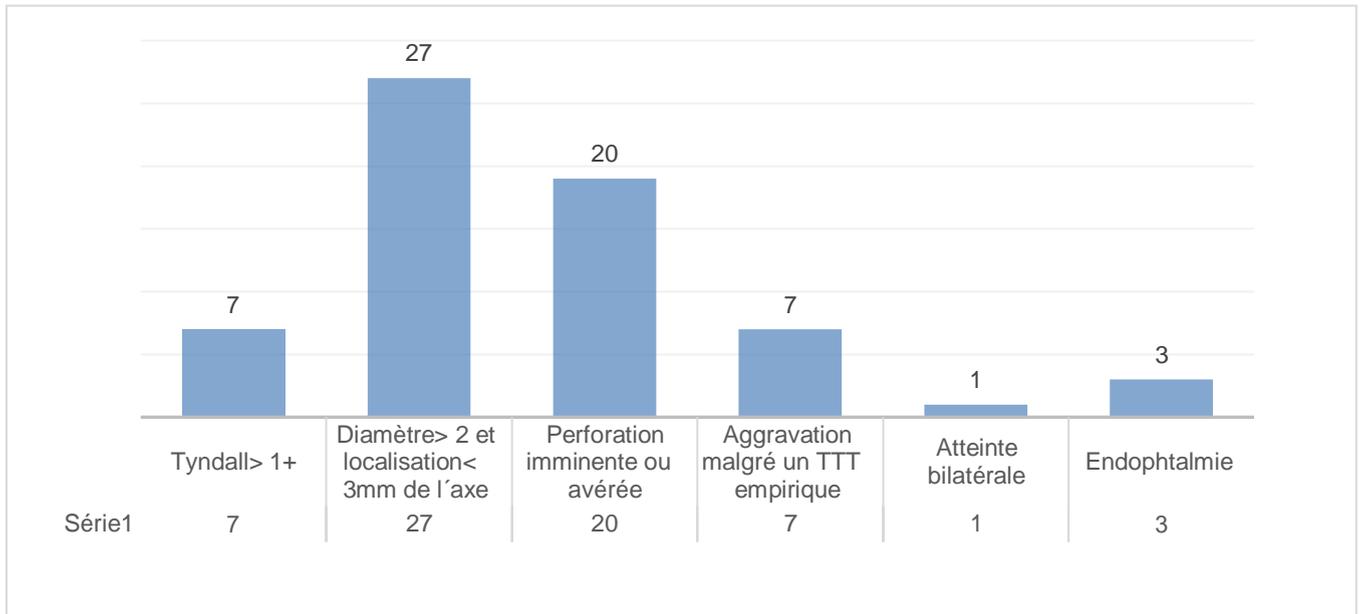


Figure 13 : Répartition selon les critères de gravité locaux

1.6.2 Critères de gravité généraux

Deux patients présentaient des critères de gravité généraux, à savoir l'un était immunodéprimé et l'autre avait une mal observance thérapeutique.

2. Examen paraclinique avant greffe :

2.1 Microbiologie

Dans tous les cas, un prélèvement microbiologique a été effectué en raison de la présence de critères de gravité. Il comprenait un écouvillonnage conjonctivo-cornéen accompagné d'un grattage cornéen.

Le germe responsable de la surinfection de l'ulcère était identifié dans seulement 26% des cas.

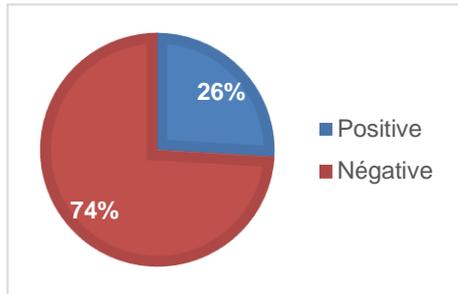


Figure 14 : répartition selon la microbiologie

Dans les 7 cas où la microbiologie était positive, on a isolé les germes suivants avec une origine bactérienne à 85,71% :

Germe identifié		Nombre des yeux	Pourcentage
Bactérien	Escherichia coli	2	28,57%
	Pseudomonas aeruginosa	2	28,57%
	Staphylocoque aureus	1	14,29%
	Proteus mirabilis	1	14,29%
Fongique	Candida Albicans	1	14,29%

Tableau 3 : Répartition selon le germe identifié

2.2 Échographie oculaire

L'échographie oculaire a été effectuée sur 8 patients, et dans la majorité des cas (73%), les résultats étaient normaux. Cependant, elle a révélé la présence de logettes intravitréennes chez 3 patients (27,27%) vu qu'ils avaient des kératites infectieuses compliquées d'endophtalmie.

3. Etiologies de l'ulcère :

Les principaux facteurs contribuant aux ulcères dans notre étude étaient la sécheresse oculaire (25,93%), les traumatismes oculaires (14,81%) et les étiologies virales (14,81%).

Etiologies de l'ulcère	Nombre des yeux	Pourcentage
Sécheresse oculaire	7	25,93%
Traumatisme oculaire	4	14,81%
Etiologie virale	4	14,81%
Kératopathie neurotrophique	3	11,11%
Kératopathie bulleuse	3	11,11%
Port de lentilles de contact	3	11,11%
Rosacée oculaire	3	11,11%

Tableau 4 : Répartition selon les étiologies de l'ulcère

4. Traitement initial :

La ciprofloxacine sous forme topique et orale était administrée dans 21 cas, tandis que la tobramycine était utilisée dans 19 cas, et des collyres fortifiés étaient appliqués dans 17 cas.

Un pack de crosslinking était utilisé chez deux malades.

Traitement initial	Nombre des yeux
Ciprofloxacine topique	21
Tobramycine topique	19
Ciprofloxacine orale	21
Gentamycine topique	4
Collyres fortifiés (Vancomycine + Ceftazidime)	17
Injections intravitréennes d'antibiotiques	3
Injection intrastromale de vancomycine	1
Antifongique topique	4
Antifongique orale	5
Injection intrastromale d'antifongique	3
Valaciclovir oral	4
Aciclovir intraveineux	1
Traitement hypotonisant	8
Pack crosslinking	2
Lentille Thérapeutique	3
Larmes artificielles et les cicatrisants	27

Tableau 5 : Répartition selon le TTT initial utilisé avant la greffe

III. Membrane amniotique

1. Indications de la greffe dans les kératites infectieuses

20 des 27 yeux ont été soumis à une greffe en raison d'une perforation ou d'une perforation imminente, tandis que chez huit patients, l'indication était liée à une kératite infectieuse résistante au traitement.

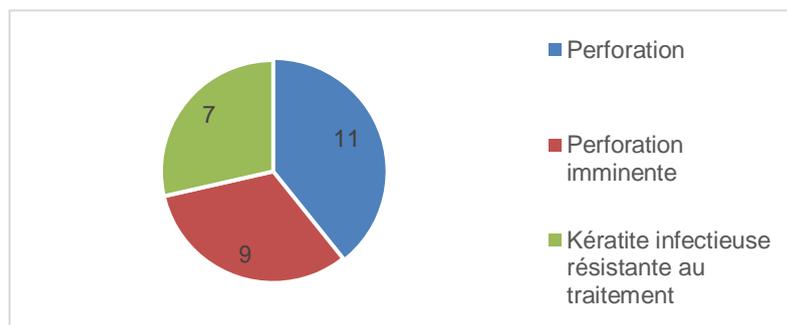


Figure 15 : Répartition selon l'indication de la greffe

2. L'intervalle de temps entre la présentation initiale et la greffe

L'intervalle de temps entre le début des symptômes de la kératite infectieuse et la greffe de la membrane amniotique était en moyenne de 9,12 jours (avec un intervalle allant de 4 à 17 jours). La durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 12,12 jours, avec une variabilité allant de 2 à 21 jours.

3. Anesthésie

La majorité de nos patients (24 sur 26) ont été opérés sous anesthésie générale (AG), tandis que seulement 2 patients ont bénéficié d'une anesthésie locale (AL).

4. Technique chirurgicale

Les techniques chirurgicales les plus utilisées sont inlay multicouche 37,04% et mixte multicouche 33,33%.

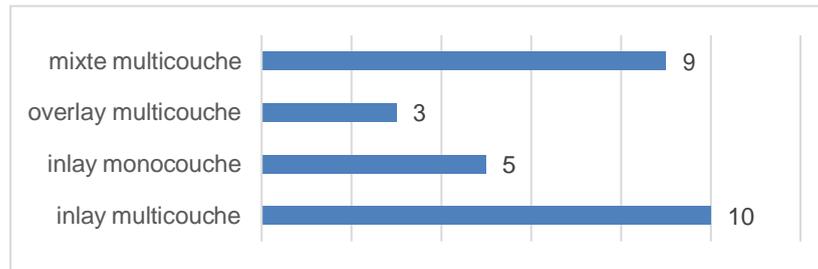


Figure 16 : Répartition selon la technique chirurgicale utilisée

5. Traitement post-opératoire

Après l'intervention, l'ensemble des patients ont reçu un traitement comprenant une antibiothérapie associée à des corticoïdes locaux. En cas de traitement étiologique spécifique, celui-ci a été maintenu et ajusté après l'intervention.

6. Surveillance post-opératoire

Concernant la surveillance post-opératoire, les patients greffés ont été régulièrement suivis avec des consultations quotidiennes pendant la première semaine, puis hebdomadaires pendant le premier mois, et ensuite mensuelles pendant une année. La période moyenne de suivi s'est établie à 4,57 mois (avec une fourchette allant de 3 à 15 mois).

IV. Evolution après greffe de la membrane amniotique

1. Taux de succès de la greffe :

Le taux de succès thérapeutique est estimé à 72 % en incriminant la cicatrisation cornéenne complète et le nettoyage de l'infiltrat.

2. Evolution structurelle :

2.1 Cicatrisation cornéenne :

- **Le temps nécessaire pour une cicatrisation cornéenne complète** (définie par une ré-épithélialisation complète et une résolution de l'infiltrat/ulcère) était en moyenne de 12,88 (4-22) jours.

Temps nécessaire à la cicatrisation cornéenne	Temps (jours)	Pourcentage
<7	3	11,11%
7-15	13	48,15%
>15	11	40,74%

Tableau 6 : Répartition selon le temps nécessaire à la cicatrisation cornéenne

- Cicatrisation cornéenne complète :

Dans notre série, le taux de cicatrisation cornéenne complète s'élève à 85%.

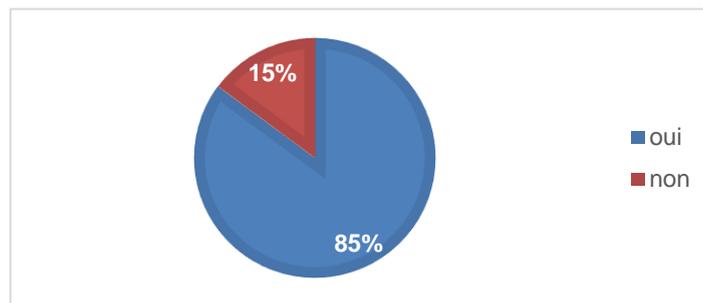


Figure 17 : Répartition selon la cicatrisation cornéenne complète



Figure 18 : KI perforé sur Kératopathie neurotrophique post-radique chez un patient ayant un cancer de cavum : A) A l'admission B) Après greffe C) Après intégration de la membrane amniotique

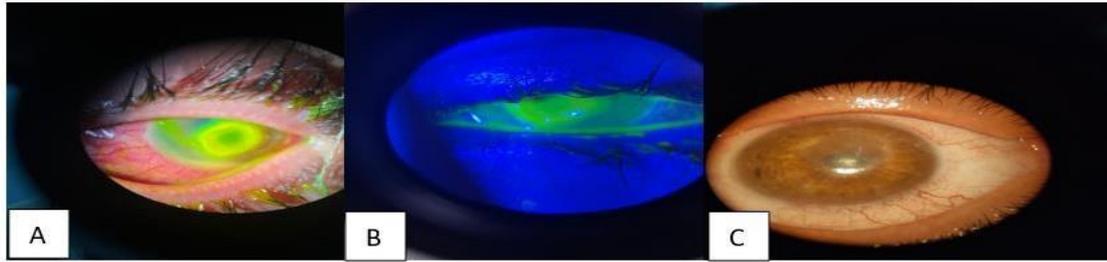


Figure 19 : KI à perforation imminente sur syndrome de Gougerot Sjögren. A) Avant greffe B) Image Fluorescéine C) Apres intégration de la membrane

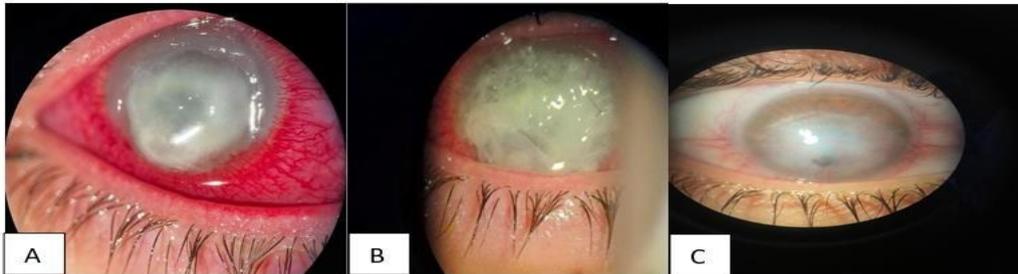


Figure 20 : KI résistante au traitement : A) A l'admission B) 1^{er} jour après greffe C) Intégration de la membrane amniotique

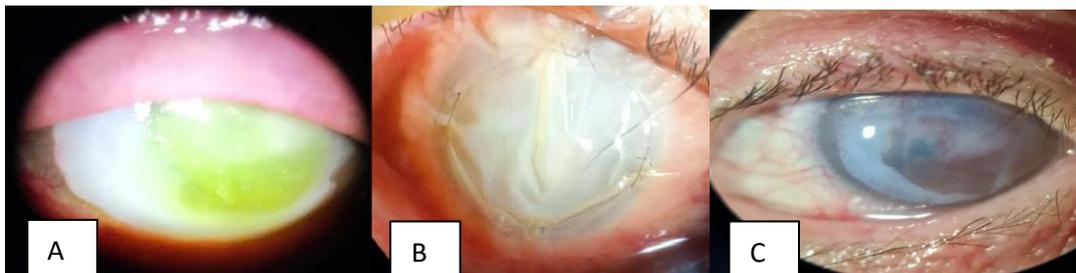


Figure 21 : KI perforée sur kératopathie neurotrophique : A) A l'admission B) greffe de membrane amniotique en multicouches C) intégration de la membrane

- **Cicatrisation cornéenne incomplète : Regreffe**

En raison d'une épithélialisation incomplète, 2 patients ont dû subir une nouvelle greffe avec une évolution favorable et une cicatrisation cornéenne complète.

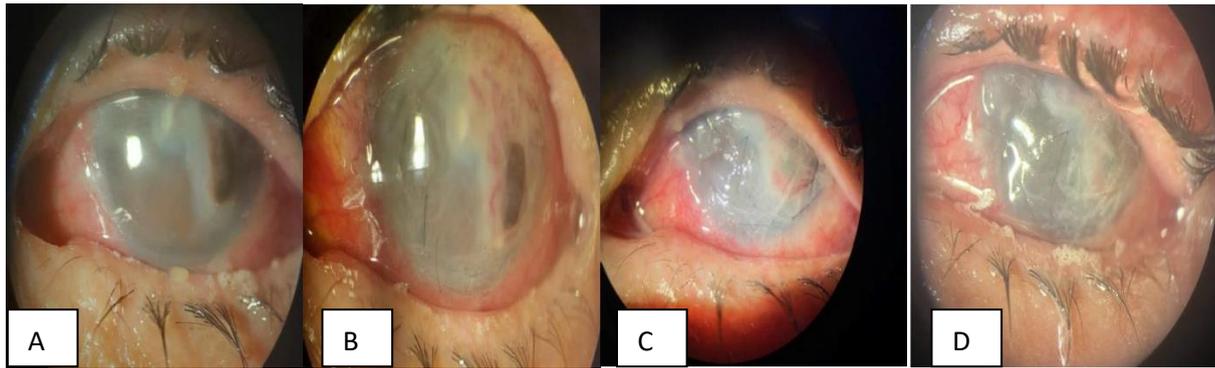


Figure 22 : KI perforé de l'OG compliquée d'une endophtalmie ayant bénéficié d'une greffe de membrane amniotique vouée à l'échec : A) A l'admission B) 2ème jour après la 1ère greffe C) A 2 semaines de la 1ère greffe D) 1^{er} jour post regreffe.

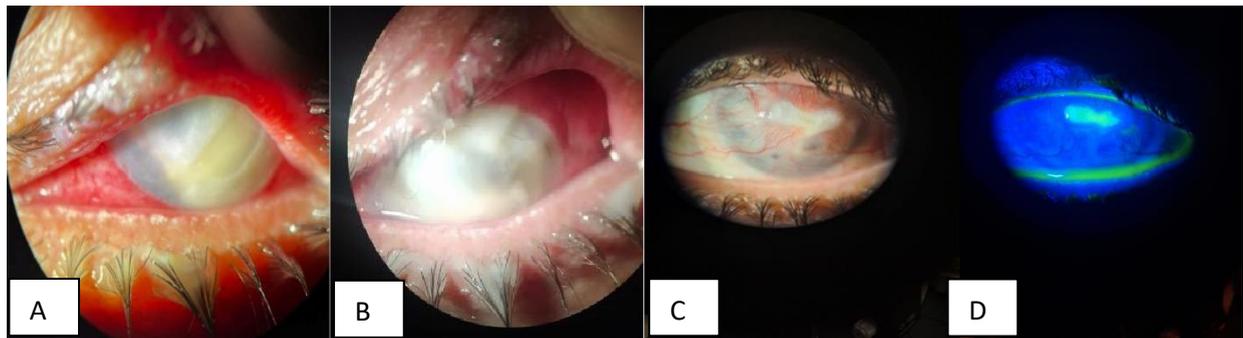


Figure 23 : KI sévère résistante au traitement ayant bénéficié d'une greffe de membrane amniotique vouée à l'échec : A) A l'admission B) 2ème jour après la 1ère greffe C et D : 2mois après la regreffe.

2.2 Néovascularisation cornéenne :

La néovascularisation cornéenne post-greffe est de 37,04%, comparée à 51,85% avant la greffe.

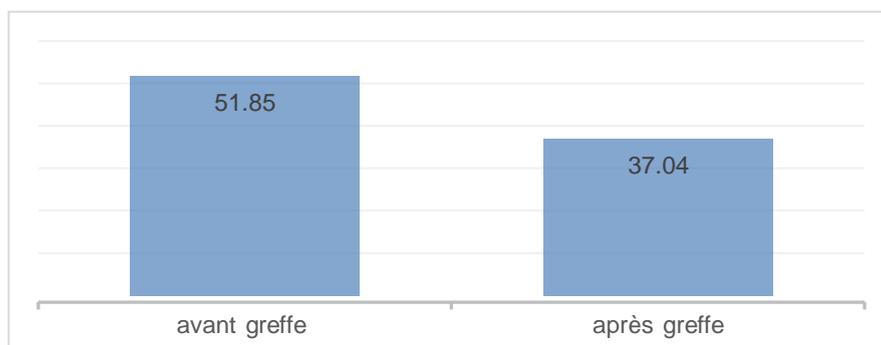


Figure 24 : Répartition selon la persistance de la néovascularisation cornéenne avant et après greffe

2.3 Inflammation oculaire

Régression des signes inflammatoires dans tous les cas opérés avec une diminution importante de l'hyper-hémie conjonctivale et du cercle périkératique.

3. Evolution fonctionnelle : Acuité visuelle finale (Logmar)

En termes d'acuité visuelle finale à 3 mois, nous avons observé un passage d'un intervalle de PL+ à CLD à 5m vers PL + à 2/10 avec un gain de 3 lignes.

Dans 17 cas, l'acuité visuelle a été améliorée, tandis qu'elle est restée inchangée dans 10 cas.

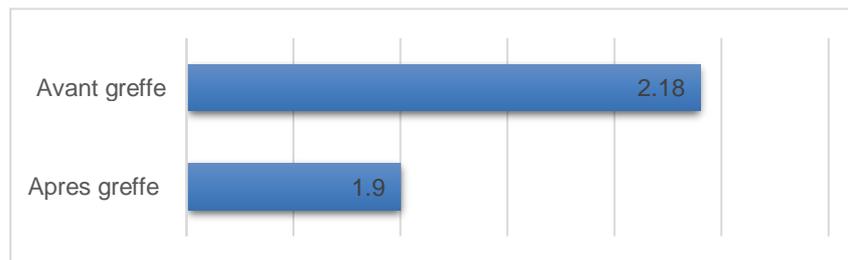


Figure 25 : Répartition selon l'évolution de l'acuité visuelle en logmar

4. Complications

Malgré la greffe de la membrane amniotique. 4 de 27 yeux ont connu une évolution vers des complications de leur kératite infectieuse, notamment :

Evolution simple	23	
Complications	Endophtalmie	1
	Phtyse du globe oculaire	1
	Aggravation de la kératite infectieuse	1
	Lâchage des points de suture	1

Tableau 7 : Répartition selon l'évolution vers les complications

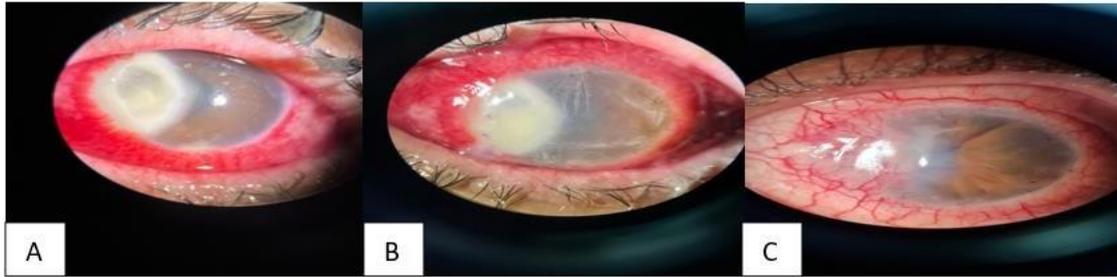


Figure 26 : KI à perforation imminente posttraumatique : A) A l'admission B) Après greffe C)) Evolution en phtyse

Discussion

I. Rappel anatomo-physiologique de la cornée

1. Embryologie de la cornée

La morphogénèse oculaire est un processus crucial qui débute lors de la quatrième semaine de développement embryonnaire. La cornée est la première structure de l'appareil visuel à se former. Elle présente une double composante ectodermique et mésodermique.

Au cours de la quatrième semaine de gestation, un processus d'évagination du tube neural conduit à la formation de la vésicule optique primaire. Au stade suivant, soit entre la quatrième et la cinquième semaine, la vésicule cristallinienne se détache. Ce phénomène induit une différenciation des cellules ectodermiques en épithélium cornéen.

Aux environs de la cinquième semaine de développement, les cellules de la crête neurale situées dans le mésenchyme périoculaire migrent le long de la bordure de la cupule optique pour occuper l'espace entre l'ectoderme et la face antérieure du cristallin. Ce processus conduit à la formation d'une couche Oligo cellulaire appelée endothélium cornéen, reposant sur une lame matricielle précurseur de la membrane basale connue sous le nom de membrane Descemet.

Vers la septième semaine, une seconde vague de cellules de la crête neurale s'infiltré entre l'endothélium et l'épithélium cornéen pour former le stroma cornéen.(8)

La formation de la membrane de Bowman se produit au cours du quatrième ou cinquième mois du développement embryonnaire. Cette structure est générée par une différenciation des couches superficielles du stroma cornéen.

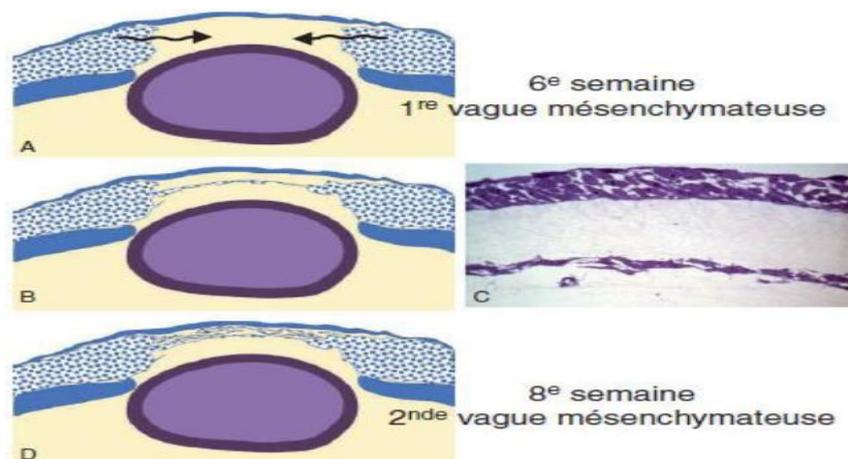


Figure 27 : Formation embryonnaire de la cornée (8)

2. Anatomie macroscopique

La cornée est une structure fibreuse, transparente et avasculaire qui forme la partie antérieure du globe oculaire. Elle représente environ 7% de la surface totale de l'œil, avec une forme légèrement elliptique caractérisée par un grand axe horizontal mesurant entre 11 et 12,5 mm, et un axe vertical plus court variant entre 10 et 11,5 mm. L'épaisseur de la cornée augmente progressivement depuis son centre vers sa périphérie, allant de 520 à 700 μm au niveau du limbe.

En tant que premier dioptré du système optique oculaire, la cornée est cruciale en tant que premier élément du système optique oculaire, contribuant significativement à son pouvoir de réfraction. En moyenne, elle a une puissance dioptrique d'environ 42 D, ce qui équivaut aux deux tiers du pouvoir de réfraction total de l'œil. (9)

La cornée présente une continuité avec deux autres structures oculaires : la sclère opaque et la conjonctive semi-transparente. La région de transition entre la cornée et la sclère est nommée limbe. Cette zone est caractérisée par une forte vascularisation et abrite des cellules souches épithéliales dotées d'une capacité de prolifération élevée.

D'un point de vue morphologique, la cornée présente une asymétrie asphérique. Son côté antérieur convexe interagit avec le film lacrymal pré-cornéen, la conjonctive palpébrale et les paupières lors de la fermeture ou du clignement des yeux. En revanche, sa face postérieure concave repose sur la limite externe de la chambre antérieure et le toit de l'angle irido-cornéen, établissant un contact direct avec l'humeur aqueuse. La circonférence de la cornée est délimitée par la conjonctive, l'épiclère, la sclère et les voies de drainage de l'humeur aqueuse au niveau du limbe.(9)

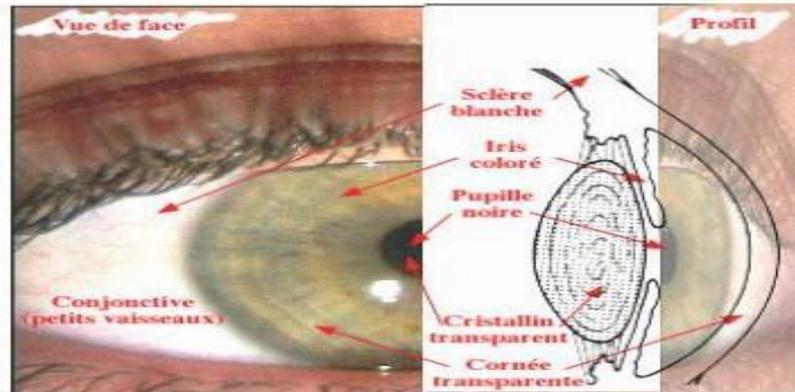


Figure 28 : schéma du segment antérieur de l'œil (3)

3. Anatomie microscopique

La structure de la cornée comprend six couches distinctes qui sont d'avant en arrière :

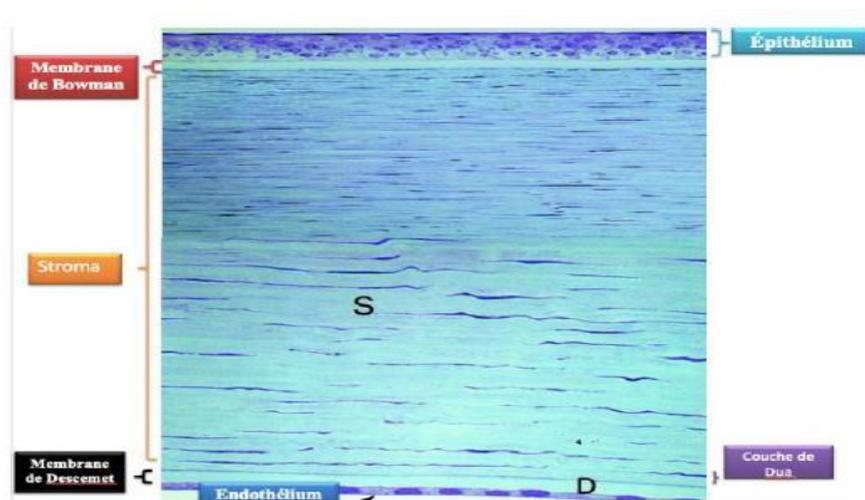


Figure 29 : Schéma montrant les différentes couches de la cornée (10)

3.1 L'épithélium cornéen :

L'épithélium malpighien pluristratifié non kératinisé de la cornée est en contact direct avec le film lacrymal, lui permettant d'interagir avec l'environnement extérieur. Cette couche partage à la fois des fonctions optiques et métaboliques avec ce dernier. Elle a une épaisseur moyenne variant entre 30 μm et 50 μm , ce qui équivaut à environ 10 % de l'épaisseur cornéenne totale.

L'épithélium cornéen se caractérise par sa capacité à se renouveler rapidement par rapport à l'épiderme. Sa partie centrale comprend généralement cinq à sept couches cellulaires

superposées, tandis que sa périphérie peut compter jusqu'à huit ou dix couches cellulaires. Les cellules épithéliales sont classiquement divisées en trois types :

- Les cellules superficielles : sont les plus différenciées, présentant une forme polygonale aplatie et une disposition en mosaïque irrégulière. Elles se trouvent en deux ou trois couches et sont destinées à se desquamer.
- Les cellules intermédiaires : occupent une position de transition entre les cellules superficielles et basales de l'épithélium cornéen. Au centre de la cornée, elles sont disposées en deux ou trois rangées cellulaires, tandis qu'en périphérie, elles peuvent former jusqu'à cinq ou six rangées. D'un point de vue morphologique, les cellules intermédiaires adoptent une forme polygonale avec deux faces, une antérieure convexe et une postérieure concave
- Les cellules basales : forment une monocouche, elles reposent directement sur la membrane basale. Elles constituent la couche germinative de l'épithélium cornéen.(9)

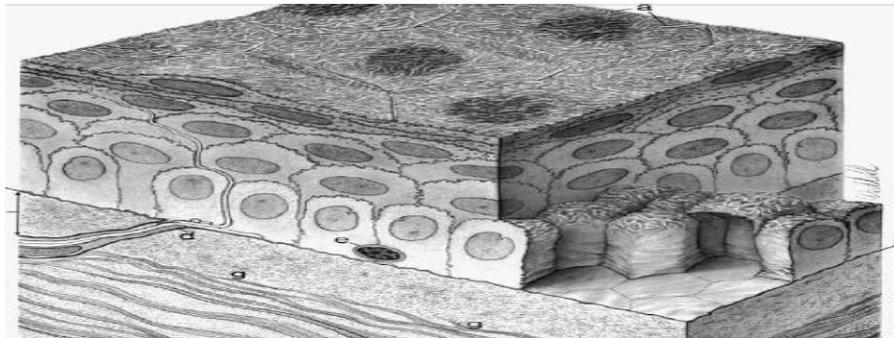


Figure 30 : Schéma tridimensionnel de l'épithélium cornéen (9) (a)- Cellules de surface (d)-Membrane basale (e)-Lymphocyte (3)

3.2 La membrane de Bowman :

Couche acellulaire, constituée de fibrilles de collagène dispersées dans la substance fondamentale. Elle est produite par les cellules basales de l'épithélium cornéen pendant la période embryonnaire et n'est pas régénérée tout au long de la vie. Ainsi, toute altération ou dommage causé à cette membrane sera permanent et entraînera des opacités cornéennes persistantes.(11)

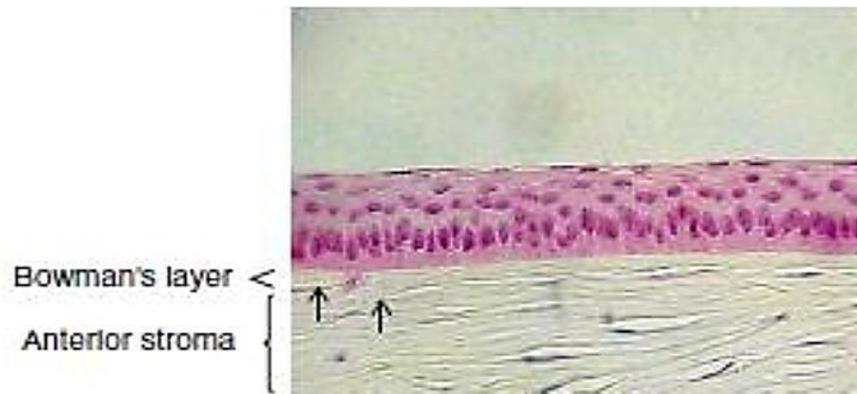


Figure 31 : Schéma en micrographie lumineuse montrant la couche de Bowman et le stroma antérieur (9)

3.3 Le stroma cornéen :

Il constitue la majeure partie, soit 90%, de l'épaisseur totale de la cornée, et est constitué de lamelles de collagène où se trouvent des kératocytes et de la substance fondamentale. Ce tissu présente une faible trophicité et est dépourvu de vascularisation.

- Les lamelles de collagène : Le stroma cornéen est constitué d'un agencement complexe de lamelles de collagène. Environ 200 à 250 de ces lamelles, sont disposées en empilement les unes sur les autres. Elles présentent une orientation parallèle entre elles et s'alignent également parallèlement à la surface de la cornée. Cette organisation spécifique des lamelles confère au stroma sa résistance physique ainsi que sa stabilité morphologique
- La substance fondamentale : remplit tout l'espace entre les fibres de collagène. Elle revêt une importance primordiale dans le maintien de la transparence de la cornée, car elle assure non seulement l'intégrité structurale des fibres de collagène mais aussi leur arrangement spatial rigoureusement organisé. Cette substance présente une abondance notable de mucopolysaccharides, ainsi qu'une teneur élevée en eau.
- Kératocytes : sont des cellules de type conjonctif présentes dans le stroma cornéen, représentant environ 2 % à 3 % du volume total. Elles se caractérisent par leur forme plate étoilée et leur disposition parallèle à la surface de la cornée et aux lamelles de collagène. Leur morphologie et leur fonction sont influencées par le milieu extracellulaire. Leur principale propriété est la biosynthèse de composants essentiels de la matrice extracellulaire tels que les mucopolysaccharides et le collagène. En cas de traumatisme, les kératocytes peuvent s'activer, migrer vers le site lésionnel et subir une transformation

en fibroblastes.(11) Ils jouent ainsi un rôle crucial dans les processus cicatriciels associés à la réparation tissulaire.



Figure 32 : Schéma représentant l'organisation des lamelles de collagène au sein du stroma (11)

3.4 La couche de Dua :

Couche acellulaire formée de 5 à 8 lamelles de collagène avec une épaisseur de 15 μm

3.5 La membrane de Descemet :

Il s'agit d'une membrane acellulaire, résistante, amorphe et élastique qui forme la membrane basale de l'endothélium cornéen, la séparant du stroma. Son épaisseur augmente avec l'âge et dans certains processus pathologiques, pouvant atteindre 3 à 4 μm voire même 10 à 12 μm . Composée de collagènes IV et VIII, elle contient également de la fibronectine, de la laminine de type 1 et des protéoglycanes héparane, dermatane et kératane sulfates. Sa production est assurée par les cellules endothéliales.

3.6 L'endothélium cornéen :

Représente le revêtement cornéen le plus postérieur ; il est en relation avec l'humeur aqueuse en arrière et avec la membrane de Descemet en avant. Cette couche unicellulaire se compose de cellules hexagonales et régulières mesurant environ 5 μm d'épaisseur et 20 μm de large. Le polymégathisme correspond à une augmentation excessive du volume des cellules endothéliales tandis que le pléomorphisme renvoie à une perte progressive du caractère hexagonal régulier de ces cellules. Les jonctions étroites (tight junctions) entre les cellules endothéliales assurent leur adhésion étroite tandis que les jonctions lâches (gap junctions) permettent un certain échange intercellulaire au niveau moléculaire entre ces dernières. Ces types particuliers d'interactions cellulaires expliquent notamment la perméabilité électrolytique grâce à l'action de la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, ainsi que l'échange de petites molécules et dans une certaine mesure d'eau. Cette perméabilité contribue au maintien de l'hydratation cornéenne et par

conséquent à la transparence cornéenne(12). Il convient également de noter que les cellules endothéliales ne se renouvellent pas régulièrement.

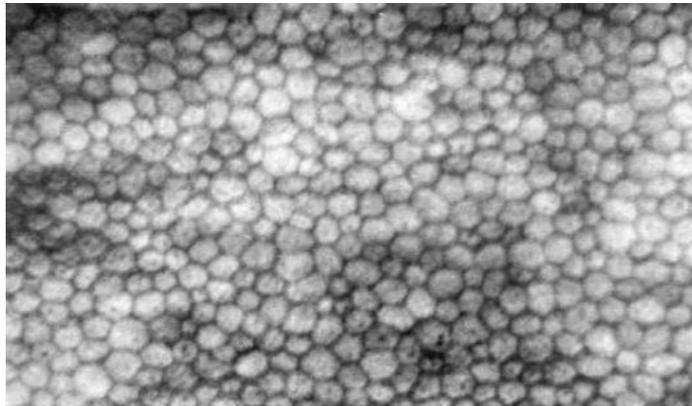


Figure 33 : Microscopie spéculaire montrant la mosaïque endothéliale. (9)

4. L'innervation de la cornée

La cornée est hautement innervée, ce qui la rend l'un des tissus les plus sensibles de tout le corps humain. Cependant, il convient de noter que certaines parties spécifiques de la cornée, à savoir le stroma antérieur, la membrane de Descemet et l'endothélium ne sont pas innervées (9)

La cornée reçoit une double innervation sensitive et sympathique. L'innervation "sensitive est fournie par les nerfs ciliaires issus de la branche ophtalmique du nerf Trijumeau. Les nerfs ciliaires longs et courts entrent dans la cornée à partir de sa périphérie selon un trajet radial. Ces nerfs sont renforcés par les nerfs ciliaires antérieurs de Boucheron, provenant de l'épisclère et de la conjonctive.

Près de 80 nerfs cornéens anastomosés se situent au niveau du limbe, qui s'organisent en réalisant un plexus péri-cornéen. Ces fibres nerveuses présentent une particularité structurelle importante. En effet, à environ 1 mm du limbe, elles perdent leur périnèvre ainsi que leur gaine isolante de myéline. Par conséquent, ces fibres se retrouvent entourées par la gaine de Schwann. Cette adaptation structurelle participe activement à la préservation et au maintien de la transparence cornéenne (10)

La majorité des fibres nerveuses stromales chez l'homme, sont situées dans le tiers antérieur du stroma. En se dirigeant vers le centre, ces rameaux nerveux ciliaires se séparent et se ramifient de manière dichotomique. Chaque fibre nerveuse est responsable de l'innervation d'une zone

précise de la cornée, formant ainsi un réseau dense qui se situe sous la couche de Bowman grâce à leur entrecroisement.(13)

Au cours des dernières années, l'application de la microscopie confocale in vivo (IVCM) a connu un succès notable en tant que méthode non invasive de visualisation des nerfs cornéens dans les tissus oculaires humains aussi bien sains que pathologiques. L'innervation sympathique et adrénergique est régulée par le ganglion cervical supérieur homolatéral.

5. Physiologie de la cornée

La cornée est connue pour ses caractéristiques optiques, sa transparence et sa biomécanique.

5.1 Les propriétés optiques :

La cornée est essentielle dans la transmission de plus de 85 % de la lumière incidente à travers différentes longueurs d'onde allant de 400 nm à 650 nm. En présence d'un milieu transparent et homogène, la lumière se déplace en ligne droite comme une onde électromagnétique, définie par son amplitude et sa longueur d'onde. Lorsque la lumière traverse l'œil, elle traverse une série de quatre dioptries sphériques centrés autour d'un axe de révolution : la cornée, l'humeur aqueuse de la chambre antérieure, le cristallin et le vitré. (8)

La cornée représente le premier dioptre du système optique de l'œil. En effet, elle contribue aux deux tiers du pouvoir réfractif global avec une puissance dioptrique estimée à 43 dioptries (D). Lorsque les faisceaux lumineux traversent cette structure, ils subissent différents phénomènes tels que la diffusion, la réflexion et la réfraction.

5.1.1 Diffusion :

Il s'agit d'un phénomène qui se produit lorsque les rayons lumineux interagissent avec la matière. Dans des circonstances physiologiques normales, ce phénomène est négligeable. Cependant, il peut augmenter en présence d'un œdème cornéen ou d'une cicatrisation imparfaite. (9) La structure tridimensionnelle du collagène présente une organisation cristalline, caractérisée par des distances constantes et régulières entre les fibrilles. Cette disposition particulière permet aux fibrilles de diffuser la lumière en générant deux types d'interférences : constructives et destructives, conformément à la théorie énoncée par Maurice.(14)

5.1.2 Réflexion :

La réflexion de la lumière sur la cornée peut être assimilée à celle d'un miroir convexe, où la lumière incidente est renvoyée de manière symétrique par rapport à cette surface oculaire. La qualité de cette réflexion dépend principalement de deux facteurs : la régularité de la surface cornéenne et l'état du film lacrymal.(9)

5.1.3 Réfraction :

La réfraction implique la capacité de faire converger les rayons lumineux.(15) Dans le cas de la cornée, la puissance réfractive dépend du rayon de courbure de celle-ci ainsi que de l'index de réfraction des différents milieux traversés par la lumière.

La puissance réfractive totale cornéenne résulte de l'addition de la réfraction provenant des différentes interfaces présentes : l'interface entre l'air et les larmes, entre les larmes et le tissu cornéen, ainsi qu'entre ce dernier et l'humeur aqueuse. Ces valeurs s'établissent respectivement aux alentours de +44D, +5D et -6D ; leur somme confère donc une puissance totale à la cornée équivalente à 43 dioptries.(16)

L'indice de réfraction globale prenant en compte la réfraction négative de la face postérieure de la cornée est de 1,3375.(9)

Il convient également noter que plus le rayon de courbure est faible, plus elle possède une forte puissance réfractive.(16)

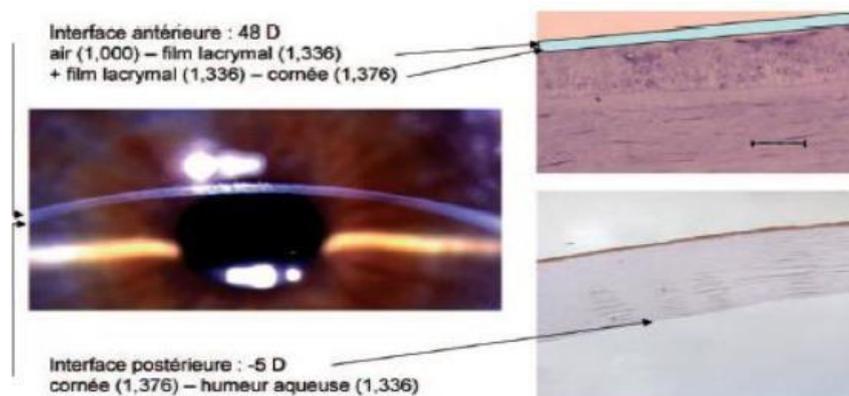


Figure 34 : Réfraction de la lumière par la cornée (13)

5.1.4 Aberration de sphéricité :

Il s'agit d'une aberration optique de haut niveau qui se caractérise par une focalisation excessive (aberration sphérique positive) ou insuffisante (aberration sphérique négative) des rayons optiques réfractés vers les bords de la pupille, par rapport à ceux réfractés au centre de la pupille. Cette aberration entraîne une dégradation de la qualité d'image sur la rétine, avec une perte de contraste. Elle peut également entraîner une expansion de la profondeur du champ visuel, ce qui peut être utile pour corriger certains problèmes liés à la presbytie. L'asphéricité caractéristique de la cornée permet de corriger cette aberration perçue cliniquement sous forme de halos(17)

5.2 Transparence cornéenne :

La caractéristique principale du tissu cornéen est sa transparence. Elle est due :

5.2.1 Organisation structurale des fibres de collagène :

Le stroma lamellaire, constituant majeur de l'épaisseur cornéenne avec une proportion de 90%, est caractérisé par la présence de fibres de collagène disposées selon un agencement spécifique. Dans le stroma antérieur, ces fibres sont parallèles, organisées en faisceaux interdigités tandis que dans le stroma postérieur, elles se superposent sous forme de plans. Cette disposition particulière des fibres confère à la cornée sa transparence. En effet, les fibres de collagène présentent des propriétés structurales régulières : leur distance mutuelle ainsi que leur diamètre moyen restent constantes et mesurent légèrement moins que la moitié d'une longueur d'onde visible (400 à 700 nm). Cependant, toute modification du diamètre des fibres ou de leur espacement altère cette régularité structurelle et entraîne une perte progressive de la transparence du stroma. (11)

5.2.2 Hydratation cornéenne :

La préservation de la transparence de la cornée repose sur le maintien d'un niveau relatif de déshydratation du stroma de la cornée. L'hydratation du stroma est directement liée à l'épaisseur de la cornée, qui se situe normalement entre 3,4 et 3,5 mm. Cette hydratation est influencée par plusieurs facteurs tels que la pression intra-oculaire, la pression stromale due au gonflement, le fonctionnement de la pompe endothéliale (Na⁺/ K⁺ ATPase) et l'intégrité de la barrière épithéliale. La régulation de l'hydratation de la cornée est un processus essentiel pour prévenir le développement d'un œdème cornéen.

➤ LA PRESSION INTRA OCULAIRE « PIO » ET LA PRESSION DU GONFLEMENT « PG » :

Les échanges d'eau entre le stroma et l'humeur aqueuse sont contrôlés par divers facteurs, dont le gradient d'osmolarité et l'influence des glycosaminoglycanes présents dans le stroma. Le gradient d'activité ionique crée une pression hydrostatique qui favorise le flux d'eau du stroma vers la chambre antérieure de l'œil. En revanche, les glycosaminoglycanes chargés négativement génèrent une répulsion qui attire l'eau vers le stroma, induisant ainsi une pression de gonflement du stroma cornéen. Cette pression de gonflement est habituellement comprise entre 50 et 60 mmHg dans des conditions normales.

En situation physiologique normale, lorsque la pompe endothéliale fonctionne correctement, que l'épaisseur de la cornée est normale et que la barrière épithéliale est intacte, un équilibre dynamique se maintient où la pression intraoculaire est inférieure à celle exercée par la pression de gonflement du stroma. Cet équilibre entraîne un flux constant d'eau vers le stroma, équilibré par les fonctions régulatrices de la pompe endothéliale.(14)

Toutefois, en cas de pression intraoculaire égale ou supérieure à celle exercée par la pression de gonflement du stroma, la capacité de déturgescence de la pompe endothéliale est dépassée par la demande excessive. Dans cette situation, lorsque la barrière épithéliale est intacte, l'eau s'accumule en arrière de l'épithélium, entraînant le développement d'un œdème sous-épithélial.(14)

➤ La fonction de la barrière épithéliale :

La barrière épithéliale de l'œil est soutenue par des jonctions serrées en bande entre les cellules, appelées zonula occludens, ainsi que par la présence du glycocalyx à la surface des cellules superficielles.

Au sein de l'épithélium, un processus de transport ionique est présent participant au maintien de l'hydratation du stroma. Cependant, ce rôle est mineur comparé aux autres mécanismes impliqués dans ce processus.

L'une des principales voies pour le transport ionique est réalisée par l'ATPase sodium potassium située dans la membrane latérobasale. Cette enzyme permet un transport actif du sodium vers le stroma oculaire. Le gradient transmembranaire créé par cette pompe favorise le flux de potassium et du chlore grâce au cotransporteur sodium-potassium-chlore présent dans les cellules épithéliales.

En particulier, concernant le chlore, son transport actif vers les larmes se fait via des canaux transmembranaires localisés au pôle apical des cellules épithéliales. Ce processus est contrôlé par des récepteurs β -adrénergiques.(14)

➤ Fonction de la barrière endothéliale :

La formation de la barrière endothéliale est due aux jonctions intercellulaires serrées focales, également appelées tight junctions de type macula occludens. Ces jonctions permettent le passage de l'eau, des petites molécules et de la peroxydase du raifort, mais bloquent les grosses molécules. Par rapport à la barrière épithéliale, la barrière endothéliale présente une perméabilité trois fois plus élevée pour l'eau.

Pour évaluer la fonction barrière in vivo, on peut étudier la perméabilité de l'endothélium à l'aide de la fluorophotométrie à la fluorescéine.

Le maintien efficace de cette fonction repose sur plusieurs éléments, dont l'adénosine triphosphatase (ATPase) sodium-potassium localisée sur les parois basolatérales des cellules endothéliales, l'anhydrase carbonique intracellulaire, un échangeur sodium-proton, un cotransporteur sodium-bicarbonate, ainsi qu'un système apical facilitant l'élimination du bicarbonate. Les échanges d'eau à travers l'endothélium sont principalement régulés par le gradient osmotique.

PG : pression de gonflement du stroma ; PH : pression hydrostatique ;

GAG : Glycosaminoglycanes ; double ligne en pointillée : espace intercellulaire.

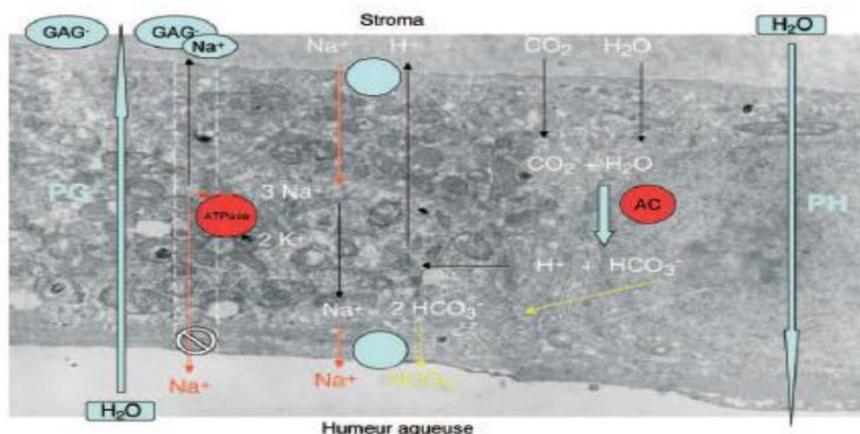


Figure 35 : Régulation de l'hydratation stromale (10)

5.2.3 Absence de vascularisation cornéenne :

Essentielle pour maintenir la transparence de la cornée, celle-ci résulte de la densité du stroma qui entrave la progression des vaisseaux sanguins dans une cornée saine. Cependant, dans certaines conditions pathologiques, des vaisseaux anormaux peuvent se développer à partir des cellules endothéliales et des capillaires des plexus péri cornéens, envahissant ainsi le stroma et l'épithélium en direction de la zone lésionnelle. Plusieurs facteurs contribuent à la formation de ces néovaisseaux, parmi lesquels les chimiokines jouent un rôle crucial, notamment le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ces chimiokines sont libérées en réponse à des signaux pro-inflammatoires tels que l'IL-1 et le TNF, ainsi qu'à divers agents infectieux tels que

5.2.4 L'inhibition de la réaction inflammatoire :

Les processus d'inhibition de la réaction inflammatoire sont divers et comprennent notamment le phénomène appelé "Anterior Chamber Associated Immune Deviation" (ACAID). Ce processus est caractérisé par une réponse immunitaire de tolérance induite par la présence d'alloantigènes dans la chambre antérieure de l'œil. L'ACAID inhibe à la fois les réactions d'hypersensibilité retardée et les réponses humorales dépendantes du complément.

L'induction de l'ACAID est un phénomène T-dépendant et dominant, qui nécessite la présence de l'antigène dans la chambre antérieure pour maintenir son efficacité. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme étant impliqués dans ce processus, tels que certaines cytokines telles que l'interleukine 4 (IL-4) et l'IL-10, l'hydrocortisone et hormone stimulant la mélanine. En outre, il a été observé qu'une molécule spécifique appelée Fas ligand contribue également de façon significative dans cette inhibition immunitaire au niveau cornéal. Cette molécule est exprimée constitutivement par les cellules épithéliales et endothéliales de la cornée, limitant ainsi les réactions immunitaires indésirables au sein de cet organe. Le fonctionnement du système Fas repose sur une liaison entre le lymphocyte exprimant sa propre molécule Fas avec le ligand correspondant présent à la surface des cellules cibles. Cette interaction protège ces dernières contre les actions destructrices des lymphocytes cytotoxiques alloréactifs, en provoquant une apoptose spécifique des lymphocytes lorsqu'ils entrent en contact avec les cellules cibles. Il est également suggéré que l'apoptose médiée par Fas joue un rôle clé dans le processus de l'ACAID.

5.2.5 L'absence de la gaine de myéline entourant les nerfs cornéens

5.3 Biomécanique de la cornée :

La biomécanique de la cornée se concentre sur les caractéristiques physiques qui influencent le comportement cornéen en réponse à des contraintes mécaniques. La cornée, en tant que tissu oculaire transparent, présente une nature viscoélastique globale.

- Lorsque la structure biomécanique normale de la cornée est altérée, cela peut entraîner un risque potentiel d'ectasie cornéenne soit naturelle soit secondaire.
- L'élasticité : une propriété physique qui mesure la résistance d'un matériau à se déformer sous l'application d'une contrainte externe, tout en étant capable de retrouver sa forme initiale lorsque cette contrainte est relâchée. Dans le contexte spécifique de la cornée humaine, plusieurs études ont été menées afin de déterminer son élasticité. Les résultats obtenus varient entre 0,1 et 57 kPa.
- La viscosité : Dans le cas d'un corps purement élastique, il ne se produit pas de latence lorsqu'il retourne à son état initial après avoir été soumis à une contrainte. Cependant, dans le cas d'un corps viscoélastique, un délai est observé entre la levée de la contrainte et le moment où le corps retrouve sa forme initiale. En effet, la vitesse de déformation est plus rapide que la vitesse de relaxation dans ce type de matériau.
- Ce phénomène peut être attribué à l'amortissement des déformations du matériau viscoélastique, qui représente une variation de viscosité. Cette variation entraîne une perte d'énergie cinétique qui est dissipée au milieu sous forme thermique par frottement. L'hystérésis représente ainsi cette perte d'énergie et elle peut être mesurée en Pascal par seconde (Pa/s).

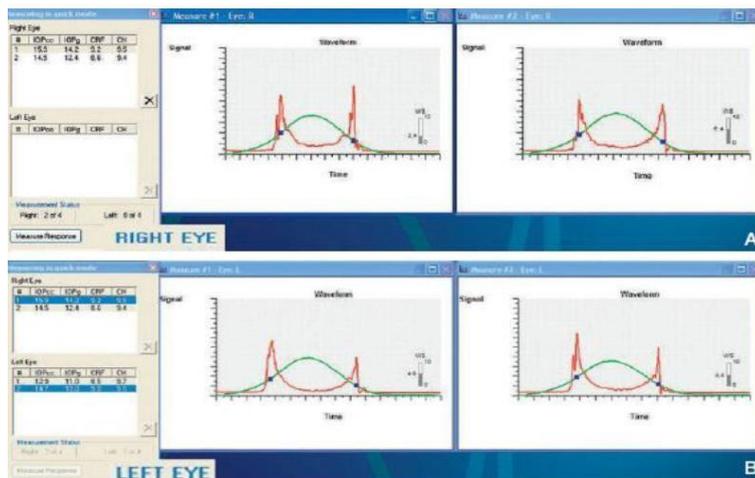


Figure 36 : A et B. Analyse de la biomécanique des cornées droite (A) et gauche (B) d'un même patient à l'aide de l'Ocular Response Analyze.

6. Cicatrisation cornéenne normale

Les lésions qui initient le processus de cicatrisation peuvent résulter des divers facteurs mécaniques, thermiques, chimiques, infectieux ou toxiques. Parmi ces facteurs figurent également les rayonnements ultraviolets (soleil, laser excimer) et les divers types de rayonnement laser.

Ces dommages cellulaires entraînent la mort des cellules, ce qui déclenche une réponse inflammatoire et démarre le processus de cicatrisation. Ce processus comprend une série d'étapes, notamment la détersion du tissu endommagé, la prolifération et la migration cellulaires, la réparation tissulaire, et finalement, la cessation progressive du processus cicatriciel.

La vitesse de cicatrisation de la cornée varie considérablement en fonction de la couche affectée : elle est rapide au niveau épithélial (prenant quelques heures à quelques jours), tandis que les membranes basales épithéliales et Descemet nécessitent plus de 6 mois pour cicatriser. Le stroma nécessite plusieurs années pour cicatriser, tandis que la membrane Bowman ne peut jamais être reconstituée. Si une lésion purement épithéliale a tendance à cicatriser sans problème majeur, une lésion stromale ou endothélio-descemétique conduit souvent à la formation définitive d'une cicatrice, entraînant une altération des fonctions physiologiques du stroma ou de l'endothélium cornéal.(18)

Nous présentons les étapes du processus de cicatrisation dans un ordre chronologique, mais il est essentiel de noter qu'elles interagissent entre elles et se superposent dans le temps.

6.1 Déterision du tissu lésé :

Dès les premières étapes de la cicatrisation, le système activateur du plasminogène/plasmine ainsi que les métalloprotéinases sont mis en action.

La plasmine exerce plusieurs effets, notamment le clivage des protéines de la matrice extracellulaire, l'activation d'enzymes telles que les pro collagénases et la stimulation de la voie du TGF- β . Les métalloprotéinases participent à la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire.

Cependant, une suractivité de ces systèmes plasmine et métalloprotéinases peut conduire à la formation d'une fonte stromale.(19)

6.2 Cicatrisation épithéliale

À la suite d'une lésion épithéliale, les cellules basales en périphérie de la zone lésée subissent des changements : elles arrêtent leur division, perdent leurs hémidesmosomes, deviennent plus volumineuses et projettent des pseudopodes riches en microfilaments d'actine à la surface de la matrice extracellulaire exposée. Ces microfilaments d'actine intracellulaires s'organisent en un réseau orienté dans la direction de la migration cellulaire et interagissent avec les intégrines transmembranaires via la vinculine. Par la suite, les intégrines se fixent à différentes protéines de la matrice extracellulaire telles que la fibronectine, la laminine et les collagènes. La fibronectine, produite par les cellules avoisinantes et apportée par les vaisseaux sanguins limbiques, le film lacrymal ou l'humeur aqueuse, joue un rôle essentiel dans ce mécanisme.

Environ six heures après la blessure, une seule couche de cellules épithéliales commence à migrer. Cette migration est déclenchée par des signaux solubles (chémotaxie) tels que l' α -FGF, l'EGF, ainsi que par des signaux de surface (haptotaxie) tels que la fibronectine et la laminine. La vitesse de migration est d'environ 0,04 à 0,07 mm par heure, et les mitoses se produisent derrière le front de prolifération.(20)

Ce processus est régulé par divers facteurs de croissance, notamment l'EGF, le FGF acide, le FGF basique, le TGF- α , le NGF et le TGF- β . Par exemple, l'EGF agit sur des récepteurs cellulaires saturables, accélérant ainsi la régénération épithéliale en favorisant la prolifération, l'adhésion à la fibronectine et la migration des cellules épithéliales. Le FGF basique et le FGF acide, libérés lors de la lésion, favorisent l'angiogenèse, la synthèse de la membrane basale et la neuromitogenèse. En outre, les kératocytes synthétisent de l'hépatocyte growth factor (HGF) et du kératinocyte growth factor (KGF), qui favorisent également la division épithéliale. L'IL6,

le TGF- α et le NGF sont d'autres facteurs de croissance qui contribuent à la cicatrisation épithéliale.(21)

Une fois que l'ulcération est recouverte par les cellules épithéliales, l'épithélium subit une redifférenciation et les hémidesmosomes se reforment. Par la suite, la membrane basale épithéliale se reconstitue. L'épithélium a tendance à égaliser les irrégularités de la surface cornéenne en s'épaississant dans les zones de perte de substance stromale et en s'affinant dans les zones épaissies (par exemple, fibrose sous-épithéliale). Ce processus de resurfaçage de la cornée par l'épithélium est lent. La cicatrisation épithéliale est ralentie en cas de dommage ou de dysfonctionnement de la membrane basale épithéliale, comme c'est le cas dans certaines dystrophies ou dégénérescences cornéennes, ou en présence de diabète. Dans ces cas, la reconstitution des complexes d'adhésion peut prendre plus de 12 mois.

6.3 Evènements initiaux de la cicatrisation stromale

Juste après la lésion de l'épithélium, les kératocytes entourant la zone affectée subissent une apoptose induite par des molécules telles que l'IL1, le Fas-ligand, la BMP-2, la BMP-4 et le TNF- α , libérées par l'épithélium endommagé. L'IL1 stimule la production de Fas-ligand par les kératocytes, qui agit de manière autocrine via son récepteur Fas situé à la surface des kératocytes.(20)

Dans les heures qui suivent la blessure initiale, un amas de polynucléaires neutrophiles, puis de monocytes, se forme autour de la zone lésée. Ces cellules inflammatoires parviennent à cet endroit par le biais des vaisseaux limniques, de l'humeur aqueuse ou du film lacrymal. Ce processus est déclenché par le facteur plaquettaire 4 et la fraction C du complément. La migration épithéliale facilite la création d'un bouchon à l'avant, tandis que la formation de fibrine favorise la création d'un caillot à l'arrière.

Aux bords de la zone où les kératocytes subissent l'apoptose, les autres kératocytes se multiplient et se dirigent vers la zone lésée grâce à l'activation du PDGF émanant de l'épithélium, de la fibronectine et des peptides collagéniques. Certains fibroblastes sont issus des monocytes sanguins, tandis que certains kératocytes se transforment en myofibroblastes sous l'influence du PDGF provenant de l'épithélium. Les kératocytes et les myofibroblastes s'organisent en un réseau périphérique qui favorise la réunion des berges de la plaie, processus connu sous le nom de contraction kératocytaire.

Divers facteurs de croissance, notamment l'EGF, le FGF basique, le HGF, le FGF acide et le facteur de croissance de type insuline 1 (IGF-1), stimulent la migration et la prolifération des kératocytes. En revanche, le TGF- β réduit la prolifération des kératocytes.(19)

6.4 Cicatrisation endothéliale et descemétique

En réponse à un stress, les cellules endothéliales peuvent subir une métaplasie fibroblastique, ce qui conduit à une altération de leur fonction de pompe et à une augmentation de la production de collagène de type IV. En cas de rupture de la membrane de Descemet, les cellules endothéliales produisent une nouvelle membrane basale sans éliminer la zone endommagée. Les cellules endothéliales en métaplasie fibroblastique recouvrent alors la partie lésée et synthétisent un tissu fibreux, avant que leur morphologie endothéliale ne soit rétablie. La récupération complète de la membrane de Descemet peut prendre jusqu'à 2 ans.

Suite à la destruction des cellules endothéliales, les cellules endommagées desquament dans la chambre antérieure, et la régénération de la membrane de Descemet se produit principalement par la prolifération des cellules environnantes intactes. Ce processus de migration cellulaire entraîne une modification de leur forme, caractérisée par un allongement et une perte de leur disposition hexagonale typique(20)

La restauration de la fonction de pompe peut s'étendre sur plusieurs jours à plusieurs mois, et il faut généralement 2 à 3 mois pour que les cellules endothéliales retrouvent leur forme hexagonale habituelle. Pendant le processus de cicatrisation endothéliale, des divisions cellulaires sans mitose et des fusions cellulaires peuvent conduire à la formation de cellules multinucléées, ce qui peut altérer la régularité de la disposition en mosaïque des cellules endothéliales.

La membrane de Descemet présente une résistance aux enzymes protéolytiques, ce qui conduit à la formation de descemetocele lors d'ulcérations cornéennes profondes. Dans des études expérimentales, certains facteurs de croissance tels que l'EGF, le FGF et le VEGF stimulent la prolifération et la migration des cellules endothéliales, tandis que le PDGF a un effet inhibiteur sur ces processus. L'IL4 peut également moduler ces réponses cellulaires.

6.5 Remodelage stromal

La détersion implique une fibrinolyse qui favorise la dissolution du caillot postérieur, ainsi que l'action des collagénases produites par les cellules épithéliales, qui dégradent le tissu cicatriciel. La contraction des kératocytes conduit à l'expulsion du bouchon épithélial. Les kératocytes sont

responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire, comprenant des fibrilles de collagène et des protéoglycanes. Une cicatrice récente se caractérise par la présence de collagène foetal et de collagène de type III, avec des fibrilles épaisses, des espaces interfibrillaires larges et un stroma hydrophile, ce qui lui confère son aspect opaque. Elle contient également du fibrinogène, de la fibronectine, de la laminine et du kératane sulfate faiblement sulfaté. Les myofibroblastes disparaissent progressivement en quelques semaines à quelques mois, ce qui entraîne une modification de la cicatrice vers une apparence moins opaque.

La résistance du tissu stromal cicatriciel diminue à environ 20 % de la normale après 3 semaines, puis atteint environ 60 % après 1 an. Cette résistance augmente progressivement pendant 3 à 4 ans jusqu'à atteindre environ 70 % de la normale.

La réinnervation de la cornée est un processus lent. L'IL1 produite par l'épithélium stimule la synthèse de métalloprotéinases et de collagénases par les kératocytes et les myofibroblastes. Le TGF- β diminue la production de collagénases et est impliqué dans la formation de la hase après photokératectomie réfractive. Il peut être inhibé par des composants du stroma de la membrane amniotique. L'IL1 augmente également la production de collagénases, tandis que l'IL6 diminue la synthèse de métalloprotéinases et augmente la synthèse de collagène.(22)

Expérimentalement, le FGF acide, le FGF basique et l'HGF stimulent la synthèse de collagène I par les kératocytes, tandis que l'HGF favorise la prolifération kératocytaire.(23)

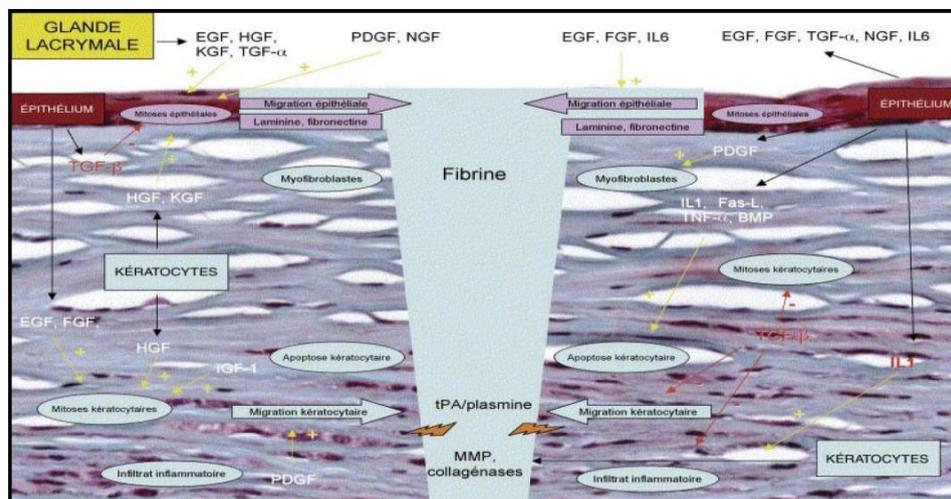


Figure 37 : Processus de la cicatrisation cornéenne épithéliale et stromale (3)

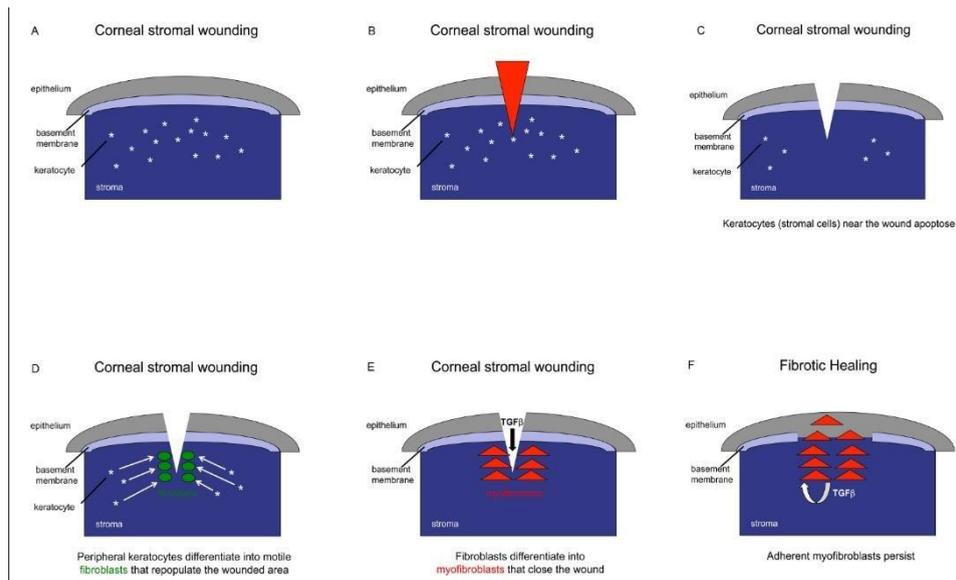


Figure 38 : Evénements cellulaires conduisant à la cicatrisation cornéenne (23)

II. Kératites bactériennes, fongiques et amibiennes :

1. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque associés aux infections cornéennes varient selon l'âge du patient. Pour les sujets jeunes, le port de lentilles de contact et les traumatismes cornéens (avec ou sans corps étranger) sont généralement impliqués. Chez les sujets âgés, on observe souvent des pathologies chroniques affectant la surface oculaire telles que la sécheresse oculaire, la dystrophie bulleuse, le trachome, les conjonctivites fibrosantes ainsi que des kératites neurotrophiques et neuroparalytiques causées par une insuffisance en cellules souches limbiqes. De plus, des anomalies palpébrales comme la blépharite, l'entropion, l'ectropion et lagophtalmie peuvent également être incriminées chez ces patients.(13)

D'autres facteurs de risque peuvent se manifester à n'importe quel âge, notamment : chirurgie réfractive (comme la greffe de cornée), immunodépression liée au diabète, utilisation prolongée de corticoïdes, infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), alcoolisme, dénutrition, automédication ou prescription prolongée de collyres contenant des corticoïdes ou des antibiotiques.

Toutefois, le principal facteur de risque d'infection cornéenne demeure le port de lentilles de contact. Il est retrouvé dans environ 40 à 50 % des kératites bactériennes, 25 à 40 % des kératites fongiques et 90 % des kératites amibiennes. (13) Aucun type spécifique ne protège contre ces infections. La probabilité augmente avec un port nocturne ou prolongé, une mauvaise hygiène lors du nettoyage ou manipulation ainsi qu'en présence d'une pathologie cornéenne sous-jacente. (24)

2. Diagnostic positif

2.1 Clinique

Les symptômes de la kératite infectieuse incluent des signes non spécifiques et généralement d'apparition soudaine. L'interrogatoire du patient retrouve les symptômes d'une atteinte cornéenne : œil rouge douloureux associé aux larmoiement, photophobie voire blépharospasme. La baisse d'acuité visuelle dépend de la localisation du foyer infectieux par rapport à l'axe optique, de l'inflammation intraoculaire induite, de la présence de sécrétions, et du larmoiement réflexe.

Lors de l'examen initial, divers signes peuvent être détectés, tels qu'un œdème palpébral, une hyperhémie conjonctivale avec cercle périkératique, une ulcération épithéliale qui se colore sous l'effet de la fluorescéine, accompagnée soit d'une inflammation étendue du stroma (kératite), soit d'un abcès localisé. Le diagnostic de kératite infectieuse est généralement simple, mais peut être plus complexe dans les cas où l'infection survient sur une cornée pathologique ou après un traitement antibiotique préalable.

L'examen biomicroscopique est crucial pour évaluer la gravité des lésions cornéennes et identifier toute complication potentielle. Cet examen permet de déterminer la localisation, les dimensions, la forme et la profondeur de l'infiltrat, ainsi que la régularité des limites et le nombre d'abcès. Il permet également d'évaluer l'épaisseur de la cornée, la présence d'un œdème, d'opacités cicatricielles, de néovaisseaux actifs ou inactifs, de sécrétions, ainsi que les signes d'inflammation dans le segment antérieur de l'œil, de sclérite ou d'endophtalmie. En cas de soupçon de kératite neurotrophique, il est crucial de réaliser un test de sensibilité cornéenne. La pression intraoculaire peut être élevée (trabéculite) ou basse (cyclite associée).(7)

	Kératite bactérienne	Kératite fongique	Kératite amibienne
Présentation clinique	<p>Bactéries Gram positif : Abscès de forme ronde ou ovale, de couleur blanc grisâtre, centrés et bien délimités ; ces abcès évoluent rapidement en atteignant le stroma profond et sont accompagnés d'un hypopion, de plis radiaires de Descemet et d'un dépôt endothélial de fibrine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bactéries Gram négatif : Abscès diffus rapidement nécrotiques, avec un œdème important péri lésionnel, des sécrétions mucopurulentes abondantes, une fonte stromale, la formation d'un anneau immunitaire, et un descemetocele ; une perforation peut survenir après 3 à 5 jours en l'absence de traitement adapté. 	<p>Les symptômes initiaux sont progressifs, caractérisés par une rougeur conjonctivale, une douleur d'intensité variable, une surface épithéliale présentant souvent une coloration grisâtre et irrégulière, parfois intacte. On observe également un infiltrat stromal aux contours irréguliers, souvent bombé, parfois accompagné d'un infiltrat satellite, de fibrine dans la chambre antérieure et d'un hypopion. Ces infections présentent une résistance aux antibiotiques et peuvent rapidement s'aggraver sous corticoïdes dans le cas d'infections fongiques à champignons filamenteux, tandis que l'évolution est plus lente dans les infections à levures. Les perforations cornéennes sont 5 à 6 fois plus fréquentes que dans les kératites bactériennes.</p>	<p>Au stade initial, les symptômes comprennent une vision floue, des douleurs et une sensibilité accrue à la lumière. Les lésions épithéliales se manifestent sous forme de kératite ponctuée superficielle, avec des infiltrats sous-épithéliaux granulaires, des pseudodendrites et une kératonévrite radiaire. Les lésions satellites peuvent être absentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Après deux mois d'évolution, on observe une baisse significative de la vision, des douleurs intenses, un infiltrat stromal disciforme, la formation d'un anneau immunitaire, un œdème cornéen, un hypopion et parfois une sclérite.

Tableau 8 : les principales caractéristiques des kératites bactériennes, fongiques et amibiennes (13)

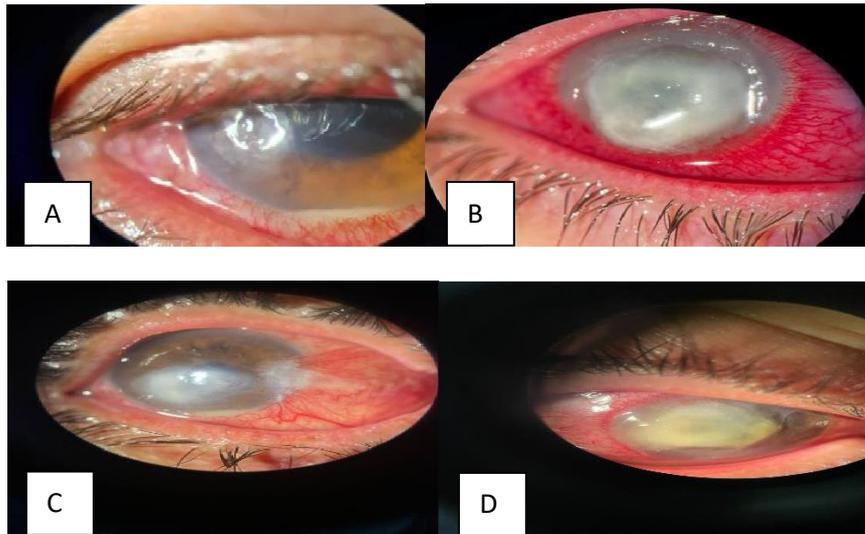


Figure 39 : kératites bactériennes A) Ulcère à *E. coli* B) Ulcère à *Pseudomonas* C) Ulcère à *staphylococcus aureus* D) Ulcère à *Proteus pneumoniae* (Photos de notre service)

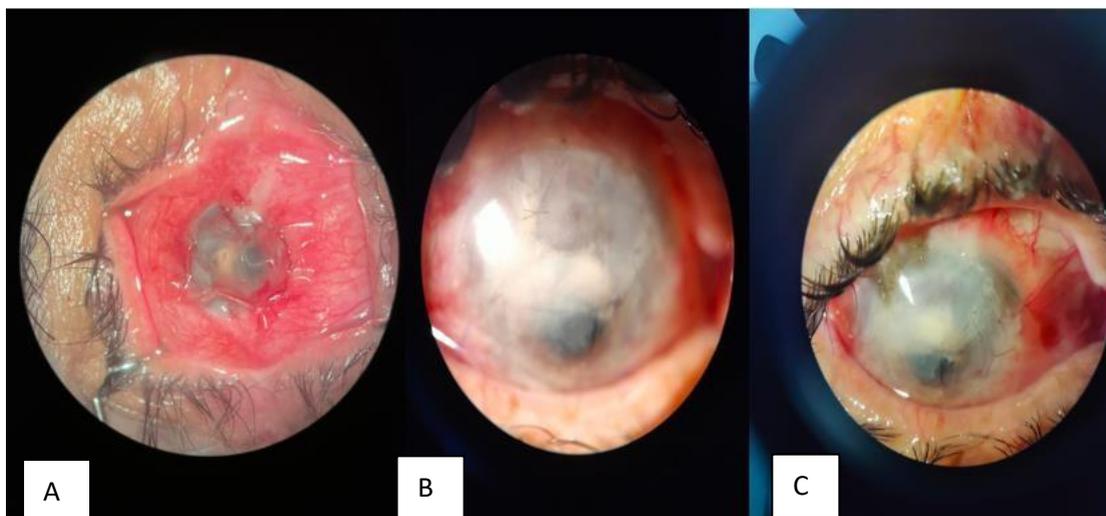


Figure 40 : Perforation sur abcès fongique A) Photo le jour de la greffe. B) et C) Après greffe de membrane amniotique (Photos de notre service)

Les critères de gravité des kératites infectieuses peuvent être de nature locale ou générale. Ils correspondent aux critères couramment utilisés pour évaluer si une hospitalisation est nécessaire, conduire des investigations microbiologiques approfondies et décider de la mise en place d'un traitement anti-infectieux intensifié.

Critères locaux	Critères généraux
<ul style="list-style-type: none"> • Règle des 1, 2, 3 : présence d'un abcès ou d'une kératite : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Accompagné d'un Tyndall supérieur à 1+ ➤ Diamètre dépassant 2 mm ➤ Localisé à une distance inférieure à 3 mm de l'axe optique • Présence de sclérite associée • Présence d'endophtalmie associée • Risque imminent ou avéré de perforation • Soupçon d'infection par Pseudomonas ou Neisseria • Aggravation malgré un traitement antibiotique de 24 heures • Implication bilatérale • Antécédents de greffe de cornée • Période postopératoire d'une chirurgie réfractive 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Monophtalmie ➤ Jeune âge (enfant) ➤ Immunodéficience ➤ Non-respect du traitement.

Tableau 9 : les critères de gravité d'une kératite infectieuse. (13)

2.2 Paraclinique

Après l'examen clinique, le clinicien peut avoir une idée de l'orientation du diagnostic microbiologique. Toutefois, la majorité des signes cliniques manquent de spécificité. Les ophtalmologistes expérimentés ont une capacité d'environ 60 % pour prédire avec précision les résultats du diagnostic microbiologique en cas de suspicion de kératite infectieuse.(7) C'est pourquoi le diagnostic étiologique de certitude repose sur l'examen microbiologique du produit de grattage cornéen, qui s'avère indispensable dans certaines circonstances.

2.2.1 Microbiologie

Il est fortement recommandé de procéder à un examen microbiologique dans les trois cas suivants : suspicion de kératite bactérienne avec des signes de gravité, présence de symptômes atypiques ou de facteurs de risque suggérant une kératite amibienne ou fongique. Celui-ci permettra d'identifier les germes responsables de l'infection et de réaliser un antibiogramme et

antifongogramme en cas d'isolement d'une bactérie ou d'un champignon. Il est crucial d'effectuer ces prélèvements microbiologiques en urgence.

Le grattage cornéen est la méthode privilégiée pour le prélèvement, effectuée par un ophtalmologiste soit à la lampe à fente, soit au bloc opératoire sous microscope, après une anesthésie topique à l'aide d'un collyre unidose sans conservateur. L'utilisation de gants stériles sans talc est indispensable, surtout lorsqu'il y a une utilisation concomitante de techniques de biologie moléculaire telles que la polymérase chain reaction (PCR). Un kit de prélèvement standardisé est utilisé pour permettre un examen microbiologique complet du produit de grattage cornéen. Idéalement, ces prélèvements doivent être effectués avant tout traitement local anti-infectieux ou après une fenêtre thérapeutique. Le grattage consiste à prélever la base et les bords de l'abcès après l'élimination des débris nécrotiques et de la fibrine, ce qui constitue un débridement mécanique, qui a également un effet thérapeutique initial, car il réduit la charge microbienne et facilite la pénétration des traitement anti-infectieux. Dans la mesure du possible, l'ensemencement des échantillons doit être réalisé par l'ophtalmologiste lui-même.

Les prélèvements cornéens, ainsi que tout le matériel associé tel que les boîtiers, lentilles de contact et flacons de collyres usagés, doivent être transportés au laboratoire de microbiologie dans l'heure qui suit.

- Kératites bactériennes :

Un premier prélèvement est réalisé sur une lame porte-objet pour un examen direct, suivi de l'ensemencement dans des milieux de culture spécifiques pour la recherche de bactéries (tels que gélose chocolat PolyViteX®, milieu Portagerm®, milieu PGY), conformément aux protocoles des centres.

L'examen direct réalisé après l'utilisation du May-Grünwald-Giemsa (MGG) ou de la coloration de Gram offre une réponse rapide en déterminant la présence ou l'absence de bactéries, de cocci ou de bacilles à Gram positif ou négatif.

L'analyse cytologique des cellules inflammatoires provenant du prélèvement peut apporter des indications diagnostiques en révélant la présence de polynucléaires neutrophiles, signe d'une infection bactérienne. Les cultures bactériennes permettent de détecter la présence de bactéries dans un délai de 24 à 72 heures après le prélèvement, sauf dans les cas d'organismes à croissance particulièrement lente (tels que *Propionibacterium acnes*, certaines corynébactéries, mycobactéries, bactéries à croissance déficiente) ou lorsque des traitements antibiotiques ont

déjà été administrés. Un antibiogramme spécifique aux germes identifiés est fourni dans les 48 à 72 heures. Cet essai permet d'évaluer en laboratoire la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.

Une fois que les agents pathogènes responsables de l'infection sont identifiés, un test d'antibiogramme est systématiquement effectué et les résultats sont généralement disponibles dans les 48 à 72 heures suivantes. Selon les études, le prélèvement par grattage cornéen permet d'identifier la bactérie responsable dans 56 à 83% des cas. (25) Cependant, si un traitement antibiotique a été administré avant le prélèvement ou si le nettoyage de la surface oculaire a été insuffisant, laissant des traces d'anesthésiques sur la cornée, le taux de détection positive est estimé entre 41 et 58% selon la littérature. (26) Lorsque l'analyse microbiologique est effectuée à partir des lentilles de contact ou de leurs étuis, un résultat positif est obtenu dans 70 à 85% des cas, mais les agents pathogènes isolés, souvent des bacilles Gram négatif (tels que *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*), ne correspondent pas toujours à ceux responsables de l'infection.

En règle générale, un prélèvement conjonctival n'est pas nécessaire, sauf en cas de kératite suppurée aiguë. Cependant, son interprétation est complexe en raison de la présence abondante de la flore conjonctivale saprophyte dans les culs-de-sac conjonctivaux. Dans les cas d'infections profondes atteignant le stroma et ne répondant pas au traitement anti-infectieux, lorsque le grattage cornéen est inefficace ou en cas de suspicion de kératite microcristalline (*Streptocoques* oraux), d'infection à mycobactéries atypiques ou de pathogènes à croissance lente (comme les champignons ou *Nocardia*), une biopsie de la cornée peut être envisagée.

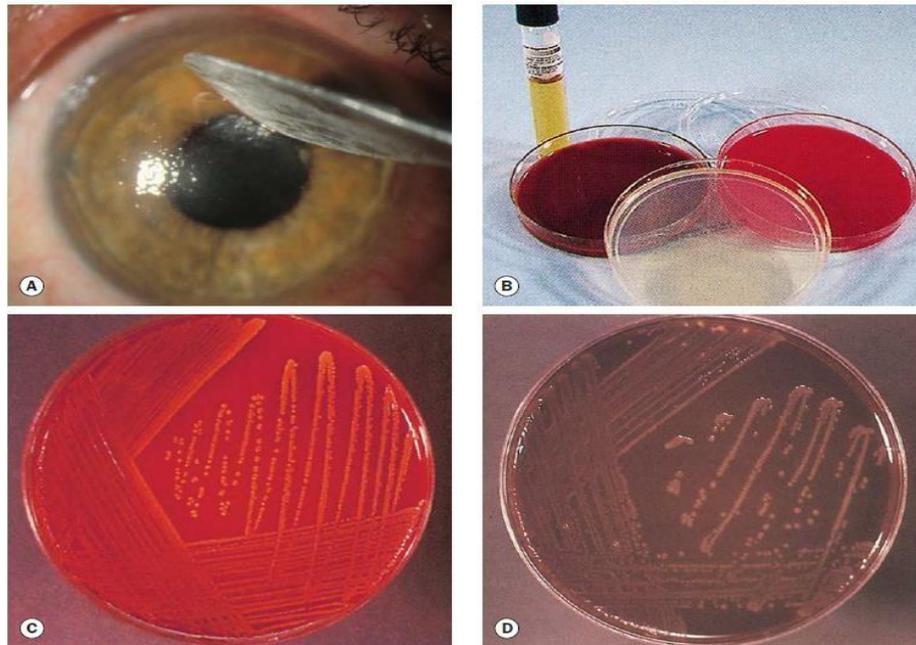


Figure 41 : Bactériologie. (A) Grattage de cornée ; (B) milieux de culture ; (C) *Staphylococcus aureus*, mis en culture sur une gélose au sang, formant des colonies dorées avec une surface brillante ; (D) *Neisseria gonorrhoeae* mis en culture sur une gélose chocolat. (19)

- Kératites fongiques

L'échantillon prélevé est étalé sur une lame, puis fixé et coloré à l'aide d'une coloration de Gram, MGG (May-Grünwald-Giemsa) ou Grocott en vue d'un examen direct. Parallèlement, un milieu de culture fongique, contenant des antibiotiques et exempt d'inhibiteurs, est ensemencé. Généralement, les résultats de culture deviennent "positifs" après 3 à 4 jours, bien que certains champignons puissent nécessiter plusieurs semaines de culture pour être détectés. En présence d'un traitement anti-infectieux préalable, l'utilisation d'un milieu liquide de Sabouraud peut s'avérer utile. L'identification du champignon repose sur une analyse morphologique ainsi que des tests biochimiques, tandis que des antifongogrammes sont parfois réalisés pour évaluer la sensibilité aux antifongiques.

Le diagnostic mycologique par PCR est actuellement en phase d'évaluation, mais sa sensibilité semble prometteuse (93 %), surtout lorsque les cultures ne montrent pas de résultat positif(27). Une analyse bactériologique doit toujours être réalisée car des co-infections bactériennes surviennent dans 30 % des cas. La recherche d'amibes et d'herpès est entreprise en fonction du contexte clinique.

- Kératites amibiennes

L'examen direct est réalisé en appliquant un étalement mince sur une lame suivie d'une coloration avec la méthode May-Grünwald-Giemsa (MGG). Cette approche permet une observation immédiate au microscope optique (grossissement $\times 200$ et $\times 400$) pour détecter les amibes (kystes et trophozoïtes), les cellules cornéennes ainsi que d'autres agents pathogènes tels que les bactéries et les champignons.

La culture est effectuée sur des milieux non nutritifs en gélose ou en milieu liquide, enrichis avec une suspension d'*Escherichia coli*. En général, la culture est positive après 3 jours d'incubation (cette période peut s'étendre à 15 à 21 jours en cas de traitement antérieur), cependant, son taux de réussite est relativement bas, atteignant environ 50 à 60 %.(28)

En comparaison, la PCR (réaction en chaîne par polymérase) se révèle être extrêmement sensible (avec une sensibilité actuellement proche de 100 %). Cette technique fournit des résultats positifs même en présence d'un seul kyste amibien.(29)

2.2.2 Imagerie

L'utilisation du microscope confocal in vivo pour examiner la cornée infectée représente un outil précieux pour établir un diagnostic positif et surveiller l'évolution des kératites amibiennes et fongiques. De plus, l'imagerie par tomographie par cohérence optique (OCT) de la cornée peut être extrêmement utile pour évaluer les kératites infectieuses. Cette technique permet de quantifier le volume de l'infiltration stromale et de mesurer l'épaisseur résiduelle de la cornée.(30)

L'utilisation de techniques d'imagerie avancées telles que le microscope confocal in vivo et l'OCT, complète l'examen clinique traditionnel et améliore la précision du diagnostic, La surveillance de la progression de la maladie et l'évaluation de l'efficacité du traitement des kératites infectieuses.

3. Diagnostic étiologique :

La répartition des agents pathogènes tels que les bactéries, les champignons et les virus varie en fonction de la localisation géographique des cas observés. Dans les pays occidentaux, les ulcères et les kératites infectieuses non virales sont principalement causés par des bactéries, représentant entre 95 % et 98 % des cas. Les infections fongiques et amibiennes sont rares dans ces régions.(7)

Les infections de la cornée peuvent être déclenchées par de nombreuses bactéries aérobies et anaérobies. Cependant, la grande majorité des cas de kératite bactérienne (environ 90 %) sont attribuables à quatre groupes principaux : les staphylocoques, les streptocoques, les Pseudomonas et d'autres bacilles à Gram négatif comme Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Moraxella et Proteus. Ces bactéries proviennent généralement de la flore cutanée (Gram positif) ou digestive (Gram négatif) du patient. Elles peuvent se retrouver en association les unes avec les autres et/ou avec d'autres agents pathogènes tels que des amibes ou des champignons, particulièrement chez les individus portant des lentilles de contact.

On a identifié plus de 70 espèces de champignons associées aux kératites. Les champignons filamenteux tels que Fusarium, Aspergillus et Curvularia, ainsi que les levures comme Candida, sont les plus fréquemment retrouvés. Les champignons filamenteux se trouvent partout dans l'environnement, sur les plantes, dans le sol et dans l'air. Les levures sont également largement présentes dans divers environnements tels que le sol, les objets, la nourriture, le tube digestif, la sphère urogénitale et la peau. Certains champignons peuvent même être normalement présents sur les paupières et la conjonctive, en particulier chez les personnes travaillant en extérieur dans des conditions chaudes et humides.

La grande majorité des kératites amibiennes sont causées par le genre Acanthamoeba, avec le génotype T4 étant le plus courant. Ces amibes libres sont des organismes unicellulaires répandus partout dans l'environnement, que ce soit dans l'air, le sol ou l'eau, quelle que soit leur origine. Elles peuvent également être présentes dans les voies respiratoires des êtres humains, où des anticorps spécifiques sont détectés chez 50 % à 100 % des individus

4. Traitement hors membrane amniotique humaine :

La kératite infectieuse constitue une urgence thérapeutique. En l'absence d'un traitement anti-infectieux rapide et adapté, un abcès cornéen peut entraîner des complications visuelles graves, telles qu'une perforation cornéenne, une endophtalmie ou une opacification permanente de la cornée.(31)

Si le patient ne présente aucun signe de gravité, le traitement est administré en ambulatoire. Il consiste généralement en une monothérapie ou une bithérapie à base d'anti-infectieux standard. Une surveillance active et rapprochée est ensuite assurée pendant 24 heures.

Si des signes de gravité sont détectés, le patient est immédiatement hospitalisé et un grattage cornéen obligatoire est réalisé pour établir le diagnostic microbiologique. Dans ces situations,

un traitement anti-infectieux est mis en place rapidement pour couvrir un large spectre d'agents pathogènes potentiels.

Le traitement initial est adapté par la suite en fonction de l'évolution clinique du patient, des résultats de l'examen direct, de la culture et de l'antibiogramme ou de l'antifongogramme.

4.1 Traitement médical

4.1.1 Traitement anti-infectieux :

- Antibiotiques :

Les modalités d'administration des traitements diffèrent en fonction de la gravité et de l'étiologie de l'affection oculaire. Dans le domaine de l'ophtalmologie, les collyres sont les voies d'administration les plus couramment utilisées localement. Une injection sous-conjonctivale peut être bénéfique en cas d'extension vers la sclère, de risque de perforation ou de mauvaise observance du traitement. Les antibiotiques administrés par voie systémique (intraveineuse ou orale) ne sont pas recommandés, sauf en cas d'endophtalmie, de sclérite associée ou en cas de suspicion d'infection à gonocoque.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation de pommades antibiotiques pendant la phase aiguë de l'infection, car elles pourraient réduire la pénétration des collyres. Cependant, cette forme galénique présente l'avantage d'augmenter le temps de contact avec la cornée et est particulièrement indiquée chez les enfants ou pour une application nocturne

Il existe une variété de collyres antibiotiques accessibles en officine ou en milieu hospitalier (collyres renforcés). Peu importe l'antibiotique prescrit, qu'il soit renforcé ou non, une "dose de charge" (application répétée toutes les 5 à 10 minutes pendant la première heure de traitement) permet d'atteindre rapidement des concentrations satisfaisantes dans la cornée. Il est essentiel de respecter un intervalle de 5 minutes entre chaque instillation de collyre. Par la suite, les collyres sont prescrits à raison d'une goutte par heure pendant 48 heures. Après 48 heures, la fréquence des instillations d'antibiotiques est généralement réduite en raison d'une tolérance locale insuffisante (douleur lors de l'application) et de la possibilité d'apparition de réactions toxiques comme la kératite ponctuée ou un retard de cicatrisation.

La durée optimale du traitement antibiotique n'est pas clairement définie. En règle générale, pour les kératites bactériennes légères ou modérées (ne répondant pas aux critères de gravité) le traitement dure environ 2 semaines, tandis que pour les cas plus sévères, il peut s'étendre jusqu'à 4 semaines voire plus.

Il est préférable de disposer d'au moins deux antibiotiques actifs contre la bactérie identifiée, afin d'assurer une meilleure couverture contre l'infection.

Les collyres fortifiés :

Les antibiotiques topiques fortifiés sont des médicaments élaborés en milieu hospitalier à partir d'antibiotiques disponibles sous forme de poudre, de lyophilisat ou d'injection. Ces antibiotiques présentent deux avantages majeurs : ils sont préparés à des concentrations élevées, permettant ainsi d'obtenir une concentration intra-cornéenne importante, et ils offrent une plus grande diversité d'antibiotiques pouvant être préparés, qui ne sont pas disponibles commercialement. Cependant, leur utilisation peut être restreinte en raison de leur toxicité locale, entraînant souvent un réflexe de larmoiement lors de leur instillation. Ce réflexe de larmoiement réduit la concentration du principe actif dans l'œil.

- Indications : Ils sont prescrits en cas de kératites bactériennes graves ou en cas d'échec du traitement par des collyres commerciaux en monothérapie. Ils sont principalement administrés en bi ou trithérapie synergique afin de couvrir un large spectre bactérien impliqué dans la kératite.

- Les différents antibiotiques disponibles :

- **Bêtalactamines** : La famille des bêtalactamines constitue la principale classe d'antibiotiques utilisés par voie générale de nos jours. Elle englobe les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. Ces antibiotiques sont bactéricides, agissant de manière dépendante du temps, et présentent généralement peu d'effets secondaires. Leur spectre d'action est large mais peut varier selon les molécules, et certaines bactéries pathogènes en ophtalmologie, telles que *Chlamydia trachomatis* et les staphylocoques résistants à la méticilline, échappent à leur action.

Aucune molécule de la famille des bêtalactamines n'est commercialisée sous forme topique en raison de leur instabilité en solution. Cependant, des collyres renforcés et des préparations pour injections péri-oculaires peuvent être préparés en pharmacie hospitalière. (32)

La Cefotaxime, un antibiotique appartenant à la famille des céphalosporines de troisième génération, est bactéricide et se distingue par sa haute résistance aux β -lactamases. Son spectre antibactérien est large, incluant notamment les bactéries Gram - et *Pseudomonas aeruginosa*. (7)

– **Glycopeptides** : La Vancomycine est un antibiotique de la classe des Glycopeptides. Elle est efficace contre les bactéries Gram + et les Cocci Gram -. Son mécanisme d'action consiste à inhiber la synthèse de la paroi bactérienne, et elle présente une activité bactéricide lente dépendante du temps sur les bactéries en phase de multiplication, ainsi qu'un effet post-antibiotique.

La Vancomycine est le traitement de choix en cas de résistance aux staphylocoques (y compris *S. aureus* méticilline résistants) ainsi que dans les cas d'infections sévères à streptocoques et entérocoques. (32)

– **Aminosides** : Les aminosides agissent rapidement en tant qu'agents bactéricides, présentant une efficacité dépendante de la concentration et un effet post-antibiotique.

- Les associations de collyres renforcés en milieu hospitalier recommandées :
 - Solution contenant Piperacilline à 20 mg/ml, gentamycine à 15 mg/ml et vancomycine à 50 mg/ml.
 - Solution comprenant Cefazidime à 20 mg/ml et vancomycine à 50 mg/ml.
 - Solution combinant Cefazoline à 50 mg/ml et tobramycine à 20 mg/ml.
- Préparation hospitalière :

Famille		DCI	Concentration	Solvant	Durée de conservation maximale
Bêtalactamines	C1G	Cefazoline	50mg/ml	NaCl 0,9%	3j
	C3G	Ceftazidime	De 12,5 à 50 mg/ml	NaCl 0,9%	10j
	Uréidopénicilline	Pipéracilline	20mg/ml	NaCl 0,9%	7j
Glycopeptides		Vancomycine	50mg/ml	Eau pour préparation injectable	30j
Aminosides		Gentamicine	15mg/ml	NaCl 0,9%	7j
		Tobramycine	20 a 50mg/ml	NaCl 0,9%	3j

Tableau 10 : Préparations antibiotiques utilisables sous forme de collyres fortifiés (7)

Les collyres disponibles en pharmacie (fluoroquinolones, aminosides, cyclines) : sont aisément accessibles, présentent un risque moindre de toxicité et sont plus économiques que les formulations renforcées. Leur efficacité dans le traitement des abcès cornéens peu sévères est comparable à celle des collyres renforcés.(33) Cependant, l'utilisation excessive et parfois inappropriée de ces collyres (utilisation dans des cas douteux, posologies insuffisantes, traitements prolongés, arrêts progressifs, etc.) favorise le développement de résistances bactériennes, rendant certaines de ces molécules inefficaces.(34)

- Fluoroquinolones : Les fluoroquinolones offrent une large couverture bactérienne, incluant à la fois les bactéries Gram positif et Gram négatif, et elles sont bien absorbées dans la cornée. Les études montrent que la monothérapie par fluoroquinolone est aussi efficace, voire plus, que l'utilisation combinée avec des collyres fortifiés.(35) Les comparaisons entre les collyres fortifiés et les fluoroquinolones dans le traitement des kératites bactériennes peu sévères n'ont pas révélé de différences statistiquement significatives en termes d'efficacité. Cependant, des essais contrôlés randomisés comparant les fluoroquinolones aux collyres topiques fortifiés pour le traitement des kératites bactériennes sévères sont actuellement indisponibles.

L'utilisation d'antibiotiques topiques renforcés est recommandée pour les infiltrats cornéens de grande taille et/ou visuellement significatifs, notamment en présence d'hypopion. Cependant, la monothérapie par fluoroquinolone est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et est préconisée par de nombreux experts. (32) La ciprofloxacine 0,3% est considérée comme l'antibiotique ophtalmique à action bactéricide la plus rapide et la plus efficace parmi les fluoroquinolones en collyre. Par conséquent, les fluoroquinolones sont généralement privilégiées en première intention, avec les collyres renforcés comme alternative. Cependant, il existe un risque d'échec pour la monothérapie par fluoroquinolone en raison de la résistance bactérienne.

- Aminosides : La Gentamicine et la Tobramycine sont parmi les aminosides les plus fréquemment prescrits pour le traitement de la kératite bactérienne. La Tobramycine est disponible en pharmacie avec une concentration de 0,3%, tandis que la Gentamicine topique est préparée sous forme de collyre renforcé au sein de la pharmacie hospitalière.
- Macrolides : Leur effet dépend du temps et est classiquement bactériostatique, mais peut être bactéricide à forte concentration pour certaines espèces, notamment pour l'azithromycine, agissant sur des bactéries telles que les staphylocoques, les streptocoques

et *Haemophilus influenzae*. L'Azithromycine 15 mg/g est le seul collyre de la famille des macrolides disponible en pharmacie. Il est prescrit pour le traitement des conjonctivites trachomateuses. Toutefois, il peut également être associé aux fluoroquinolones dans le traitement des kératites bactériennes.

- Cyclines : Les cyclines présentent une bonne pénétration tissulaire. En ce qui concerne leur application sur la surface oculaire, les cyclines sont généralement utilisées par voie générale en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-collagénases, notamment dans le traitement de la rosacée, qu'elle soit associée ou non à une atteinte oculaire, ainsi que dans les cas de brûlures cornéennes. (7)

Pour les kératites bactériennes ne présentant pas un risque visuel immédiat (critères de gravité locaux non présents) : quinolone + ou - aminoside ou rifamycine.

- **Antifongiques :**

La gestion de la kératite provoquée par des champignons filamenteux demeure un défi malgré l'utilisation de médicaments antifongiques par voie topique et systémique, ainsi que des procédures chirurgicales complémentaires. Les ulcères fongiques présentent souvent des résultats moins favorables que les ulcères d'origine bactérienne, et les informations disponibles pour orienter le traitement sont limitées.(32)

L'amphotéricine B démontre une activité antifongique étendue in vitro contre les levures, avec une efficacité variable contre les champignons filamenteux. Sous forme de collyre, ses propriétés de solubilité restreinte et de stabilité limitée entravent sa capacité à traverser efficacement la cornée. Son utilisation est associée à une toxicité locale significative, incluant plusieurs effets indésirables notamment la kératite ponctuée superficielle, un ralentissement de la cicatrisation épithéliale, le chémosis, ainsi qu'une coloration jaune-verte de la cornée et de la conjonctive. Néanmoins, en dépit de ces inconvénients, le collyre contenant de l'amphotéricine B à une concentration de 0,15 % ou 0,25 % reste le meilleur compromis en termes d'efficacité et de tolérance. Il convient de souligner que ce traitement est exclusivement fabriqué par les pharmacies hospitalières.

Les triazolés, appartenant à la famille des azolés, se distinguent par une toxicité réduite et un spectre d'action étendu. De plus, ils présentent une bonne biodisponibilité systémique et une pénétration efficace dans la cornée lorsqu'administrés par voie orale. Ils sont efficaces contre les champignons filamenteux, tels que l'itraconazole (Sporanox®) et le voriconazole (Vfend®), ainsi que contre les levures, comme le fluconazole (Triflucan®). Le voriconazole peut être

administré par voie orale avec une biodisponibilité excellente, et il est également disponible en administration intraveineuse. Certains établissements hospitaliers proposent un collyre contenant du voriconazole à la concentration de 10 mg/ml (1 %)(36) En cas de kératomycoses résistantes (37) ou compliquées d'endophtalmie (38), des injections intrastromales de voriconazole (50 µg/0,1 ml) ou intracamérulaires (100 µg) ont été envisagées.

Il peut être nécessaire d'utiliser des antibiotiques à large spectre pour traiter une infection bactérienne secondaire éventuelle.

L'hospitalisation est requise en cas des lésions stromales.

Généralement, le traitement commence par l'instillation d'une goutte toutes les heures pendant une semaine, puis toutes les deux heures pendant trois semaines. Ensuite, la posologie et le choix des antifongiques sont adaptés en fonction de l'identification de l'agent fongique en cause, des résultats de l'antifongogramme et de l'évolution clinique de l'infection.

La durée minimale recommandée du traitement varie entre 6 semaines (pour les atteintes superficielles) et plusieurs mois (pour les atteintes profondes de la cornée).

Kératite épithéliale	Atteinte profonde de la cornée	Endophtalmie ou Evolution défavorable
<p>Traitement local se fait uniquement par collyre</p>	<p>Traitement général doit être ajouté</p>	<p>Discussion au cas par cas est nécessaire</p>
<p>En cas d'identification de levures, on utilise de l'amphotéricine B avec ou sans fluconazole. Pour les infections à champignons filamenteux identifiées, on utilise une combinaison d'amphotéricine B et de voriconazole .</p>	<p>En cas d'identification de champignons filamenteux, le voriconazole (VfendR) est administré par voie orale. Si des levures sont identifiées, le fluconazole (TriflucanR) est administré par voie orale.</p>	<p>Les options incluent l'administration intraveineuse de CancidasR (caspofungine), l'injection intrastromale de voriconazole à une concentration de 50 µg/0,1 ml, l'injection intracaméculaire de voriconazole à une concentration de 100 µg/0,1 ml, ainsi que l'injection intravitréenne ou intracaméculaire d'amphotéricine B à une concentration de 5 µg/0,1 ml</p>

Tableau 11 : Traitement des kératites fongiques (7)

- **Antiamibiens :**

Le traitement visant à éradiquer les amibes doit cibler à la fois les kystes et les trophozoïtes. Les kystes, en raison de leur enveloppe protectrice, sont nettement plus résistants que les trophozoïtes. Par conséquent, une molécule pour être efficace doit avoir des propriétés kysticides.

In vitro, les biguanides (comme la chlorhexidine et le polyhexaméthylène biguanide ou PHMB) démontrent la plus grande activité antitrophozoïte et kysticide parmi toutes les molécules étudiées. La chlorhexidine à 0,02 % et le PHMB à 0,02 % démontrent une efficacité clinique comparable, ce qui en fait le choix de traitement initial. Ces collyres spécifiques sont exclusivement préparés et fournis par les pharmacies hospitalières.

En cas d'atteinte superficielle, le traitement se fait par de collyres anti-amibiens locaux uniquement. Pour les lésions profondes de la cornée, de sclérite ou de complications intra-oculaires, un traitement anti-infectieux systémique est ajouté. L'hospitalisation est requise pour les cas à évolution rapide avec atteinte stromale, pour les douleurs intenses ou en cas de non-respect du traitement.

La durée habituelle du traitement varie de deux à trois mois en cas d'atteinte de l'épithélium et peut s'étendre sur plusieurs mois si présence de lésion profonde de la cornée.

Il est fréquent de constater une toxicité locale associée aux médicaments antiamibiens.

Kératite amibienne épithéliale	Kératite amibienne stromale
<p>Traitement exclusivement par collyres.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Solution à base de PHMB 0,02 % ou de chlorhexidine 0,02 % (disponible dans les pharmacies hospitalières) : <ol style="list-style-type: none"> 1. Une goutte par heure, y compris la nuit, les premier et 2eme jours 2. Ensuite, une goutte par heure pendant le jour, du 3eme au 5eme jour 3. Puis, une goutte toutes les 2 heures, du 6eme au 13eme jour 4. Ensuite, une goutte 4 fois par jour, du 14eme au 20eme jour 5. Le traitement doit être poursuivi pendant deux à trois mois. <ul style="list-style-type: none"> - Hexamidine (DesomedineR 0,1 %) : <ul style="list-style-type: none"> - une goutte par heure, y compris la nuit, les 1er et 2eme jours - Ensuite, une goutte quatre fois par jour pendant deux à trois mois. 	<p>un traitement combinant des collyres et un traitement général est nécessaire. Le voriconazole (VFendR) est prescrit à une dose de 400 mg par jour. Un bilan hépatique est recommandé avant et pendant le traitement en raison du risque potentiel d'hépatotoxicité. La durée du traitement est de plusieurs mois.</p>

Tableau 12 : Prise en charge des kératites amibiennes (7)

4.1.2 Mesures adjuvantes

En cas de sécrétions oculaires abondantes, il est recommandé de pratiquer plusieurs lavages oculaires par jour avec du sérum physiologique en utilisant des compresses stériles. Avant l'administration des collyres, il est crucial de se laver le visage d'une façon quotidienne avec du savon et de désinfecter les mains par une solution hydroalcoolique. En fonction des besoins, d'autres types de collyres peuvent être utilisés, comme des collyres cycloplégiques pour soulager la douleur en association avec des antalgiques par voie orale, ainsi que des collyres hypotonisants.

Il est déconseillé de mettre un pansement oculaire pendant la phase aiguë de l'infection. De plus, il est fortement conseillé de ne pas porter de lentilles de contact. Si une affection sous-jacente de la cornée ou des paupières est présente, un traitement approprié est nécessaire et idéalement devrait être administré simultanément.

4.2 Traitement chirurgical

4.2.1 La greffe de la cornée :

Il peut être nécessaire de réaliser une greffe de cornée "à chaud" dans certaines situations où l'intégrité de l'œil est menacée, comme lors d'une infection sévère persistante malgré un traitement médical ou une perforation cornéenne imminente ou avérée, il peut être nécessaire d'envisager une greffe de cornée "à chaud". Deux approches thérapeutiques possibles sont la kératoplastie lamellaire profonde (KLP) et la kératoplastie transfixiante (KT). Une récente étude a indiqué des taux de succès thérapeutique (Pas de récurrence infectieuse) de 84 % pour la KLP et de 88 % pour la KT.(39)

Cependant, il y a des différences dans les résultats visuels entre les deux techniques. La KLP présente une acuité visuelle corrigée égale ou supérieure à 6,3/10e, tandis que ce chiffre est de seulement 20 % dans le groupe de patients ayant subi une greffe transfixiante. Le gain d'acuité visuelle moyen est également supérieur pour la KLP (7,27 lignes) par rapport à la KT (4,76 lignes), et le taux de survie du greffon à 1 an est meilleur pour la KLP (90 %) que pour la KT (78 %). (40)

Cependant, il est essentiel de souligner que le pronostic des greffes de cornée est peu favorable lorsqu'elles sont réalisées sur un œil infecté et inflammatoire. Il est recommandé de retarder la greffe et d'attendre au moins 9 à 12 mois après la résolution de l'infection.

4.2.2 Autres techniques :

Parmi les autres techniques utilisées, on trouve l'emploi de colle cyanoacrylate ou une greffe-bouchon en cas de perforation de faible diamètre.

Le **Crosslinking cornéen** est une technique novatrice visant à modifier la biomécanique cornéenne et à augmenter sa rigidité. Son utilité dans le traitement des kératites infectieuses est actuellement en phase d'évaluation, et les résultats obtenus jusqu'à présent s'avèrent prometteurs. Deux principales procédures sont utilisées pour sa réalisation :

- Technique Epi-off : Cette méthode implique une désépithélialisation des 7 mm centraux de la cornée à l'aide d'un scarificateur après un anesthésie topique. Ensuite, de la riboflavine

est instillée sur la cornée désépithélialisée toutes les 5 minutes pendant 30 minutes, suivie d'une irradiation par deux diodes UVA (370 nm) placées à 1 cm de la cornée pendant 30 minutes, utilisant une fluence de 3mW/cm², ce qui correspond à une dose de 5,4J/cm.

- Technique épi-ON : Également appelée crosslinking transépithélial (TE-CXL), cette méthode permet d'éviter les inconvénients liés à la désépithélialisation cornéenne. Elle contribue significativement à diminuer l'inconfort ressenti par les patients aussi bien pendant la période pré-opératoire que post-opératoire, améliorant ainsi leur confort global. Cette technique implique l'utilisation d'une solution de riboflavine phosphate à 0,1 % et de dextran T500, renforcée par l'ajout de trométamol et d'EDTA. Ces additifs affaiblissent les jonctions serrées des cellules épithéliales cornéennes, facilitant ainsi la pénétration de la riboflavine dans le stroma cornéen à travers les jonctions et la membrane basale, sans nécessiter de désépithélialisation préalable.

Diverses études ont examiné la pertinence du crosslinking dans la prise en charge des infections cornéennes graves et ne répondant pas aux traitements conventionnels. Elles ont révélé un effet bactéricide et fongicide de l'exposition aux UVA associée à l'utilisation de la riboflavine, ce qui permet d'interrompre la progression des ulcères cornéens infectieux chroniques résistant aux traitements traditionnels et de favoriser leur réépithélialisation. Le mode d'action exact du crosslinking demeure sujet à débat, avec diverses théories avancées. Certaines suggèrent qu'il pourrait inhiber les enzymes protéolytiques du collagène tout en renforçant celui-ci, tandis que d'autres évoquent un potentiel effet cytotoxique direct des UVA associés à la riboflavine sur les microorganismes.

Lors du 9^e congrès international sur le crosslinking cornéen en 2013 à Dublin, un consensus a été atteint concernant une nouvelle appellation spécifique du crosslinking dans le contexte des kératites infectieuses, nommée PACK-CXL pour PhotoActivated Chromophore for Keratitis. Des études ont démontré l'efficacité bénéfique du PACK-CXL en tant que traitement d'appoint pour contrôler les infections graves et réduire les complications, telles que la perforation cornéenne ou la récurrence..(41)

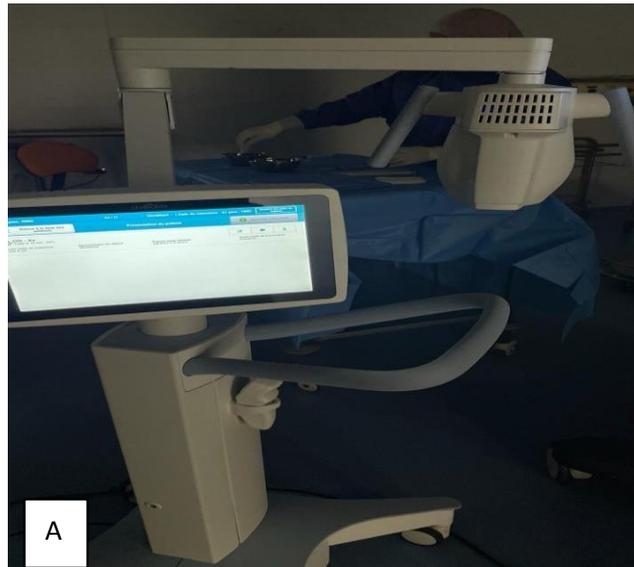


Figure 42 : Crosslinking A) Appareil utilisé pour PACK-CXL B) Paramètres employés pour PACK-CXL chez nos 2 malades avec kératite infectieuse sévère. (Photos de notre service)

III. Kératites virales

Les consultations en ophtalmologie sont fréquemment motivées par les infections de la surface oculaire provoquées par les virus de l'herpès simplex (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV). Bien que certaines présentations cliniques soient clairement identifiables, d'autres peuvent revêtir des aspects plus complexes à diagnostiquer. Cependant, agir rapidement pour établir un diagnostic précis et entamer le traitement demeure la meilleure approche pour préserver une vision nette. Cela revêt une grande importance, car les kératites herpétiques demeurent la principale cause de perte de vision acquise d'origine infectieuse dans les pays occidentaux. (7)

1. Facteurs de risque :

L'incidence des infections par les virus de l'herpès simplex (HSV) et du virus varicelle-zona (VZV) est presque inévitable au cours de la vie, affectant toute la population et pouvant conduire au développement d'une kératite. Environ 18 000 cas d'herpès cornéen sont estimés survenir chaque année en France(42). Un antécédant d'herpès buccal ne représente pas un facteur de prédisposition. Cependant, des conditions telles que l'immunosuppression locale (y compris l'usage de corticoïdes), l'inflammation (incluant l'effet des prostaglandines), et particulièrement toute agression nerveuse de la cornée (exposition aux rayons ultraviolets, interventions chirurgicales dans la région antérieure de l'œil) favorisent la prolifération du virus HSV.

Certains facteurs rendent certains individus plus sujets à des formes plus graves d'herpès. Les patients allergiques présentent davantage de cas de formes stromales nécrosantes, tandis que chez les enfants, on observe des formes récurrentes de kératites stromales, souvent bilatérales.(43)

Un historique récent ou partiel de varicelle ou de zona représente le principal facteur de risque pour le développement de kératites à VZV. Près de la moitié des patients atteints de zona ophtalmique présentent des complications inflammatoires, et le risque est accru lorsque des vésicules apparaissent sur l'aile du nez (signe de Hutchinson).(43)

Chaque année en France, on estime qu'il y a entre 20 000 et 40 000 cas d'atteinte par zona ophtalmique. L'incidence de cette condition, en augmentation avec l'âge, est d'environ 1 % chez les personnes de plus de 70 ans.

Le risque de contracter un zona dans la population générale se situe entre 2 % et 4 %, mais il atteint 25 % chez les individus fortement immunodéprimés.(44)

2. **Diagnostic positif :**

2.1 Clinique

Les kératites provoquées par le virus herpès simplex (HSV) ne présentent généralement pas de symptômes généraux, à moins de rares cas de primo-infection où des symptômes similaires à un syndrome grippal, de la fièvre, des lésions buccales, etc., peuvent survenir. En ce qui concerne le virus varicelle-zona (VZV), les kératites surviennent habituellement après une infection par la varicelle ou un zona ophtalmique. Cependant, elles peuvent également se développer sans signes cutanés apparents (zoster sine herpette).

Les symptômes locaux sont très marqués en cas d'atteinte de la couche épithéliale de la cornée (douleurs, sensibilité à la lumière, rougeur), mais ils sont moins prononcés en cas d'atteinte uniquement de la couche stromale et/ou endothéliale (sensation de lourdeur, légère diminution de la vision). La présence d'une affection unilatérale suggère une origine herpétique ou liée au zona (bien que cela ne soit pas spécifique), tandis que les formes bilatérales sont plus courantes chez les enfants.

- Kératite herpétique :

L'examen clinique des kératites causées par le virus de l'herpès simplex (HSV) varie en fonction de leurs différentes formes. Les **kératites épithéliales** sont souvent associées à des symptômes prononcés tels que douleur, présence d'un cercle périkératique, et surtout, une perte d'épithélium visible de manière évidente après l'application de fluorescéine. La manifestation la plus courante de cette perte est dendritique, présentant un aspect similaire à un arbre mort avec des branches élargies à leurs extrémités. Parfois, la perte peut être plus étendue, qualifiée de "géographique", généralement due à un traitement antérieur inapproprié avec des cortico ides topiques. La fluorescence se diffuse rapidement sous les bords de l'ulcération, ce qui la distingue des pseudo-dendrites observées dans les kératites neurotrophiques ou toxiques. Il existe aussi des formes rares tels que la kératite ponctuée superficielle et les kératites marginales.

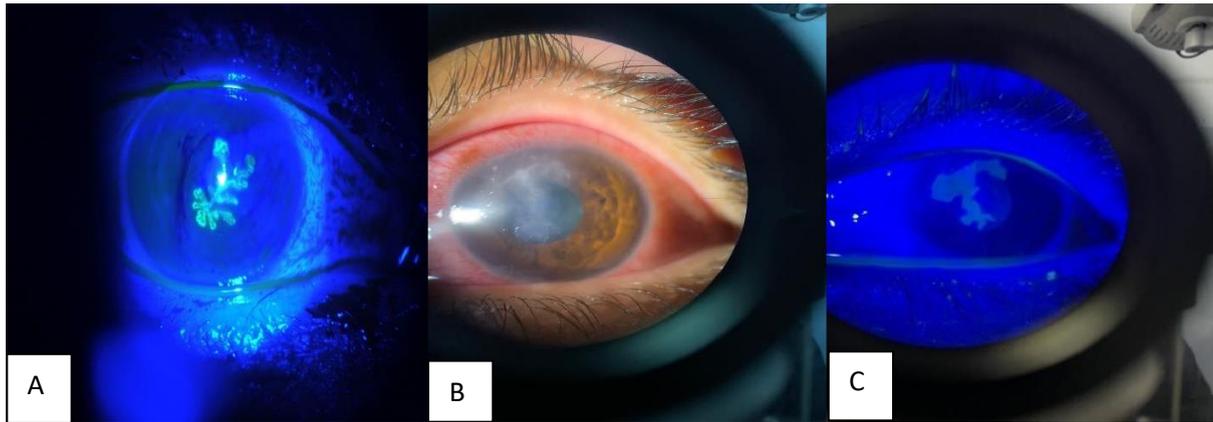


Figure 43 : Kératite herpétique épithéliale A) Ulcère dendritique marqué à la fluorescéine (Photo de notre service) B) Infiltrat épithélial C) ulcère en carte géographique marqué à la fluorescéine (Photo de notre service)

Les **kératites stromales** sont généralement moins douloureuses et peuvent ou non conduire à une nécrose réelle de la cornée, caractérisée par une zone blanche totalement opaque avec perte de la transparence de la cornée centrale. Les formes non nécrosantes sont caractérisées par une opacification focale, multifocale ou diffuse de la cornée, parfois accompagnée de précipités rétrodescemétiques en cas d'association avec une endothélite. Les kératites en "archipel" sont une variante d'atteinte stromale non nécrosante, moins symptomatique mais chronique et/ou récurrente. Les formes nécrotiques (ou kérolytiques) sont des situations d'urgence thérapeutique, car elles évoluent rapidement. Elles se caractérisent par la présence d'un infiltrat blanc jaunâtre dense, souvent accompagné d'une inflammation intraoculaire, parfois associé à des précipités rétrocornéens et une possible élévation de la pression intraoculaire.(45)

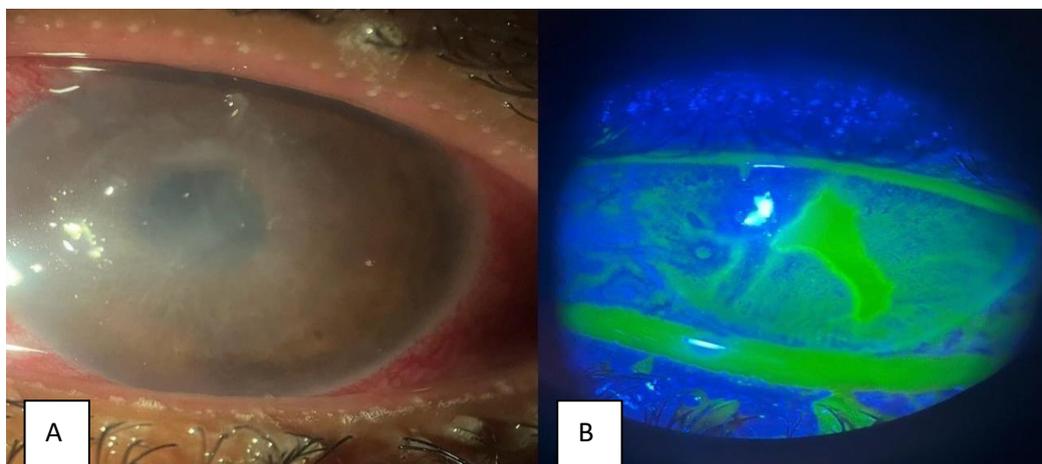


Figure 44 : kératite herpétique stromale A) sans fluorescéine B) ulcère en carte géographique marqué a la fluorescéine (Image de notre service)

En ce qui concerne les **kératites endothéliales**, elles sont classées en formes "disciformes", "diffuses" ou "linéaires", selon leur gravité. Les formes disciformes se présentent sous la forme d'une zone circulaire, souvent centrale, caractérisée par des précipités rétrodescemétiques (PRD), accompagnée d'un œdème cornéen (dysfonctionnement endothélial). La région périphérique intacte permet de les distinguer des endothélites diffuses. Les formes linéaires se définissent par une "ligne de Khodadoust", typiquement centripète, qui sépare la région saine de la cornée de la zone affectée. Le long de cette ligne, le nombre de PRD est maximal, avec un renforcement de l'œdème stromal. (46)



Figure 45 : Kératite herpétique endothéliale A) disciforme B) linéaire (45)

- Kératite à virus varicelle-zona

Dans les cas liés au virus varicelle-zona (VZV), les atteintes oculaires peuvent prendre différentes formes, similaires à celles observées avec le virus de l'herpès simplex (HSV). Les lésions peuvent être épithéliales, stromales non nécrosantes ou endothéliales. Cependant, les formes stromales nécrosantes sont rares dans le contexte du VZV. Les formes épithéliales géographiques, qui se caractérisent par une perte d'épithélium en forme de territoires, suggèrent une implication neurotrophique associée.

Il existe également des formes spécifiques de kératites attribuables au VZV. Les kératites serpigneuses combinent une atteinte épithéliale et stromale, affectant généralement la région péri-limbique de la cornée. Elles sont très inflammatoires et se manifestent par un motif en forme de gouttière, avec des néovaisseaux intracornéens profonds aux deux extrémités. Ces kératites présentent une évolution rapide, avec un risque potentiel de perforation.(47)

Les plaques muqueuses sont une autre variante, caractérisées par une évolution plus chronique. Elles se manifestent par un dépôt blanchâtre en regard d'une zone précédemment affectée du stroma et/ou de l'endothélium de la cornée. De plus, des opacités stromales antérieures, nummulaires, peuvent également être observées, présentant une similarité avec celles causées par l'adénovirus.

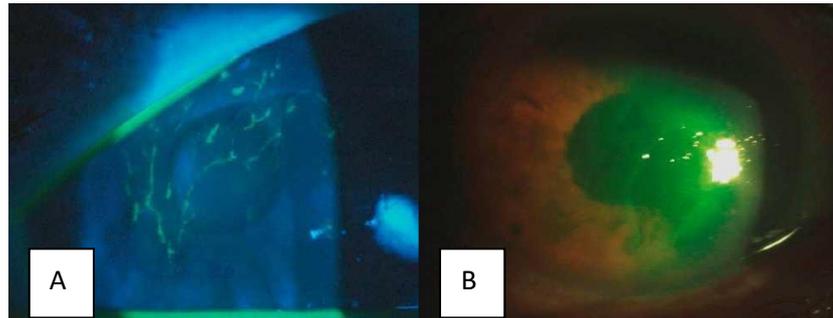


Figure 46 : A) Kératite épithéliale dendritique dans le cadre d'un zona B) Kératite neurotrophique post-zostérienne.
(45)

2.2 Paraclinique

En situation d'urgence, le diagnostic de kératite causée par le virus de l'herpès simplex (HSV) ou le virus varicelle-zona (VZV) repose principalement sur les caractéristiques cliniques, et le traitement est initié en se basant sur ces éléments. Cependant, dans les situations complexes, des investigations supplémentaires peuvent être utiles.

La technique de référence est l'amplification génique, également connue sous le nom de réaction en chaîne par polymérase (PCR)(48). Celle-ci présente une spécificité quasiment de 100 % et une sensibilité d'au moins 70 % dans le cas des atteintes épithéliales. Pour le prélèvement, les larmes peuvent être recueillies en utilisant une bandelette de Schirmer et expédiées directement au laboratoire dans un tube hermétique. L'épithélium de la cornée ou de la conjonctive peut être obtenu par grattage ou empreinte sur un support approprié. Il est important de noter que l'efficacité de ces examens est considérablement réduite dans les cas de kératites stromales ou endothéliales, en raison de la diminution de la quantité de virus à la surface de l'œil. En dehors

des périodes de primo-infection, lorsque les taux d'immunoglobulines M (IgM) sont élevés, la présence d'anticorps anti-HSV ou anti-VZV dans le sang n'est pas diagnostique.(7)

3. Diagnostic étiologique

La distinction entre une kératite due au virus de l'herpès simplex (HSV) et une kératite due au virus varicelle-zona (VZV) repose en grande partie sur les informations recueillies lors de l'anamnèse du patient :

- Une kératite sans aucun symptôme cutané est plus encline (mais sans certitude) à être liée au HSV.
- La récurrence d'un épisode inflammatoire oculaire similaire, touchant le même œil, même s'il est ancien, suggère également une implication du HSV. Cependant, l'antécédent d'herpès buccal ou la détection d'anticorps dans le sang ne constitue pas un indicateur fiable.
- Si le patient a récemment souffert de varicelle ou de zona, cela renforce le lien avec le VZV dans le cas d'une atteinte cornéenne.
- Dans les formes courantes et/ou résistantes, l'identification spécifique du virus devient intéressante. Cela peut impliquer des analyses génétiques pour déterminer le type viral précis et la recherche de résistance éventuelle aux médicaments

4. Traitement hors membrane amniotique humaine

L'aciclovir est le traitement privilégié pour les infections virales. Il s'agit du premier analogue nucléosidique disponible sur le marché. Une caractéristique notable de l'aciclovir est son affinité 10 à 30 fois plus élevée pour l'ADN polymérase du virus par rapport à celle de l'ADN polymérase cellulaire, ce qui explique sa faible toxicité pour les cellules hôtes.(32)

Le valaciclovir représente l'ester de la L-valine et de l'aciclovir. Cette estérification chimique permet une meilleure absorption et biodisponibilité par rapport à l'aciclovir administré par voie orale.(32)

La majorité des cas de kératites causées par le virus de l'herpès simplex (HSV) ou le virus varicelle-zona (VZV) peuvent être traités en ambulatoire. Cependant, il y a des situations particulières qui nécessitent une hospitalisation tels que les formes stromales nécrosantes, les endothélites linéaires et les zonas ophtalmiques sur terrain d'immunodépression.(7)

4.1 Traitement curatif des atteintes épithéliales :

Le traitement de base repose sur l'utilisation d'antiviraux par voie topique ou par voie générale. La méthode topique présente l'avantage de ne pas causer d'effets indésirables systémiques, mais peut entraîner des risques de toxicité épithéliale, ce qui pourrait entraîner un retard de la cicatrisation voire une pseudodendrite.

Quant aux antiviraux oraux, leur usage nécessite principalement d'ajuster la dose en fonction de la fonction rénale du patient. Une surveillance clinique régulière est effectuée pour évaluer à la fois l'efficacité et la tolérance du traitement, généralement pendant une période allant de 2 à 7 jours.

Des mesures complémentaires peuvent être mises en œuvre, telles que le débridement de l'épithélium infecté, une procédure simple et indolore qui consiste à éliminer les bords de la zone marquée par la fluorescéine. Cette technique contribue à réduire le temps de guérison. Les antalgiques, améliorés par l'ajout d'un cycloplégique et d'un pansement oculaire occlusif, sont également recommandés pour atténuer la douleur.

Une fois l'épisode aigu passé, l'éventualité d'une prophylaxie antivirale par voie orale est abordée en fonction des critères établis dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). En général, cette option est envisagée pour les patients ayant connu au moins trois épisodes d'atteinte épithéliale en douze mois et/ou deux épisodes d'atteinte stromale ou endothéliale

4.2 Traitement curatif des atteintes stromales et endothéliales

Les kératites stromales non nécrosantes et les endothélites disciformes ou diffuses sont généralement traitées en ambulatoire avec un traitement antiviral par voie orale dès que possible. Les options thérapeutiques comprennent 1 g/jour de valaciclovir ou 2 g/jour d'aciclovir, avec ajustement de la posologie en fonction de la présentation clinique. Si une amélioration est observée dans les 24 à 48 heures suivantes (sans aggravation ou réduction de l'opacité stromale), des corticoïdes topiques tels que la dexaméthasone ou la fluorométholone peuvent être ajoutés. La posologie initiale de corticoïdes est d'environ 6 gouttes par jour, réduite progressivement sur une période de 5 à 10 jours, tout en maintenant le traitement antiviral systémique à une dose équivalente de 500 mg/jour de valaciclovir. Après résolution de la crise aiguë, la nécessité de poursuivre un traitement antiviral préventif doit être évaluée en fonction des antécédents du patient.

Les endothélites linéaires sont traitées de manière similaire aux kératites disciformes ou diffuses. Cependant, les directives recommandent l'administration de l'antiviral par voie intraveineuse, avec de l'aciclovir à une posologie de 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures pour minimiser le risque de perte endothéliale. En conséquence, une hospitalisation est recommandée. L'utilisation de corticoïdes topiques est introduite après 48 heures, une fois qu'une détérioration du tableau initial a été exclue. La diminution progressive de la posologie est réalisée sous surveillance clinique régulière.

Les kératites stromales accompagnées de nécrose exigent une prise en charge hospitalière immédiate pour une perfusion intraveineuse d'aciclovir (à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures, ajustée selon la fonction rénale). L'administration de corticoïdes est à éviter en raison du risque possible de perforation cornéenne. Un suivi quotidien est nécessaire. Si une amélioration n'est pas observée dans un délai raisonnable, une réévaluation du diagnostic de kératite herpétique est nécessaire. En cas de confirmation du diagnostic, des options chirurgicales ou une perfusion de foscarnet peuvent être envisagées, sous réserve des contre-indications liées à l'état de santé global du patient. En cas de perforation, une greffe de cornée à chaud est recommandée. Si la régression de la nécrose est observée, le traitement antiviral par voie orale est maintenu, généralement avec une dose de 3 grammes par jour de valaciclovir, en raison de la gravité de la condition.

Les corticoïdes topiques ne sont prescrits qu'après la disparition complète de toute nécrose, sous couverture antivirale et une surveillance étroite. Le traitement antiviral est souvent maintenu à des doses préventives pendant plusieurs mois, étant donné la fréquence des récives.

4.3 Traitement curatif du zona ophtalmique

Les individus avec une immunodépression profonde requièrent un traitement intraveineux d'urgence avec une dose de 10 mg/kg/8h d'aciclovir. Ceci est crucial compte tenu du risque élevé de développer des complications oculaires graves. La recommandation dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments antiviraux ciblant le virus varicelle-zona (aciclovir, valaciclovir) spécifie qu'ils doivent être prescrits dans un délai de 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée. Les posologies recommandées comprennent 4 g/jour d'aciclovir, répartis en 5 prises, ou 3 g/jour de valaciclovir en 3 prises. La durée de traitement généralement conseillée est de 7 jours, bien qu'une prolongation du traitement puisse être justifiée dans des situations exceptionnelles.

Les corticoïdes topiques (toujours conjointement avec une thérapie antivirale) sont appropriés en cas d'inflammation intense du segment antérieur de l'œil. En administration orale, ils sont utilisés en cas de zona particulièrement douloureux, d'éruption cutanée sévère et/ou de complications neuro-ophtalmologiques.

IV. Membrane amniotique humaine dans les kératites infectieuses

1. Histologie

La membrane amniotique, constituant la couche la plus interne des membranes fœtales, se caractérise par sa transparence et présente une épaisseur variant généralement entre 0,08 et 0,12 mm. L'examen histologique de cette membrane révèle la présence de trois couches distinctes, observées en partant de l'intérieur vers l'extérieur :

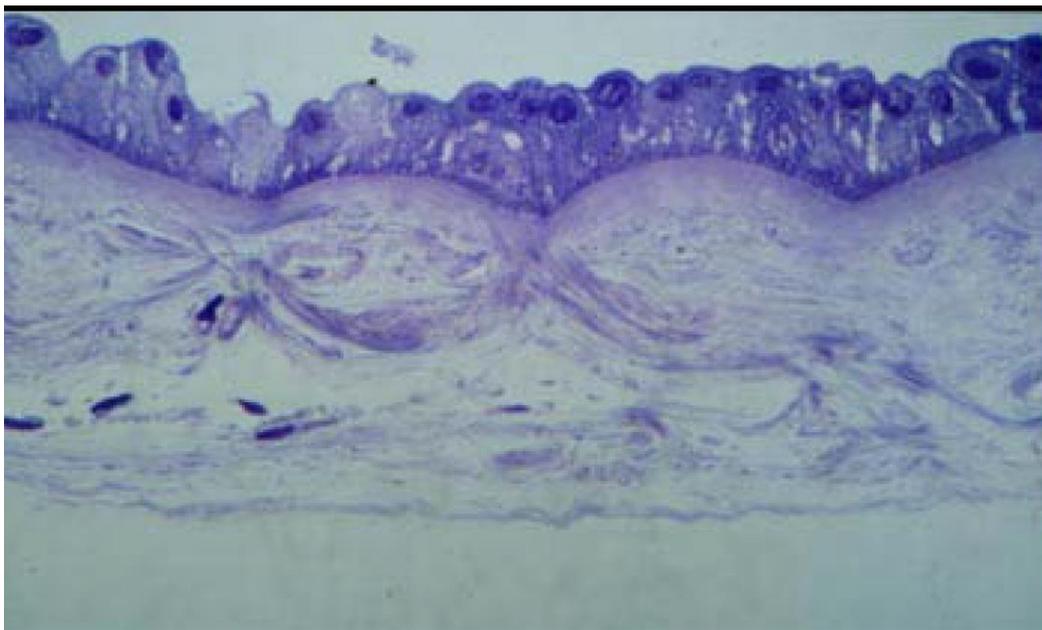


Figure 47 : Tranche histologique d'une membrane amniotique après conservation pendant 3 mois à -80°C (3)

1.1 L'épithélium (en contact avec le liquide amniotique) :

C'est la couche superficielle de la membrane amniotique. Elle est constituée d'une unique couche de cellules cubiques, et monostratifiées(49). Cette couche contient des facteurs de croissance(50). Cependant, sa fonction est relativement limitée, car elle est souvent vulnérable voire endommagée lors des étapes de prélèvement, de préparation et de conservation de l'amnios.(51)

1.2 La membrane basale :

D'une épaisseur de 30 μm , elle est constituée de collagène de types III, IV, V et VII, de fibronectine et de laminine de types 1 et 5(52). Certains de ces éléments se retrouvent également dans les membranes basales de la cornée et de la conjonctive. Notons que la chaîne alpha 2 du collagène IV est spécifique à la membrane basale de la conjonctive, tandis que la chaîne alpha 5 du collagène IV, qui est présente dans la cornée, ne se retrouve pas dans la membrane amniotique.(53)

1.3 Le stroma avasculaire (chorion) est formé de trois couches :

Une couche compacte dépourvue de cellules, une couche de fibroblastes et une couche spongieuse. La matrice extracellulaire est composée de fibres de collagènes de types I, III et V, de laminine 1 et 5, de fibronectine, ainsi que de protéoglycanes tels que l'héparane-sulfate. Des intégrines $\alpha\text{6}\beta\text{4}$ et $\alpha\text{5}\beta\text{1}$ sont également présentes(53). Le chorion remplit le rôle de réservoir pour des facteurs de croissance et diverses molécules, contribuant ainsi aux propriétés de la membrane amniotique

2. Propriétés

Les propriétés variées de la membrane amniotique émergent de sa constitution et de ses composants.

Les études menées in vivo et in vitro ont permis d'approfondir la compréhension et de caractériser plus précisément les propriétés de l'amnios, qui sont étroitement interdépendantes.

2.1 L'épithélialisation de la surface oculaire :

La membrane amniotique exerce une influence bénéfique sur la cicatrisation et la régénération de la surface oculaire (composée de la cornée et de la conjonctive) grâce à deux mécanismes principaux : la présence de la membrane basale et l'action de facteurs de croissance.

La membrane basale renforce la liaison des cellules épithéliales basales(54), facilite la migration de ces cellules(55), encourage leur différenciation (56)et semble prévenir l'apoptose des cellules épithéliales(57).

D'autre part, les facteurs de croissance tels que bFGF, EGF, KGF, HGF, TGF α et β 1,2 ainsi que les cytokines jouent un rôle crucial dans la reconstruction de la couche épithéliale

cornéenne. Ces éléments favorisent la restauration des tissus épithéliaux et sont principalement présents dans le stroma tout en étant également présents dans l'épithélium lui-même.(50)

2.2 La cicatrisation stromale

L'étude réalisée par Tseng et al. (58) a révélé que réduire ou inhiber le signal TGF-bêta (1 et 3) régule le processus de cicatrisation dans le stroma de la cornée. Ce réglage conduit à une réduction de la formation excessive de tissu cicatriciel et, par conséquent, à une moindre opacité dans le stroma post-cicatricielle.

La membrane amniotique exerce un effet anti-fibrose en limitant la contraction et l'activité mitotique des fibroblastes, ainsi que la formation excessive de tissu cicatriciel(59). Ce mécanisme anti-fibrose explique pourquoi la membrane amniotique est capable de réguler la cicatrisation stromale, ce qui améliore la transparence de la cornée. De plus, cet effet contribue à réduire la formation de voile opacifiant (haze) après chirurgie réfractive.(60)

2.3 Effet anti-inflammatoire :

Hao et al, en utilisant des techniques de biologie moléculaire telles que la RT-PCR et le séquençage ADN, ont identifié la présence de protéines anti-inflammatoires dans le stroma et l'épithélium(58), notamment des antagonistes du récepteur de l'interleukine 1, des inhibiteurs de métalloprotéases, du collagène XVIII et de l'interleukine 10.

Les travaux de Kim et al. ont exploré l'effet anti-inflammatoire des membranes amniotiques (MA) dans le contexte de brûlures oculaires chez le lapin. Leurs recherches ont démontré que les MA ont un impact anti-protéase et réduisent l'infiltration de la cornée par les polynucléaires.(61)

Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire, provenant de la cornée (telles que les collagénases, gélatinases, stromalysines, etc.), jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de guérison associés aux brûlures oculaires. En contrôlant l'activité, l'expression et l'inhibition de ces métalloprotéases, la membrane amniotique peut limiter la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, influencer la régénération du stroma et ainsi favoriser la clarté de la cornée. De plus, la membrane amniotique présente des propriétés anti-inflammatoires en entravant la production de diverses chémokines par les kératocytes du stroma.(62)

2.4 Effet anti-angiogénique

Tseng et al. ont constaté une réduction de la néovascularisation cornéenne chez les lapins suite à la greffe de la membrane amniotique, dans le cadre d'un déficit épithélial sévère avec une perte de la zone limbique.(63)

Des substances anti-angiogéniques ont été identifiées dans le stroma et l'épithélium de la membrane amniotique. Ces éléments comprennent la thrombospondine-1, le collagène de type a1 et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMPs).(58) Les propriétés anti-angiogéniques de la membrane amniotique sont étroitement associées à ses effets anti-inflammatoires, ces deux mécanismes agissant de manière interdépendante.

2.5 Effet antimicrobien :

L'impact antimicrobien de la membrane amniotique est attribuable à l'existence de composés antibactériens dans les liquides amniotiques. Ces composés incluent la bactéricidine, la bêta-lysine, le lysozyme, la transferrine, le monoxyde d'azote et la lactoferrine. De plus, la présence de la cystatine confère également à la membrane amniotique des propriétés antivirales.(64)

En outre, le liquide amniotique est considéré comme un réservoir d'antibiotiques efficace lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des antibiotiques tout en permettant une libération prolongée des médicaments. (1)

2.6 Effet immunomodulateur :

L'expression limitée des antigènes HLA de classe Ia (HLA-A, B, C, DR) et de classe Ib (HLA-E, G) par les cellules épithéliales et mésenchymateuses de la membrane amniotique explique l'absence de rejet immunologique lors de la greffe de la membrane amniotique cryoconservée.(64)

Jusqu'à présent, il n'a été recensé aucun cas de rejet après la transplantation de membranes amniotiques humaines en milieu clinique.(3)

Des travaux menés par Kubo et al. ont démontré que la membrane amniotique constituait un tissu "immunoprotégé" grâce à la présence de facteurs régulant le système immunitaire, ce qui permettait une parfaite tolérance lorsqu'elle était greffée sur ou dans la cornée.(65)

2.7 Effet barrière :

La membrane amniotique agit, in vivo, comme une barrière mécanique qui restreint les échanges de cytokines entre les couches épithéliales et stromales des tissus endommagés, préservant ainsi le stroma des médiateurs inflammatoires et des cellules inflammatoires présentes dans les larmes. Cette fonction de barrière prévient également l'adhésion des zones inflammatoires adjacentes, réduisant ainsi la formation de symblépharons, et empêche l'invasion de la cornée par de nouveaux vaisseaux sanguins.

2.8 Culture cellulaire :

Des études menées sur des animaux ont révélé que les membranes amniotiques possèdent la capacité de maintenir la survie et la croissance des cellules épithéliales limbiques(65). Elles agissent comme un support cellulaire en préservant la morphologie des cellules et en maintenant leur différenciation, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le traitement des insuffisances limbiques totales et/ou bilatérales.

La culture de cellules épithéliales limbiques sur les membranes amniotiques, suivie d'une greffe secondaire de ces cellules avec la membrane amniotique, a démontré la possibilité de restaurer la surface oculaire, entraînant des améliorations significatives de l'acuité visuelle, une réduction de l'inflammation locale et une diminution de l'opacité de la cornée. Ces résultats encourageants ont été observés chez des patients présentant une insuffisance limbique sévère due à des brûlures oculaires ou à des maladies cutanéomuqueuses généralisées.(66)

3 Historique

L'application médicale des membranes amniotiques date de plus d'un siècle(67). En 1910, Davis a été le premier à utiliser la membrane amniotique en dermatologie, l'appliquant dans les greffes cutanées pour la prise en charge des brûlures de la peau et des ulcères chroniques des jambes.(68)

Tout au long du 20e siècle, des recherches cliniques et expérimentales ont exploré l'emploi des membranes amniotiques dans divers domaines médicaux :

- En dermatologie et chirurgie plastique : pour traiter les ulcères chroniques vasculaires des membres inférieurs(69), les lésions cutanées consécutives au syndrome de Stevens-Johnson(70), et en tant que pansement protecteur en cas de déficit cutané.(71)

- En chirurgie digestive : elles ont été utilisées comme substitut péritonéal dans les cas de laparochisis(72), ainsi que pour prévenir les adhérences tissulaires après une chirurgie abdominale.(73)
- En gynécologie : pour la réparation et la plastie vaginale en cas de malformations congénitales du vagin ou après une chirurgie vaginale.(74)
- En ORL : elles ont trouvé une utilité dans le traitement des plaies de la région cervico-faciale.(75)
- En ophtalmologie : la membrane amniotique a été introduite en 1940 par De Roth pour traiter les symplépharons et les déficits conjonctivaux,(76) et en 1947, Sorsby et Brown ont expérimenté son utilisation pour traiter les brûlures oculaires(77). Toutefois, en raison des défis de la microchirurgie à cette époque et des complications liées aux méthodes de préparation, notamment la conservation du chorion placentaire entraînant des altérations des propriétés biologiques de la membrane amniotique, son utilisation en ophtalmologie a été temporairement restreinte. Ce n'est qu'à partir des années 90 que l'intérêt pour l'utilisation des membranes amniotiques en ophtalmologie a été ravivé. Entre les années 40 et 90, quelques publications isolées ont mentionné l'emploi des membranes amniotiques. Cependant, es recherches menées par Tseng et Tsubota ont contribué à la réintroduction de l'utilisation de la membrane amniotique dans le traitement des affections de la surface oculaire. Une étude réalisée en 1995 par Kim et Tseng sur des lapins a évalué l'efficacité des membranes amniotiques dans le traitement de graves affections de la surface oculaire, notamment les brûlures cornéennes. En 1997, Shimazaki et Tsubota ont examiné cette indication chez les patients humains(78). En 1997, Lee et Tseng ont initié la première étude clinique décrivant l'utilisation de la membrane amniotique dans le traitement des ulcères trophiques de la cornée(79). La même année, Shimazaki et Tsubota ont réalisé avec succès à combiner une greffe de membrane amniotique à la greffe de limbe dans 7 cas de brûlures cornéennes. (57)

4 Préparation et conservation

4.1 Préparation :

Le médecin obstétricien sélectionne les donneuses parmi les femmes enceintes non atteintes de pathologies, prévoyant une césarienne. Le consentement éclairé au prélèvement de la membrane amniotique à des fins thérapeutiques doit être obtenu de tous les donneuses.

La donneuse est informée qu'en cas de consentement, des analyses biologiques seront effectuées le jour de l'accouchement, notamment des tests sérologiques pour le VIH-1 et 2, les hépatites B et C, la syphilis, ainsi que la détection de l'antigène p24 et des PCR pour le VIH, les hépatites B et C.

Le médecin obstétricien procède au prélèvement du placenta dans des conditions de stérilité chirurgicale en salle d'opération. Après cela, le placenta est soigneusement rincé avec une solution saline stérile contenant des concentrations de 50 mg/ml de pénicilline, 50 mg/ml de streptomycine, 100 mg/ml de néomycine et 2,5 mg/ml d'amphotéricine B. Ensuite, l'amnios et le chorion sont séparés. Des petits carrés de membrane de nitrocellulose, mesurant 4 cm de côté, sont placés sur la face chorale de l'amnios, avec la surface épithéliale vers le haut, où ils adhèrent immédiatement. Enfin, l'amnios est découpé autour de son support à l'aide d'un bistouri, permettant ainsi de réaliser plus de trente prélèvements. (7)

Le placenta prélevé est placé dans un conteneur stérile et transporté à la banque de tissus pour traitement le plus rapidement possible après le prélèvement. Le temps de transport des tissus prélevés doit être aussi court que possible (la durée maximale recommandée est de 24 h) et une température de 2 à 8 °C ne doit pas être dépassée. Si la durée du transport dépasse 2 heures, une solution/milieu stérile doit être placée dans le conteneur pour protéger les tissus contre le dessèchement et maintenir des conditions semi-physiologiques.(64)

Pendant la préparation, un examen macroscopique minutieux du placenta afin d'exclure les anomalies pathologiques visibles et garantir l'intégrité de la membrane amniotique doit être maintenu humide en permanence.



Figure 48 : Collecte de la membrane amniotique (MA) au bloc opératoire de la maternité.(3)

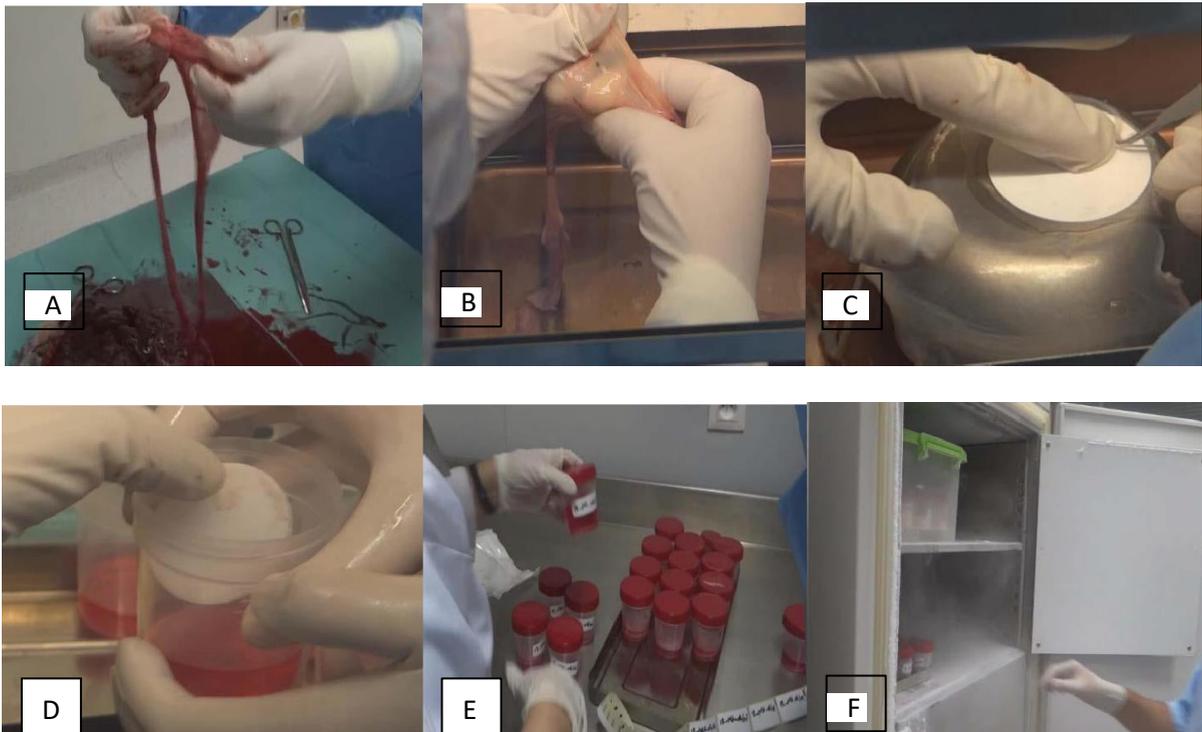


Figure 49 : Préparation de la membrane amniotique (MA) à la banque des yeux par les ophtalmologues : A) Séparation du chorion et de l’amnios. B) Lavage minutieux de l’amnios. C) Préparation des supports en nitrocellulose. D) Insertion dans les flacons prévus. E) Étiquetage des flacons. F) Conservation à -80°C dans le congélateur de la banque des yeux. (3)

4.2 Conservation :

La membrane amniotique peut être préservée sous différentes formes, la plus courante étant la cryoconservation, mais elle peut aussi être stockée sous forme lyophilisée. Chacune de ces méthodes de préservation pourrait influencer les caractéristiques biologiques de la membrane. (7)

La cryoconservation a été introduite pour la première fois par Lee et Tseng et il a été prouvé qu'elle permettait d'obtenir un taux de réussite élevé dans la greffe de la membrane amniotique. Elle s'est distinguée de nombreuses méthodes par ses avantages intéressants, à savoir la prolongation de la durée d'utilisation, la conservation optimale de la structure des tissus et la minimisation du risque d'infection. Les morceaux de la membrane amniotique reposant sur un support sont placés dans un flacon contenant une solution cryoprotectrice à une vitesse de refroidissement contrôlée. Des températures de stockage de -80°C sont souvent utilisées, avec des durées de stockage maximales comprises entre 1 et 2 ans.(80)

La lyophilisation, une méthode plus récente visant à résoudre les problèmes de stockage, de transport et de stérilité, semble avoir un effet plus prononcé sur la préservation des facteurs de croissance par rapport à la méthode « classique » de cryoconservation(7). La membrane amniotique lyophilisée représente une allogreffe composée de couches de collagène stériles, dévitalisées, déshydratées et viro-inactivées. Le processus de lyophilisation entraîne une réduction plus significative des niveaux de facteurs de croissance par rapport à la cryoconservation, notamment une diminution de l'EGF, mais sans réduction notable du TGFβ. Cependant, malgré cette réduction des facteurs de croissance, il n'a pas été démontré que cette méthode de conservation soit moins efficace(81). Les principaux bénéfices de cette membrane sont sa facilité de manipulation à l'état sec et sa réhydratation au contact des larmes du patient. Elle peut être conservée à température ambiante, ce qui permet une disponibilité immédiate en salle d'opération. Son emballage original non ouvert lui confère une durée de conservation de 3 ans, et il est possible de commander différentes tailles selon les besoins. Il est également envisageable que la lyophilisation puisse entraîner une plus grande transparence de la membrane amniotique par rapport à celle conservée par cryoconservation(82)

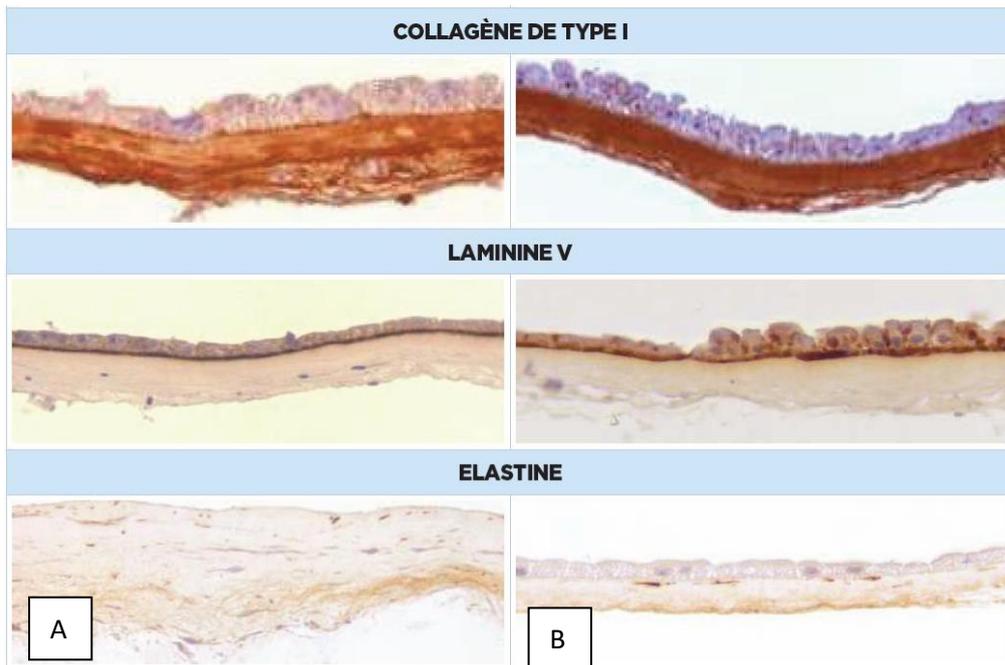


Figure 50: Comparaison structurale immuno-chimique de membranes amniotiques avant et après traitement par lyophilisation A) membrane amniotique fraîche B) membrane amniotique après lyophilisation (84)

5 Législation marocaine

La législation marocaine encadre rigoureusement toutes les activités liées au prélèvement et à la greffe d'organes et de tissus humains. Cette réglementation vise à respecter les souhaits des donateurs, à garantir la sécurité sanitaire, à assurer la transparence et la qualité des soins.

Les règles en vigueur sont principalement définies par la loi numéro 16-98 portant sur le don, le prélèvement et la transplantation d'organes et de tissus humains.

5.1 Consentement des donneuses

Conformément à l'article 4 du décret n°1.99.208, le prélèvement d'organes et de tissus nécessite le consentement préalable du donneur, qui peut être révoqué à tout moment par ce dernier.

Selon les dispositions de l'arrêté ministériel n° 1318-04, une fois enregistrées, les déclarations et informations doivent être transmises au procureur du Roi auprès du tribunal de première instance compétent territorialement par le médecin-directeur de l'établissement hospitalier

agrée. Le registre doit être mensuellement contresigné par le président de la juridiction mentionnée ci-dessus ou par le magistrat désigné à cet effet.

L'arrêté stipule également que seul le médecin désigné dans les règles de bonnes pratiques de prélèvement, de transplantation, de conservation et de transport d'organes et de tissus humains est autorisé à consulter le registre hospitalier mentionné dans l'article 1. Ces consultations sont consignées sur une fiche comportant les informations pertinentes, telles que le nom, le prénom et la qualité du consultant, le numéro de la carte d'identité nationale, le motif de la consultation et la date.

5.2 Prélèvement de la membrane amniotique

L'article initial du décret numéro 2-01-1643 stipule que la membrane amniotique est répertoriée parmi les tissus susceptibles d'être donnés, prélevés ou transplantés.

5.3 Organisation du prélèvement

Conformément à l'arrêté ministériel numéro 2250-09 en matière de santé, les chirurgiens en charge du prélèvement doivent :

- Effectuer les prélèvements nécessaires et inclure un échantillon sanguin avec le greffon.
- Recueillir des données pour évaluer la qualité du greffon.
- Assurer, en collaboration avec les coordinateurs hospitaliers, la préparation du greffon.
- Accompagner le greffon avec les informations essentielles pour son transport vers l'hôpital autorisé pour la transplantation ou vers la banque de tissus.
- Rédiger un compte-rendu chirurgical détaillant les organes et/ou tissus prélevés ainsi que les conditions du prélèvement.

Lors du prélèvement, la coordination hospitalière doit :

- Être présente pour assister au prélèvement et faciliter son bon déroulement, notamment en assurant la réfrigération des greffons, en organisant le transport et en communiquant les informations nécessaires.

- Vérifier la réalisation et la transmission des examens obligatoires aux équipes de prélèvement.
- S'assurer que seuls les prélèvements d'organes et de tissus prévus sont réalisés.
- Remplir une fiche de prélèvement comprenant des informations telles que le numéro d'identification du donneur, le type de prélèvement, la date et l'heure du prélèvement, le nom du chirurgien préleveur et les données médicales associées.

5.4 L'importation et l'exportation des greffons

Selon l'article 31 du décret numéro 2-01-1643, l'importation d'organes et de tissus humains nécessite une autorisation délivrée par le ministre de la santé, après consultation de l'Ordre national des médecins. Cette autorisation est restreinte aux hôpitaux publics civils et militaires agréés pour les prélèvements et les transplantations d'organes et de tissus humains.

L'article 32 du même décret précise que cette autorisation doit détailler l'origine, la nature, la finalité et les indications permettant de retracer l'organe ou le tissu humain concerné.

Quant à l'article 29 du dahir numéro 1.99.208, il établit que l'exportation d'organes humains ne peut être autorisée qu'à des organismes figurant sur une liste établie par l'administration, conformément à un accord entre le Royaume du Maroc et l'État où cet organisme est situé.

5.5 Conditionnement et transport de la membrane amniotique

Selon l'arrêté de la ministre de la santé numéro 2250-09, pour le prélèvement spécifique de la membrane amniotique, le tissu prélevé doit être immergé dans un liquide de conservation adapté à la durée de préservation. Ensuite, il doit être transporté vers le lieu de conservation dans un emballage adéquat qui prend en compte les conditions de conservation, notamment la température, et qui assure une protection étanche et sécurisée contre les chocs. Le conteneur utilisé doit comporter les informations suivantes :

- L'indication "tissus et/ou organes humains à des fins thérapeutiques".
- Une description précise de la nature et des caractéristiques du tissu.
- Un numéro d'identification exclusif du donneur.
- Le lieu et la date exacte du prélèvement (jour, mois, année).
- Les références de l'établissement hospitalier où le greffon a été prélevé.

- Le nom et les coordonnées de l'établissement destinataire du greffon.
- Le nom et les coordonnées du transporteur chargé du transport.
- Le nom et les coordonnées de la personne responsable de la réception du conteneur.

Le greffon doit être transporté sous la supervision d'un membre de l'équipe de transplantation, de prélèvement ou de la banque de tissus. La planification du transport doit garantir que toutes les parties concernées sont informées de la nature de l'organe et/ou du tissu transporté, des délais requis et de la destination du greffon.

5.6 Les établissements autorisés

La législation marocaine a établi des directives spécifiques concernant les établissements de santé autorisés à réaliser des prélèvements et des transplantations d'organes et de tissus humains, dans le but de prévenir les pratiques illégales dans ce domaine.

L'arrêté ministériel numéro 1638-03 a répertorié les hôpitaux publics autorisés à effectuer des prélèvements et des transplantations d'organes et de tissus humains, assurant ainsi leur légitimité et leur transparence. Ces établissements comprennent :

- L'établissement médical Ibn Sina de Rabat.
- L'établissement médical Ibn Rochd de Casablanca.
- L'hôpital militaire Mohamed V de Rabat.
- L'hôpital Cheikh Zayed.

En mai 2009, l'arrêté ministériel numéro 1433-09 a étendu cette autorisation au centre hospitalier Mohammed VI de Marrakech et au centre hospitalier Hassan II de Fès pour réaliser leurs premiers prélèvements et transplantations d'organes et de tissus humains. En 2011, cette autorisation a été étendue à la clinique Ibn Rochd, à la clinique Al Madina et à la clinique Le Littoral pour pratiquer l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'article 6 du décret numéro 2-01-1643 énonce les critères d'agrément des hôpitaux publics, civils et militaires, pour effectuer des prélèvements d'organes et de tissus sur des personnes vivantes. Ces critères comprennent :

- La capacité organisationnelle et opérationnelle nécessaire pour mener à bien ces procédures.
- La disponibilité d'un département de réanimation.

- La présence de personnel médical et paramédical compétent et en nombre suffisant pour réaliser et surveiller les prélèvements sur des personnes vivantes.

- L'accès à des installations chirurgicales équipées pour effectuer ces prélèvements.

Le même article précise que ces hôpitaux agréés peuvent également réaliser des transplantations d'organes et de tissus humains, à condition de remplir des critères similaires en termes d'organisation, de personnel et de moyens techniques.

Conformément à l'article 7 du décret numéro 2-01-1643, toute modification survenue dans les éléments susmentionnés doit être notifiée au ministère de la santé par le directeur de l'établissement de santé public civil ou militaire, ou par le directeur de l'établissement d'hospitalisation privé agréé. Cette mesure vise à garantir que les établissements agréés maintiennent les conditions requises pour mener à bien les prélèvements et les transplantations dans le respect des normes légales et sanitaires.

5.7 Procédures :

Conformément aux dispositions énoncées dans l'arrêté ministériel numéro 2250-09, il est exigé que toutes les étapes de conservation soient réalisées en respectant des conditions garantissant la qualité des greffons et la sécurité du personnel impliqué. Pour chaque type spécifique d'organe ou de tissu transplanté, les méthodes de préparation, les équipements utilisés et les vérifications effectuées doivent être définis dans des procédures écrites détaillant précisément la séquence des différentes étapes.



Figure 51 : schéma du processus de transplantation de la membrane amniotique (3)

6 Considérations religieuses

Un donneur vivant est une personne qui choisit volontairement de donner un organe, des tissus ou des cellules dans le but de les transplanter. Le prélèvement d'organes d'un donneur vivant doit se faire exclusivement dans l'intérêt d'un receveur ayant une relation appropriée définie par la loi, ou en l'absence de celle-ci, une approbation émanant d'une instance indépendante est nécessaire

En ce qui concerne les conditions de validité des dons et prélèvements de tissus humains dans le cadre de la foi musulmane, l'islam place l'intérêt collectif au-dessus de l'individu, tout en respectant certaines conditions strictes. L'islam ne permet pas de déshumaniser ni de porter atteinte à la liberté et à la dignité des individus. Le concept d'altruisme, qui découle du principe de solidarité au sein de la communauté, est important en Islam et est fondamental pour la construction d'une société juste.

La vie humaine est tenue en haute estime dans l'islam, et le corps humain est considéré comme inviolable, ne pouvant être traité comme une marchandise. En conséquence, diverses fatwas ont été émises dans les pays musulmans autorisant les dons et les prélèvements d'organes et de tissus, que le donneur soit vivant ou décédé.

Une traduction partielle d'une fatwa émise par le Conseil International du Droit Musulman en 1988 indique que la transplantation d'organes ou de tissus d'une personne à une autre est permise, sous réserve que l'organe ou le tissu soit capable de se régénérer par lui-même (comme la peau ou le sang), que le donneur soit mature et comprenne pleinement son acte, et que les autres conditions essentielles de la sharia soient respectées.

Concernant la membrane amniotique, qui est considérée à la fois comme un tissu humain et un résidu opératoire, aucune fatwa spécifique n'a été émise pour aborder ce sujet. La citation de la Sourate Al-Maidah (Verset n°32) « *Et quiconque lui fait don de la vie, c'est comme s'il faisait don de la vie à tous les hommes* » souligne l'importance de donner la vie et la considère comme un acte de générosité envers toute l'humanité.

7 Techniques opératoires :

Selon l'indication, trois principales techniques chirurgicales sont disponibles pour l'utilisation de la membrane amniotique.

7.1 En greffe ou inlay : (Épithélium vers le haut)

La membrane amniotique est employée comme un substrat pour encourager la régénération épithéliale altérée et pour partiellement restaurer la structure manquante du stroma cornéen. L'objectif du chirurgien est de favoriser l'intégration de cette membrane amniotique dans la cornée afin de traiter les ulcères épithéliaux et stromaux. Après avoir enlevé la couche épithéliale des bords de l'ulcère, la membrane amniotique est prélevée et découpée pour couvrir la zone dénudée du stroma. Elle est habituellement fixée en place à l'aide de sutures en Nylon 10/0. Il convient de noter que cette membrane ne dépasse pas les limites du limbe sclérocornéen. En plus d'une greffe monocouche, une greffe multicouche peut également être envisagée, particulièrement en cas de perte de substance stromale.(7)

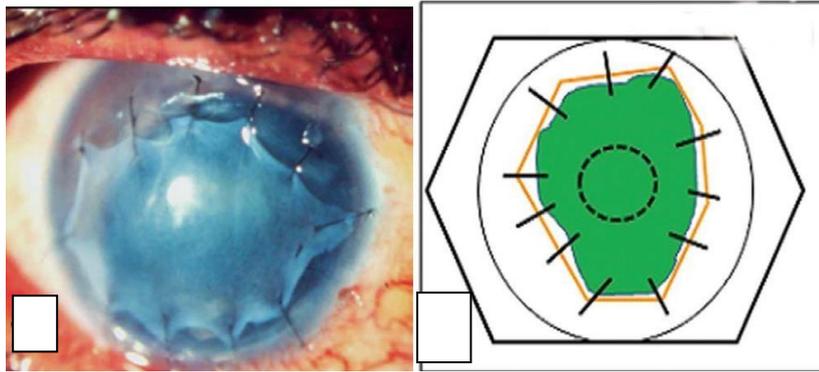


Figure 52 : Membrane amniotique utilisée en greffe (3)

7.2 En patch ou overlay : (Épithélium vers le bas)

La membrane amniotique est orientée avec son épithélium vers le bas afin de libérer une concentration maximale de facteurs biologiques dans des conditions inflammatoires telles qu'une brûlure à la surface de l'œil. Dans ce cadre, elle recouvre la région pathologique de la cornée, agissant simultanément comme un pansement biologique et un analgésique. Sous la membrane amniotique, l'épithélialisation se produit. Environ 2 à 3 semaines après son application, la membrane amniotique est retirée(7).

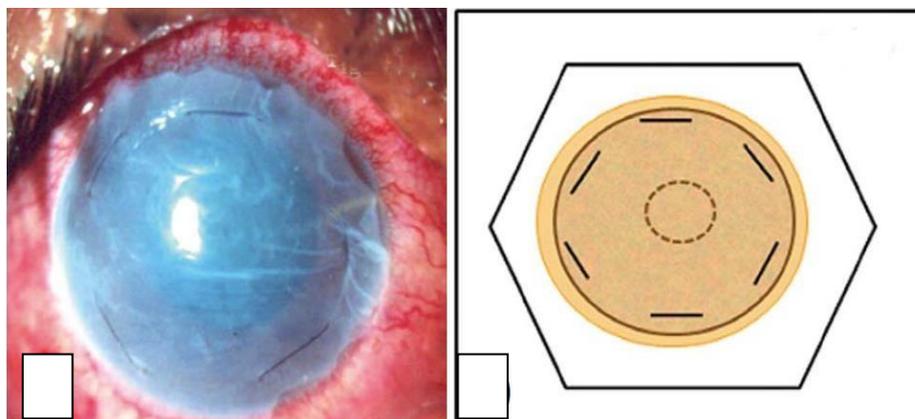


Figure 53 : Membrane amniotique utilisée en patch (3)

7.3 Combinée (inlay et overlay) :

Deux ou plusieurs couches de membrane amniotique sont utilisées, la couche ou les couches interne(s) plus petite(s) agissant comme un greffon et la couche externe, plus grande, agissant comme un patch. L'épithélium devrait se développer entre la couche supérieure inlay et le patch.(64)

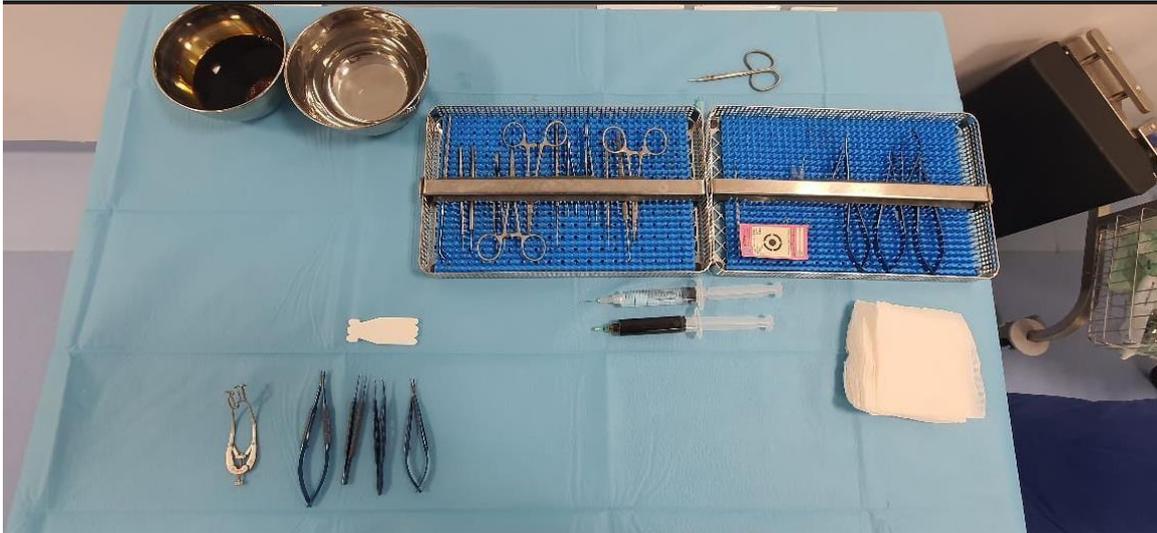


Figure 54 : Table chirurgicale employée pour les greffes de membrane amniotique au sein du bloc opératoire du CHU MedVI Tanger. (Photo de notre service)

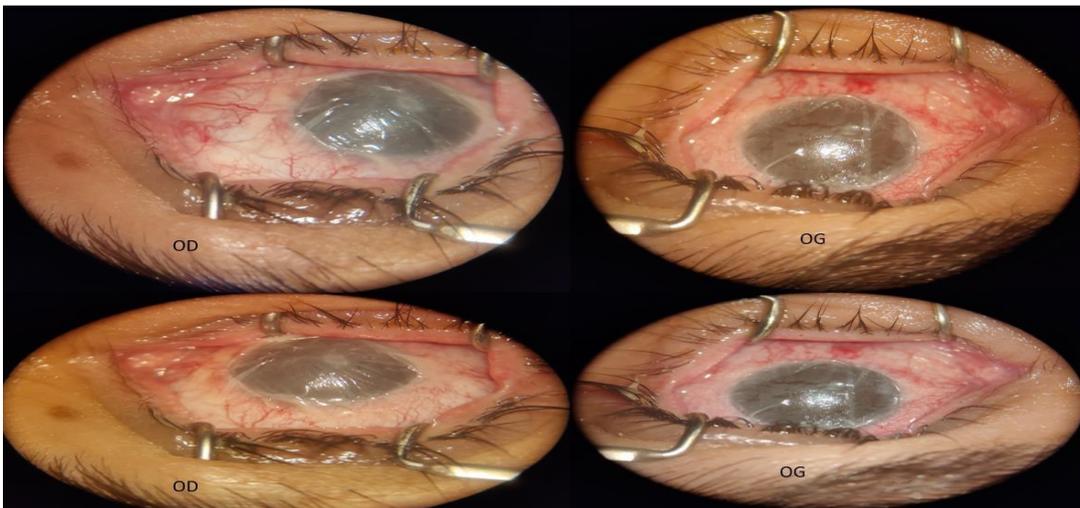


Figure 55 : Patient traité par greffe de membrane amniotique dans les deux yeux selon la technique inlay multicouche (photo de notre service)

8 Indications dans la kératite infectieuse

Les propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anti-angiogéniques, en font de la membrane amniotique, un substrat biologique précieux pour favoriser une cicatrisation optimale et prévenir les complications potentielles liées à des processus inflammatoires ou infectieux indésirables. L'activité antimicrobienne à large spectre de la membrane amniotique

contre un large éventail de microorganismes est particulièrement intéressante pour la prise en charge de la kératite infectieuse.(1)

Cette activité antimicrobienne de la membrane amniotique est attribuable à la présence de bactéricidine, de bêta-lysin, de lysozyme, de transferrine et d'immunoglobulines 7-S dans le liquide amniotique(64). Bien que ces facteurs ne soient pas retrouvés dans la membrane amniotique, un effet antibactérien est cliniquement observé. En vitro, cet effet semble résulter de la réduction de la capacité des germes à se fixer à la membrane amniotique(83). Les propriétés antibactériennes de cette dernière sont également dues à son rôle de "barrière mécanique" et à sa capacité à réguler différentes protéases, notamment les métalloprotéases, impliquées dans les attaques microbiennes et les mécanismes de défense oculaire. La membrane amniotique agit comme un réservoir d'antibiotiques en cas de défaut épithélial(1) Ceci est expliqué par le fait que l'application locale d'antibiotiques sur une greffe de membrane amniotique permet d'atteindre des concentrations élevées et persistantes d'antibiotiques dans le film lacrymal, la cornée et l'humeur aqueuse.(84)

La membrane amniotique stimule l'épithélialisation en facilitant la migration des cellules épithéliales, en renforçant l'adhésion des cellules basales et en favorisant la différenciation épithéliale et est importante pour prévenir l'apoptose. Elle prolonge également la durée de vie des cellules souches limbiqes. (85)

En cas de kératoplastie thérapeutique d'urgence, l'inflammation provoque une augmentation de l'expression du facteur de croissance angiogénique (VEGF), favorisant ainsi la formation de néovaisseaux du receveur vers le tissu greffé. Cette néovascularisation peut conduire à un rejet immunologique de la greffe et entraîner un pronostic moins favorable en termes de clarté de la greffe. De plus, la membrane amniotique (MA) agit comme une barrière contre les médiateurs chimiques du film lacrymal, réduisant ainsi l'inflammation. Ces effets contribuent à une réduction significative de la néovascularisation cornéenne, potentiellement réduisant le risque de rejet lors de greffes cornéennes ultérieures. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, la MA peut inhiber une éventuelle insuffisance des cellules souches limbiqes, causée par l'inflammation résultant d'un ulcère cornéen, ce qui pourrait altérer le pronostic d'une greffe cornéenne. En augmentant l'expansion des cellules souches épithéliales limbiqes restantes, la MA prévient cette insuffisance, non seulement en agissant sur l'inflammation. Par conséquent, on s'attend à rencontrer moins de problèmes de surface dans le cas de kératoplasties électives par rapport aux kératoplasties d'urgence sans greffe de membrane amniotique préalable.(86)

Une méta-analyse récente a révélé que l'application de la membrane amniotique est généralement envisagée comme une option thérapeutique de deuxième intention dans les kératites infectieuses. Son utilisation se concentre principalement sur la promotion de la cicatrisation cornéenne lors d'ulcères non cicatrisants après la phase de stérilisation. Ainsi, l'intérêt d'utiliser la membrane amniotique en plus du traitement antimicrobien standard pendant la phase active de la kératite infectieuse reste incertain.(5)

En cas de kératite bactérienne résistante, l'objectif primordial est de stopper rapidement l'évolution d'une ulcération stromale vers une perforation. La transplantation de la membrane amniotique se révèle alors bénéfique en restreignant les indications des greffes de cornée à chaud, qui présentent un pronostic peu favorable. Préalablement, il est nécessaire de procéder à un débridement complet de l'abcès et de suturer ou coller la membrane amniotique en une greffe simple ou multicouche à l'aide de colle de fibrine (Tissucol®, Baxter).(7)

Dans la kératite herpétique, la présence d'une kératopathie neurotrophique associée peut engendrer un retard dans le processus de cicatrisation cornéenne. En conséquence, l'utilisation de la membrane amniotique se révèle être une thérapie complémentaire précieuse en favorisant la régénération épithéliale de la cornée dans ce contexte clinique, compte tenu de sa double propriété antivirale et cicatrisante.(5) Lorsqu'on considère la kératite herpétique nécrosante, plusieurs études ont suggéré que l'utilisation de la membrane amniotique humaine pourrait accélérer le processus de cicatrisation épithéliale et réduire l'inflammation stromale de manière significative(7)

Lorsqu'il s'agit de kératites fongiques, cette approche s'avère particulièrement judicieuse en phase aiguë, car ces infections ont la tendance à résister aux traitements antifongiques et peuvent évoluer vers des abcès de grande taille. (87)

La kératite à *Acanthamoeba* représente l'un des types de kératite les plus redoutés, en particulier chez les porteurs de lentilles de contact. Dans ce contexte, la membrane amniotique a démontré son efficacité chez les patients souffrant de cette kératite.(5)

Lorsque la kératite infectieuse est en phase de stérilisation, la transplantation de la membrane amniotique peut être considérée en cas d'ulcération cornéenne persistante, généralement d'origine trophique (notamment dans les cas d'herpès et d'amibes), ou lorsqu'une toxicité se développe après une application locale prolongée de traitement.(7)

Les facteurs qui influencent l'efficacité de la greffe de la membrane amniotique comprennent la taille de l'ulcère, le niveau d'inflammation, l'agent pathogène impliqué, traitement antimicrobien utilisé, l'intervalle de temps entre la manifestation et la greffe, ainsi que la durée de séjour de la membrane sur la cornée.(5)

9. Evolution :

Il existe cinq évolutions possibles et divers types d'intégration peuvent se produire chez un même patient :

- Aucune intégration : Aucune intégration de la membrane amniotique n'est observée.
- Intégration intra-épithéliale : Les surfaces épithéliale et choriale de la membrane amniotique entrent en contact avec l'épithélium cornéen.
- Intégration sous-épithéliale : La membrane amniotique est en contact avec l'épithélium cornéen par sa surface épithéliale et avec la membrane de Bowman ou le stroma cornéen par sa surface choriale, en fonction de la profondeur du défaut initial.
- Intégration intrastromale : Les surfaces épithéliale et stromale de la membrane amniotique sont en contact avec le stroma cornéen.
- Intégration superficielle : La surface épithéliale de la membrane amniotique n'est pas entièrement recouverte, mais sa surface choriale est attachée à l'épithélium cornéen.

D'autre part, la technique chirurgicale exerce une influence significative sur le résultat : les patches, lorsqu'ils sont utilisés, tendent à rester en surface ou à ne pas s'intégrer, tandis que les greffes, en revanche, s'intègrent en profondeur et peuvent affecter la vision. C'est pourquoi, pour des considérations optiques, les greffes sont préférées pour les lésions périphériques, tandis que les patches sont privilégiés pour les lésions centrales. En cas de lésion centrale pré-perforante, l'utilisation d'une membrane amniotique en greffe permet de temporiser en évitant le risque de perforation, mais seule la kératoplastie transfixiante ultérieure permettra de restaurer pleinement la vision.

Les éléments à prendre en compte durant la période de suivi ont été regroupés en plusieurs catégories :(1)

- Temps de cicatrisation cornéenne complète (défini par une ré épithélialisation complète de la cornée et la résolution de l'infection)
- Acuité visuelle non corrigée (UDVA) et acuité visuelle corrigée (CDVA) mesurées en (logMAR) à 1-6 mois après le traitement ;
- Taille de l'ulcère ou de l'infiltrat mesurée à 1-6 mois ;
- Étendue de la néovascularisation cornéenne observée à 1-6 mois ;
- Survenance d'événements indésirables, notamment l'aggravation de l'infection cornéenne, l'endophtalmie ou la perforation de la cornée nécessitant des procédures de traitement telles que le collage cornéen, la kératoplastie ou l'éviscération pendant la période de suivi

V. Comparaison de nos résultats avec les principales séries de la littérature

Dans ce chapitre, nous examinerons nos résultats en les comparant avec ceux des principales séries de la littérature.

1. Caractéristiques épidémiologiques :

	Nombre des yeux	Age, ans	Ratio homme/femme	Latéralité	Antécédents Généraux
Chen et al (2006)(87)	23	Moyenne 58.5 ± 15.3	1,3	OD = 14 OG= 9	Diabète
Eleiwa et al (2020)(88)	5	Moyenne 22± 1,2	1,25		
Li et al (2010)(89)	18				
Hoffmann et al (2013)(86)	12	Moyenne 66	2		
Gicquel et al (2007)(90)	12	Moyenne 48,9	0,71	OD = 6 OG = 6	

Notre étude	27	Moyenne 50±21	1,6	OD = 13 OG = 14	HTA
-------------	----	------------------	-----	--------------------	-----

Tableau 13 : les principales caractéristiques épidémiologiques des études de la greffe amniotique dans les kératites infectieuses

Notre travail portait sur 27 yeux de 26 patients. Sur le plan démographique, notre série présentait des similitudes avec l'étude précédente qui comptait 23 yeux.(87)

L'âge moyen variait de $58,5 \pm 15,3$ ans dans l'étude de Chen (89) à $22 \pm 1,2$ ans dans celle d'Eleiwa(88). Dans l'étude de Hoffmann(86) la moyenne d'âge était de 66 ans, tandis qu'elle était de 48,9 ans dans l'étude de Gicquel(90) .De notre côté, l'âge moyen était de 50 ± 21 ans.

La prédominance masculine a été notée par tous les auteurs sauf l'étude de Gicquel (90) qui a trouvé une prédominance féminine.

Dans notre analyse, sur les 26 patients greffés, la moitié présentait une affection de l'œil gauche, tandis que 4 % des cas étaient caractérisés par une atteinte bilatérale.

Dans la littérature, l'étude de Chen (89) rapporte une prédominance de l'atteinte de l'œil droit, tandis que dans l'étude de Gicquel (90), on observe une atteinte similaire des yeux droits et gauches.

En ce qui concerne les antécédents généraux, le diabète est répertorié en tant que premier facteur dans l'étude de Chen (89), tandis que l'hypertension artérielle occupe la première position dans notre étude.

2. Kératites infectieuses

2.1 Caractéristiques cliniques et microbiologiques des kératites infectieuses :

	Germe	Localisation	Diamètre mm	Profondeur	Etiologies
Chen et al (2006)(87)	Fongique : 12 Mixte : 11	Axiale	2-13	34,78% perforation	Traumatisme oculaire
Eleiwa et al (2020)(88)	Fongique post LASIK		3-5	100% perforation	
Li et al (2010)(89)	Viral		< 5 (67%), > 5(33%)	6% perforations	
Hoffmann et al (2013)(86)	Viral : 5 cas Bactérien : 3 Mixte : 4			10-90% de l'épaisseur cornéenne	
Gicquel et al (2007)(90)	Bactérien		5	Plus de 50% de l'épaisseur cornéenne	Port de lentilles de contact
Notre étude	Bactérien : 6 Fongique : 1	Axiale	1-7,6	74% perforation ou perforation imminente	Sécheresse oculaire

Tableau 14 : les principaux résultats des études portant sur les manifestations cliniques et les aspects microbiologiques des kératites infectieuses avant la réalisation d'une greffe.

Les agents pathogènes inclus 12 souches fongiques et 11 souches mixtes dans l'étude de Chen (87), 5 fongiques dans l'étude de Eleiwa (88), 18 virus dans l'étude de Li (89), 5 virus, 3 souches bactériennes et 4 cas mixtes dans l'étude de Hoffman (86), ainsi que 12 souches bactériennes dans l'étude de Gicquel (90). Dans notre propre étude, nous avons observé 6 agents bactériens et 1 fongique, tandis que les autres (20) n'ont pas été spécifiés. Dans notre étude, les résultats des cultures étaient positifs dans 26 % des cas, ce qui est inférieur aux taux observés dans les séries récentes, lesquels varient entre 40 % et 68 % (91) Cette disparité pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment l'utilisation fréquente d'antibiotiques préalablement prescrits par un ophtalmologiste ou un médecin généraliste, la propriété bactériostatique de l'anesthésique topique utilisé lors du prélèvement cornéen, la rigueur du prélèvement lui-même, ainsi que les conditions de transport et d'acheminement des échantillons au laboratoire.

La localisation axiale était présente dans l'étude de Chen (89) et également observée dans notre propre étude.

Le diamètre de l'ulcère fluctuait de 2 à 13 mm dans l'étude de Chen (89), de 3 à 5 mm dans l'étude de Eleiwa (88), avec un diamètre inférieur à 5 mm dans 67% des cas dans l'étude de Li (91). Une moyenne de 5 mm de diamètre a été observée dans l'étude de Gicquel (90), tandis que dans notre étude, nous avons relevé une variation de diamètre allant de 1 à 7,6 mm.

La perforation cornéenne a été observée dans 34,78% des cas dans l'étude de Chen (89), dans 100% des cas dans l'étude de Eleiwa (88), et dans 6% des cas dans l'étude de Li (89). Notre propre étude a révélé un taux de perforation ou de perforation imminente de 74%. Hoffman (86) et Gicquel ont évalués la profondeur de l'atteinte à travers l'épaisseur cornéenne, variant de 10% à 90% et de plus de 50% respectivement.

En ce qui concerne les étiologies de l'ulcère, les traumatismes oculaires étaient prédominants dans l'étude de Chen (89), tandis que le port de lentilles de contact était prépondérant dans l'étude de Gicquel (90). En revanche, dans notre étude, la sécheresse oculaire était la cause principale, ce qui peut être attribué à la prédominance de la population âgée au sein de notre échantillon.

2.2 Traitement initial des kératites infectieuses :

	Traitement initial
Chen et al (2006) (87)	Amphotéricine B, Natamycine
Eleiwa et al (2020)(92)	Amphotéricine B, Natamycine
Li et al (2010)(89)	
Hoffmann et al (2013)(86)	Trifluridine topique et acyclovir oral ; Ciprofloxacine
Gicquel et al (2007)(90)	Vancomycine, ceftazidime, amikacine
Notre �tude	En fonction du germe isolé ou présumé

Tableau 15 : les principaux résultats des études portant sur le traitement initial des kératites infectieuses

Chen (87) et Eleiwa (88) ont privilégié l'utilisation de natamycine et d'amphotéricine B en tant que traitement antifongique de première intention. Hoffman (86) a opté pour la trifluridine topique et l'acyclovir oral pour les kératites virales, ainsi que la ciprofloxacine pour les kératites bactériennes ; Gicquel (90) a utilisé des collyres fortifiés contenant de la vancomycine, de la ceftazidime et de l'amikacine.

Dans notre service, le protocole utilisé était adapté au micro-organisme isolé ou présumé. Pour les cas de kératites bactériennes, la ciprofloxacine orale et topique a été largement utilisée, de même que la tobramycine topique et les collyres fortifiés (vancomycine et ceftazidime). Pour les cas confirmés ou présumés de kératites fongiques, nous avons recouru au voriconazole en collyres ou par injections intrastromales, ainsi qu'au fluconazole orale. Les cas suspects de kératites virales ont été traités avec du valaciclovir oral, et un seul patient a reçu une injection intraveineuse d'aciclovir.

3. Les caractéristiques de la membrane amniotique :

	Indications	Type	Technique chirurgicale	Temps de la greffe après début kératite infectieuse (en jours)
Chen et al (87)	Perforation cornéenne ou descemetocele, ulcère profond non cicatrisé	Cryoconservée	Inlay (mono ou multicouche)	
Eleiwa et al (88)	Perforation cornéenne	Fresh	Inlay (multicouche)	12
Li et al (89)	Kératite stromale nécrosante herpétique	Fresh	Overlay (multicouche)	
Hoffman et al (86)	Kératites infectieuses sévères	Cryoconservée	Mixte (Multicouche)	20
Gicquel et al (90)	Kératites bactériennes sévères	Cryoconservée	Overlay ou mixte (Mono ou multicouche)	2
Notre étude	Perforation cornéenne ou imminente, kératite infectieuse persistante	Lyophilisée	Inlay (mono ou multicouche)	9,12

Tableau 16 : les principaux résultats des études portant sur les caractéristiques de la membrane amniotique utilisée pour la greffe

La comparaison des indications de la greffe de membrane amniotique dans différentes études révèle des variations significatives. Chen (87) a principalement recommandé la greffe pour les cas de perforation cornéenne (34,78%) ou de descemetocele (34,78%), ainsi que pour les ulcères profonds présentant une mauvaise réépithélialisation (30,34%). En revanche, Eleiwa (88) a

rapporté que tous les cas ayant bénéficié d'une greffe présentaient une perforation cornéenne. Li (89) a utilisé la greffe pour traiter la kératite stromale nécrosante herpétique, tandis que Hoffmann (86) et Gicquel (90) ont privilégié cette technique dans la prise en charge des kératites infectieuses sévères. Dans notre étude, les indications de la greffe étaient principalement les perforations cornéennes (40,74%) ou les perforations imminentes (33,33%), ainsi que les cas de kératites infectieuses persistantes (25,92%). Cette variation dans les indications reflète les différentes stratégies de prise en charge selon la gravité et la nature spécifique des kératites infectieuses traitées dans chaque étude.

Aucune étude n'a eu recours à la membrane amniotique lyophilisée, avec une préférence plus marquée pour l'utilisation de la membrane amniotique cryoconservée.

La technique chirurgicale prédominante était l'inlay multicouche, à l'instar de notre étude. Pour Chen (89), la technique inlay multicouche était préservé pour les 26% des cas de perforation cornéenne, alors que dans notre étude la technique inlay multicouche était principalement utilisé dans les cas de perforation imminente ou avérée.

Concernant le délai de greffe après le début de la kératite infectieuse, on observe une variation allant de 2 jours dans l'étude de Gicquel (90) à 12 jours dans celle de Eleiwa (88) et 20 jours dans celle de Hoffman (86), comparativement à 9 jours dans notre étude.

4. Evolution :

	Succès thérapeutique (%)	Evolution structurelle			Evolution fonctionnelle	Complications
		Cicatrisation		Néo-vascularisation	Gain de l'acuité visuelle en Logmar	
		Pourcentage (%)	Temps (Jours)			
Chen et al (89)	82,60	87	16		0,67	13% : +4 patients ont nécessité une Kératoplastie. +2 patients : persistance de la kératite infectieuse
Eleiwa et al (88)	100	100	26		1,4	0%
Li et al (89)	100	100				0%
Hoffmann et al (86)	92	83	24			17% : +1 patient : calcification de la membrane amniotique +1 patient a nécessité une kératoplastie
Gicquel et al (90)	100	100	26	0%		0%
Notre étude	73%	85	13	37,04%	0,28	14,81%

Tableau 17 : les principaux résultats fonctionnels et structurels de la greffe de membrane amniotique dans les kératites infectieuses

Le taux de succès thérapeutique variait de 100 % dans l'étude d'Eleiwa (88) et Gicquel (90) à 92 % dans celle de Hoffman (86) et 82,60 % dans celle de Chen (87). Dans notre propre étude, le taux de réussite est évalué à 73 %, ce qui pourrait s'expliquer par la gravité des kératites infectieuses incluses dans notre analyse.

En ce qui concerne la cicatrisation complète, Eleiwa (88), Li (89) et Gicquel (90) ont rapporté un taux de cicatrisation de 100%, tandis que Chen (87) et Hoffman (86) ont présenté des taux de 87% et 83% respectivement, comparativement à 85% dans notre étude.

Concernant la néovascularisation cornéenne, l'étude de Gicquel (90) est la seule à l'avoir évaluée, indiquant un pourcentage de 0% de néovascularisation observée en post-opératoire (aucune information sur la néovascularisation avant la greffe). En revanche, dans notre étude, nous avons constaté une néovascularisation post-greffe de 37,04%, en comparaison avec 51,85% avant la greffe. Pour l'évolution de l'acuité visuelle après la greffe, une supériorité du gain a été notée dans les études de Chen (87) et Eleiwa (88), avec des valeurs de 0,67 et 1,4 respectivement, par rapport à notre étude qui a enregistré un gain de 0,28 équivalent à 3 lignes de snellen.

En ce qui concerne les complications, Eleiwa (88), Li (89) et Gicquel (90) n'ont signalé aucune complication, tandis que Chen (87) et Hoffman (86) ont rapporté des taux de 13% et 17% respectivement, en comparaison avec un taux de 25% dans notre étude.

L'étude d'Eleiwa (88) a englobé l'ensemble des cas de perforation cornéenne, obtenant un taux de succès thérapeutique de 100% avec un gain d'acuité visuelle significatif de 1,4. En revanche, notre étude a inclus 40,74% de cas de perforations cornéennes, avec un succès thérapeutique estimé à 73% et un gain visuel de 0,28. Il est important de noter que les deux études ont employé la même technique chirurgicale inlay multicouche. Cette disparité dans les résultats peut s'expliquer par divers facteurs, notamment la sévérité initiale des perforations cornéennes incluses dans chaque étude, les caractéristiques spécifiques des patients, ainsi que d'autres variables liées à la gestion précoce et postopératoire. Malgré l'utilisation de la même technique chirurgicale, les différences dans la sélection des cas et la variabilité intrinsèque aux populations étudiées peuvent influencer les résultats observés.

Nos résultats concordent avec la littérature et indiquent que la greffe de membrane amniotique est efficace en tant que traitement chirurgical pour la kératite infectieuse après l'échec du traitement médical ou en cas de perforation cornéenne imminente ou avérée. Cette intervention permet de restaurer l'intégrité de la surface oculaire et fournit un soutien métabolique et mécanique à la cicatrisation cornéenne.

Conclusion

Conclusion

La technique de greffe de membrane amniotique humaine est en constante expansion depuis sa redécouverte en 1995 par Kim et Tseng. Ses multiples propriétés en font aujourd'hui un choix privilégié pour le traitement des affections de la surface oculaire.

Notre étude présente l'expérience de l'utilisation de la membrane amniotique pour traiter les kératites infectieuses au sein du CHU Mohamed VI de Tanger entre premier Janvier 2022 au 31 octobre 2023. Nous avons observé que la greffe de membrane amniotique constituait un traitement adjuvant prometteur, en particulier dans les cas de kératites infectieuses graves, tels que les perforations cornéennes imminentes et les kératites résistantes au traitement.

Les résultats conclusifs de notre étude confirment les constatations récentes de la littérature quant à l'efficacité de la greffe de membrane amniotique dans le traitement des kératites infectieuses. Cette approche se révèle bénéfique en tant que traitement d'appoint, accélérant le processus de cicatrisation cornéenne et améliorant l'acuité visuelle. Il est à noter que bien que rare, la greffe de membrane amniotique peut être associée à des complications qui pourraient influencer sur les résultats.

Les recommandations pour la greffe de la membrane amniotique dans les kératites infectieuses sont les suivantes :

1. Traitement préalable de l'infection : Il est recommandé de traiter l'infection cornéenne active avant la greffe de la membrane amniotique. Cela nécessite l'utilisation d'un traitement empirique en premier lieu puis adapté au micro-organisme isolé.
2. Les indications de la greffe de la membrane amniotique au cours des kératites infectieuses sont : Kératites infectieuses sévères compliquées d'une perforation ou une menace imminente de perforation cornéenne, ainsi qu'une kératite infectieuse grave ne s'améliorant pas sous traitement anti-infectieux à large spectre.
3. La technique chirurgicale appropriée : Selon l'indication trois principales approches sont disponibles : les patchs, les greffes et les techniques combinées. Pour des considérations optiques, les greffes sont préférées pour les lésions périphériques, tandis que les patchs sont privilégiés pour les lésions centrales. En cas de lésion centrale pré-perforante, l'utilisation d'une greffe de membrane amniotique permet de temporiser en évitant le risque de perforation, mais seule une kératoplastie transfixiante ultérieure permettra de restaurer pleinement la vision.
4. Suivi post-opératoire étroit : Un suivi post-opératoire rigoureux est indispensable après la greffe de la membrane amniotique. Il permet de surveiller attentivement la cicatrisation, l'acuité visuelle post-greffe, la taille de l'infiltrat et de l'ulcère, ainsi que de détecter toute néovascularisation cornéenne éventuelle.

Résumé

Titre :

Intérêt de la membrane amniotique dans la prise en charge des kératites infectieuses.

Objectifs

Les buts de cette recherche sont d'examiner les répercussions de l'emploi de la membrane amniotique lyophilisée et ses indications dans le traitement des kératites infectieuses sévères au sein du service d'ophtalmologie du CHU Mohamed VI de Tanger

Matériels et méthodes

Cette étude constitue une analyse prospective de type série de cas, menée auprès de tous les patients admis pour des kératites infectieuses sévères ayant subi une greffe de membrane amniotique au sein du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Tanger-Tétouan-Al Hoceima. La période d'étude s'étend sur 1 an et 10 mois, du 1er janvier 2022 au 31 octobre 2023.

L'étude de l'évolution des patients présentant une kératite infectieuse après une greffe de la membrane amniotique a été basée sur l'analyse de : cicatrisation cornéenne, néovascularisation cornéenne, inflammation oculaire, acuité visuelle et complications.

Résultats :

L'étude a inclus un total de 27 yeux de 26 patients, présentant un âge moyen de 50 ans, avec une prédominance masculine. Parmi les indications, 74% étaient liées à une perforation ou à une perforation imminente, avec un délai moyen de 9 jours entre la présentation initiale et la greffe. La durée moyenne de suivi a été de 4,5 mois. La technique chirurgicale la plus fréquemment utilisée était l'inlay multicouche. L'évolution a été caractérisée par une cicatrisation cornéenne estimée à 85%, une diminution de 14,81% de la néovascularisation cornéenne et une réduction significative des signes d'inflammation oculaire. L'acuité visuelle est passée de 2,18 Log Mar à 1,9 Log Mar, avec un gain de 0,28 Log Mar.

Des complications ont été observées chez 15% des patients, notamment l'endophtalmie, la phytose du globe oculaire, l'aggravation de la kératite infectieuse et un lâchage des points de suture.

Conclusion

La greffe de la membrane amniotique se révèle être une option thérapeutique offrant des résultats anatomiques et fonctionnels positifs dans le traitement des kératites infectieuses. Les perspectives pour cette technique sont encourageantes, laissant entrevoir un potentiel constant d'innovation et d'amélioration pour répondre aux exigences cliniques futures.

Abstract

Title:

Role of Amniotic Membrane in the Management of Infectious Keratitis.

Objectives:

The aim of this study is to evaluate the effects of utilizing lyophilized amniotic membrane and its applications in treating severe infectious keratitis at the Ophthalmology Department of Mohamed VI University Hospital in Tanger.

Materials and Methods:

This is a cross-sectional analytical study, a case series, involving all patients hospitalized for severe infectious keratitis who underwent amniotic membrane grafting at the Ophthalmology Department of Tanger-Tetouan-Al Hoceima University Hospital Center, over a period of 1 year and 10 months from January 1, 2022, to October 31, 2023. The study of the patients' progress with infectious keratitis after amniotic membrane grafting was based on the analysis of corneal healing, corneal neovascularization, ocular inflammation, visual acuity, and complications.

Results:

The study included a total of 27 eyes from 26 patients, with an average age of 50 years and a male predominance. Among the indications, 74% were related to perforation or imminent perforation, with an average time of 9 days between the initial presentation and the graft. The average follow-up duration was 4.5 months. The most frequently used surgical technique was the multicourse inlay. The progression was marked by an estimated corneal healing of 85%, a decrease of 14.81% in corneal neovascularization, and a significant reduction in signs of ocular inflammation. Visual acuity improved from 2.18 Log Mar to 1.9 Log Mar, with a gain of 0.28 Log Mar.

Complications were observed in 15% of patients, including endophthalmitis, phthisis bulbi, worsening of infectious keratitis and suture dehiscence.

Conclusion:

Amniotic membrane grafting proves to be a therapeutic option that provides positive anatomical and functional outcomes in the treatment of infectious keratitis. The prospects for this technique are promising, suggesting a continuous potential for innovation and improvement to meet future clinical needs.

العنوان

فائدة الغشاء الأمنيوتي في معالجة التهابات القرنية المعدية الحادة

الأهداف

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثير استخدام الغشاء الأمنيوتي المجدد، وكذلك مؤشرات استخدامه في معالجة حالات التهابات القرنية المعدية الشديدة ضمن قسم العيون في مستشفى محمد السادس في طنجة

المواد والطرق

إنها دراسة مستعرضة تحليلية، نوع سلسلة حالات، تتناول جميع المرضى الذين تمت معالجتهم في القسم بزرع الغشاء الأمنيوتي خلال فترة استمرت عامًا و 10 أشهر من الأول من يناير 2022 إلى 31 أكتوبر 2023 اعتمدت دراسة تطور حالة المرضى الذين يعانون من التهاب قرني بعد زرع الغشاء الأمنيوتي على تحليل مؤشرات مثل: الشفاء القرني، وتكوين أوعية الدم الجديدة في القرنية، والتهاب العين، والرؤية، والمضاعفات

النتائج

شملت الدراسة مجموعًا من 27 عينة ل 26 مريضًا، وكان متوسط العمر 50 عامًا مع تفوق للذكور. كانت 74 % من الحالات مرتبطة بالتمزق أو التمزق القرني المحتمل، مع متوسط زمني يبلغ 9 أيام بين العرض الأولي والزرع. كانت مدة المتابعة المتوسطة 4.5 شهر. أكثر تقنية جراحية استخدمت كانت الطبقة المتعددة المدمجة. وقد تميزت التطورات بشفاء قرني تقديري بنسبة 85 %، وانخفاض بنسبة 14.81 % في تكوين الأوعية الدموية الجديدة في القرنية، وانخفاض كبير في علامات التهاب العين. ارتفعت الرؤية من 2.1 إلى 1.9، تم مراقبة مضاعفات في 15 % من المرضى، بما في ذلك التهاب الداخلي للعين، وظاهرة العين النقصية، وتفاقم التهاب القرنية المعدية، وفتح الغرز

الاستنتاج

تظهر عملية زرع الغشاء الأمنيوتي كخيار علاجي يوفر نتائج إيجابية من الناحيتين التشريحية والوظيفية في علاج التهابات القرنية المعدية. تظهر الأفاق لهذه التقنية بأنها واعدة، مما يشير إلى إمكانية دائمة للابتكار والتحسين لتلبية الاحتياجات السريرية

Références

1. Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 21 juin 2021;11(1):13007.
2. Effectiveness of Cryopreserved Amniotic Membrane.pdf.
3. greffe de la membrane amniotique MERRAKECH.pdf.
4. Efficacite des greffes de MA HAL.pdf.
5. Impact of Adjuvant Amniotic Membran.pdf.
6. Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Effectiveness and safety of early adjuvant amniotic membrane transplant versus standard antimicrobial treatment for infectious keratitis: a systematic review protocol. *JB I Evid Synth.* août 2020;18(8):1808-14.
7. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100030.html
8. Creuzet SE, Etchevers H. Embryologie de l'œil humain. 2017;21089489 Bytes.
9. Allouch-Nahmias C, Goldschmit P, Borderie V, Touzeau O, Gaujoux T, Laroche L, et al. Anatomie de la cornée. *EMC - Ophtalmol.* janv 2011;8(3):1-16.
10. Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system [Internet]. 3rd ed. St. Louis: Elsevier/Butterworth-Heinemann; 2012 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10500645>
11. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 19 juill 2023]. La cornée | Livre + Compl. | 9782294767487. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/la-cornee-9782294767487.html>
12. Cornea, 2-Volume Set - 4th Edition [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://shop.elsevier.com/books/cornea-2-volume-set/mannis/978-0-323-35757-9>
13. Bourges JL. Urgences en ophtalmologie: rapport 2018 [présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018.
14. Masson E. EM-Consulte. [cité 20 juill 2023]. Physiologie de la cornée. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/30698/physiologie-de-la-cornee>
15. these ulcere.pdf.
16. QUALITE DE VIE DES PORTEURS DE LENTILLES DE CONTACT POUR KERATOCONE.pdf.
17. Aberration sphérique - Docteur Damien Gatinel [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.gatinel.com/glossaire/aberration-spherique/>
18. Masson E. EM-Consulte. [cité 24 juill 2023]. Cicatrisation cornéenne. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7599/cicatrisation-corneenne>
19. Baldwin HC, Marshall J. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: A review. *Acta Ophthalmol Scand.* juin 2002;80(3):238-47.
20. Wilson SE, Mohan RR, Hong JW, Lee JS, Choi R, Mohan RR. The wound healing response after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy: elusive control of biological variability and effect on custom laser vision correction. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juin 2001;119(6):889-96.
21. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea E-Book. Elsevier Health Sciences; 2010. 1997 p.
22. Borderie VM, Mourra N, Laroche L. Influence of fetal calf serum, fibroblast growth factors, and hepatocyte growth factor on three-dimensional cultures of human keratocytes in collagen gel matrix. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* oct 1999;237(10):861-9.
23. Castro N, Gillespie SR, Bernstein AM. Ex Vivo Corneal Organ Culture Model for Wound Healing Studies. *JoVE J Vis Exp.* 15 févr 2019;(144):e58562.
24. Stapleton F, Edwards K, Keay L, Naduvilath T, Dart JKG, Brian G, et al. Risk factors for moderate and severe microbial keratitis in daily wear contact lens users. *Ophthalmology.* août 2012;119(8):1516-21.
25. Ting DSJ, Gopal BP, Deshmukh R, Seitzman GD, Said DG, Dua HS. Diagnostic armamentarium of infectious keratitis: A comprehensive review. *Ocul Surf.* janv 2022;23:27-39.

26. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol.* juill 2003;87(7):834-8.
27. Tananuvat N, Salakthuantee K, Vanittanakom N, Pongpom M, Ausayakhun S. Prospective comparison between conventional microbial work-up vs PCR in the diagnosis of fungal keratitis. *Eye Lond Engl.* oct 2012;26(10):1337-43.
28. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TRG, et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol.* janv 2008;145(1):130-5.
29. Yera H, Zamfir O, Bourcier T, Ancelle T, Batellier L, Dupouy-Camet J, et al. Comparison of PCR, microscopic examination and culture for the early diagnosis and characterization of *Acanthamoeba* isolates from ocular infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mars 2007;26(3):221-4.
30. Konstantopoulos A, Yadegarfar G, Fievez M, Anderson DF, Hossain P. In Vivo Quantification of Bacterial Keratitis with Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 25 févr 2011;52(2):1093-7.
31. Duggirala A, Joseph J, Sharma S, Nutheti R, Garg P, Das T. Activity of newer fluoroquinolones against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from ocular infections: an in vitro comparison. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(1):15-9.
32. Piccerelle PP. LES KERATITES INFECTIEUSES : MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE. 2020;
33. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies - PubMed [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23217502/>
34. Ray KJ, Prajna L, Srinivasan M, Geetha M, Karpagam R, Glidden D, et al. Fluoroquinolone treatment and susceptibility of isolates from bacterial keratitis. *JAMA Ophthalmol.* mars 2013;131(3):310-3.
35. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, et al. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* janv 2019;126(1):P1-55.
36. Troke P, Obenga G, Gaujoux T, Goldschmidt P, Bienvenu AL, Cornet M, et al. The efficacy of voriconazole in 24 ocular *Fusarium* infections. *Infection.* févr 2013;41(1):15-20.
37. Prakash G, Sharma N, Goel M, Titiyal JS, Vajpayee RB. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis. *Am J Ophthalmol.* juill 2008;146(1):56-9.
38. Shen YC, Wang CY, Tsai HY, Lee HN. Intracameral voriconazole injection in the treatment of fungal endophthalmitis resulting from keratitis. *Am J Ophthalmol.* juin 2010;149(6):916-21.
39. Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, Htoon HM, Tan DTH. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology.* avr 2009;116(4):615-23.
40. Improvement in corneal scarring following bacterial keratitis - PubMed [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238443/>
41. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts - PubMed [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18520510/>
42. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea.* janv 2001;20(1):1-13.
43. Devilliers MJ, Ben Hadj Salah W, Barreau E, Da Cunha E, M'Garrech M, Bénichou J, et al. Atteintes ophtalmologiques des infections virales. *Rev Med Interne.* juin 2021;42(6):401-10.
44. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore).* sept 1982;61(5):310-6.
45. Dawson CR, Togni B. Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management. *Surv Ophthalmol.* 1976;21(2):121-35.

46. Gonzalez-Gonzalez LA, Molina-Prat N, Doctor P, Tauber J, Sainz de la Maza MT, Foster CS. Clinical features and presentation of infectious scleritis from herpes viruses: a report of 35 cases. *Ophthalmology*. juill 2012;119(7):1460-4.
47. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. févr 2008;115(2 Suppl):S3-12.
48. Robert PY, Traccard I, Adenis JP, Denis F, Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the « stair primers » PCR method: prospective study of 93 patients. *J Med Virol*. avr 2002;66(4):506-11.
49. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res*. mars 2000;20(3):173-7.
50. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 août 2023]. Greffes de limbe et de membrane amniotique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7664/figures/greffes-de-limbe-et-de-membrane-amniotique>
51. Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, Nishida T. Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea, and conjunctiva. *Cornea*. janv 1999;18(1):73-9.
52. Modesti A, Scarpa S, D'Orazi G, Simonelli L, Caramia FG. Localization of type IV and V collagens in the stroma of human amnion. *Prog Clin Biol Res*. 1989;296:459-63.
53. Khodadoust AA, Silverstein AM, Kenyon DR, Dowling JE. Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol*. mars 1968;65(3):339-48.
54. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol*. déc 1997;124(6):765-74.
55. Kurpakus MA, Stock EL, Jones JC. The role of the basement membrane in differential expression of keratin proteins in epithelial cells. *Dev Biol*. avr 1992;150(2):243-55.
56. Boudreau N, Sympson CJ, Werb Z, Bissell MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science*. 10 févr 1995;267(5199):891-3.
57. Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 3 juin 1999;340(22):1697-703.
58. Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY. Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res*. mars 2000;70(3):329-37.
59. Lee SB, Li DQ, Tan DT, Meller DC, Tseng SC. Suppression of TGF-beta signaling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts by amniotic membrane. *Curr Eye Res*. avr 2000;20(4):325-34.
60. Wang MX, Gray TB, Park WC, Prabhasawat P, Culbertson W, Forster R, et al. Reduction in corneal haze and apoptosis by amniotic membrane matrix in excimer laser photoablation in rabbits. *J Cataract Refract Surg*. févr 2001;27(2):310-9.
61. Rigal-Sastourné JC, Tixier JM, Renard JP, Maurin JF, Pouliquen Y, Legeais JM. [Corneal burns and matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9): the effects of human amniotic membrane transplantation]. *J Fr Ophtalmol*. sept 2002;25(7):685-93.
62. Kim JC, Tseng SC. The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. *Korean J Ophthalmol KJO*. juin 1995;9(1):32-46.
63. Kim JS, Kim JC, Hahn TW, Park WC. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea*. oct 2001;20(7):720-6.
64. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting—a review. *Cell Tissue Bank*. juin 2017;18(2):193-204.
65. Adinolfi M, Akle CA, McColl I, Fensom AH, Tansley L, Connolly P, et al. Expression of HLA antigens, beta 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. *Nature*. 28 janv 1982;295(5847):325-7.

66. G P, Ce T, At F, M Z, R C, M DL. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 4 mai 1997 [cité 11 août 2023];349(9057). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9100626/>
67. II. Skin Grafting at the Johns Hopkins Hospital - PMC [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1407162/>
68. Bennett JP, Matthews R, Faulk WP. Treatment of chronic ulceration of the legs with human amnion. *Lancet Lond Engl*. 31 mai 1980;1(8179):1153-6.
69. Ward DJ, Bennett JP. The long-term results of the use of human amnion in the treatment of leg ulcers. *Br J Plast Surg*. avr 1984;37(2):191-3.
70. Subrahmanyam M. Amniotic membrane as a cover for microskin grafts. *Br J Plast Surg*. oct 1995;48(7):477-8.
71. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med*. 28 juin 1999;159(12):1359-63.
72. Rennekampff HO, Dohrmann P, Föry R, Fändrich F. Evaluation of amniotic membrane as adhesion prophylaxis in a novel surgical gastroschisis model. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res*. 1994;7(3):187-93.
73. Trelford JD, Trelford-Sauder M. The amnion in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol*. 1 août 1979;134(7):833-45.
74. Matthews RN, Faulk WP, Bennett JP. A review of the role of amniotic membranes in surgical practice. *Obstet Gynecol Annu*. 1982;11:31-58.
75. Hazarika K, Malik K, Adhyapok AK, Debnath SC. Lyophilised Amniotic Membrane in Intraoral Surgical Defects: A Prospective Clinical Study. *Ann Maxillofac Surg*. 16 août 2022;12(1):5-10.
76. De Rotth A. PLASTIC REPAIR OF CONJUNCTIVAL DEFECTS WITH FETAL MEMBRANES. *Arch Ophthalmol*. 1 mars 1940;23(3):522-5.
77. Sorsby A, Haythorne J, Reed H. FURTHER EXPERIENCE WITH AMNIOTIC MEMBRANE GRAFTS IN CAUSTIC BURNS OF THE EYE. *Br J Ophthalmol*. juill 1947;31(7):409-18.
78. Trelford JD, Trelford-Sauder M. The amnion in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol*. 1 août 1979;134(7):833-45.
79. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*. mars 1997;123(3):303-12.
80. Shao Y, Chen C, Zhou Q, Yang J, Lv X, Lin M, et al. Cryopreservation in Ophthalmology. In: *Cryopreservation - Current Advances and Evaluations* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 14 août 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/71192>
81. Yin GHW, Hoffart L. Membranes amniotiques lyophilisées : traitement des kératites et des ptérygions. 2019;
82. Connon CJ, Douth J, Chen B, Hopkinson A, Mehta JS, Nakamura T, et al. The variation in transparency of amniotic membrane used in ocular surface regeneration. *Br J Ophthalmol*. août 2010;94(8):1057-61.
83. Cermelli C, Cuoghi A, Scuri M, Bettua C, Neglia RG, Ardizzoni A, et al. In vitro evaluation of antiviral and virucidal activity of a high molecular weight hyaluronic acid. *Virol J*. 25 mars 2011;8:141.
84. Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. juin 2001;42(7):1539-46.
85. Yildiz EH, Nurozler AB, Ozkan Aksoy N, Altiparmak UE, Onat M, Karaguzel H, et al. Amniotic Membrane Transplantation: Indications and Results. *Eur J Ophthalmol*. sept 2008;18(5):685-90.
86. Hoffmann S, Szentmáry N, Seitz B. Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Infectious Ulcerative Keratitis Before Elective Penetrating Keratoplasty. *Cornea*. oct 2013;32(10):1321-5.

87. Chen HC, Tan HY, Hsiao CH, Huang SCM, Lin KK, Ma DHK. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers and perforations in acute fungal keratitis. *Cornea*. juin 2006;25(5):564-72.
88. Eleiwa T, Ozcan E, Abdelrahman S, Solyman O, Elhusseiny AM, Youssef G, et al. Case Series of Perforated Keratomycosis after Laser-Assisted In Situ Keratomileusis. *Case Rep Ophthalmol Med*. 15 sept 2020;2020:1-8.
89. Li: Multilayer fresh amniotic membrane transplantation... - Google Scholar [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Multilayer%20fresh%20amniotic%20membrane%20transplantation%20for%20treatment%20of%20necrotizing%20herpes%20simplex%20keratitis&journal=Int.%20J.%20Ophthalmol.&volume=10&issue=4&pages=794-796&publication_year=2010&author=Li%2CX&author=Li%2CHY&author=Bao%2CYZ
90. Gicquel JJ, Bejjani RA, Ellies P, Mercié M, Dighiero P. Amniotic Membrane Transplantation in Severe Bacterial Keratitis. *Cornea*. janv 2007;26(1):27-33.
91. Liu HY, Chu HS, Wang IJ, Chen WL, Hu FR. Microbial Keratitis in Taiwan: A 20-Year Update. *Am J Ophthalmol*. sept 2019;205:74-81.
92. Eleiwa et al. - 2020 - Case Series of Perforated Keratomycosis after Lase.pdf.

Annexes

Fiche d'exploitation :

- Nom et prénom :
- Sexe :
.....
- Age :
.....
- Durée d'hospitalisation :
- ATCD :
 - Ophthalmologiques :
 - Port de lentilles de contact.....
 - Traumatisme oculaire :
 - Antécédents d'intervention chirurgicale oculaire :
 - Pathologie de surface oculaire :
 - Syndrome sec :
 - Pathologie palpébrale :
 - Immunodépression locale :
 - Généraux :
 - Diabète :
 - HTA :
 - Autres :
- ŒIL atteint : Droit Gauche les deux
- Examen clinique :
 - Œil atteint :
 - Acuité visuelle (log MAR) :
 - L'ulcère : Taille :
Localisation :
Profondeur :
 - L'infiltrat : Taille :
Localisation :
Profondeur :
 - Néovascularisation cornéenne :
 - Tyndall :
 - Autres :

- Œil adelphe :
 - Acuité visuelle (log MAR) :
 - Autres :
- Examen général :
- Paraclinique :
 - Echographie :
 - Microbiologie :
 - Germe isolé :
 - Germe non isolé
- Traitement :
 - TTT antimicrobien :
 - Ciprofloxacine tobramycine gentamycine
 - Collyres fortifiés : Vancomycine fortum v fend
 - Indication de la membrane amniotique :
 - Retard de cicatrisation
 - Absence de nettoyage de l'abcès malgré TTT empirique
 - Perforation imminente
 - Perforation
 - L'intervalle de temps entre la présentation initiale et la greffe de la membrane amniotique :
 - Anesthésie : locale générale
 - Types de la greffe de la membrane amniotique :
 - Overlay : Monocouche multicouches
 - Inlay : Monocouche multicouches
 - Mixte

• Evolution :

		Après résorption de la membrane amniotique	A 1mois	A 3mois
Acuité visuelle finale				
Ulcère	Taille			
	Localisation			
	Profondeur			
Infiltrat	Taille			
	Localisation			
	Profondeur			
Néovascularisation cornéenne				

➤ Complications :

- Aucune
- Aggravation
- Endophtalmie
- Perforation de la cornée
- Eviscération
- Lâchage des points de sutures
- Surinfection
- Rejet

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم
أن أراقب الله في مهنتي
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال
بأدب وأوسع في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق .
وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكتم سيرهم .
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله مسخراً لكل
معايتي الطبية للقريب والبعيد ، والصالح والطالح والصديق
والعدو .

وأن أثار على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان . . . لا لأداه
وأن أوقر من علمي ، وأعلم من يصغرنى ، وأكون أخاً لكل زميل في
المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى ،

وأن تكون حياتي
مصداقاً ليماني
في سيري وعلائتي ،
نقية مما يشينها
تجاه الله ورسوله والمؤمنين ،
والله على ما أقول شهيد .

أطروحة رقم : TM04

سنة 2024

فائدة الغشاء الأمينيوتي في معالجة التهابات القرنية المعدية الحادة

أطروحة قدمت ونوقشت علانية يوم: 2024/03/07

من طرف السيدة :

ندى الحداد

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الرئيسية: زراعة - الغشاء - الامنيوتي - التهابات القرنية - المعدية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس لجنة التحكيم

السيد عادل النجدي

أستاذ في طب المجتمع

مدير الأطروحة

الأستاذة مريم البهلول

أستاذة في طب العيون

حكم

الأستاذة يسرى البوسعدني

أستاذة في طب الاطفال

حكم

الأستاذة حنان خلفي

أستاذة في الكيمياء الحيوية

عضو مشارك

الأستاذة شيماء خودريس

أستاذة في طب العيون

