

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

La Gestion Chirurgicale des Ulcères et Perforations Cornéennes au sein du CHU Hassan II de Fès : Résultats Anatomiques et Fonctionnels

Mémoire présentée par :

Docteur ZDAIK GHITA

Née le 26/01/1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPÉCIALITÉ EN
MEDECINE

OPTION : OPHTALMOLOGIE

Sous la direction du

Professeur BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS

Professeur BENNIS AHMED

Session Juin 2023

REMERCIEMENTS
ET
DÉDICACES

*A Mon Cher Maitre et Chef de Service Professeur **Benatiya Andaloussi Idriss,***

Votre bonté, justesse, modestie, et excellence font de vous un chef hors pair. Merci d'avoir toujours été à l'écoute et de nous avoir toujours aidé et soutenu. Je vous suis sincèrement et éternellement reconnaissante. Grace à vos efforts, le service d'Ophthalmologie du CHU HASSAN II de Fès avance à grands pas et devient de plus en plus une référence à l'échelle nationale.

*A Ma Chère Professeur Madame **Abdellaoui Meriem,***

Vous êtes une fierté,, l'exemple de la femme médecin combattante. Une ophtalmologiste qui a su se démarquer. Je vous suis très reconnaissante pour votre bienveillance, votre sourire rassurant, et votre passion contagieuse. Je tiens à vous témoigner ma grande estime et je vous souhaite plein de succès et de réussite.

*A Mon Cher Maitre Professeur **Chraïbi Fouad,***

Vous avez été l'exemple du chirurgien ophtalmologiste habile et méticuleux. Je vous suis reconnaissante pour votre générosité, bienveillance et encadrement. je vous souhaite une bonne continuation.

*A Mon Cher Maitre Professeur **Bennis Ahmed,***

Vous nous étiez particulièrement proche durant les années de formation. Merci de nous avoir motivé et aidé, de nous avoir poussé à aller de l'avant. Votre persévérance, acharnement et passion pour l'ophtalmologie nous ont toujours surpris. je vous souhaite une bonne continuation.

A tous mes chers professeurs qui m'ont enseigné durant mes années de formation à la faculté de médecine de Fès,

Au personnel serviable et aimable de l'administration de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès,

A la mémoire de mon très cher papa, à l'ange qui veille sur moi, à la plus belle âme que j'ai connu, j'espère que tu seras toujours fière de moi.

A ma très chère maman, tu étais toujours là pour moi, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et l'estime que j'ai toujours eu pour toi.

A mes adorables Frère et Sœurs, à toute ma famille,

A mes chers collègues, et ami(e)s, résidents du service d'ophtalmologie de Fès, merci d'avoir été ma deuxième famille,

A tout le personnel médical, et paramédical de l'hôpital Omar Idrissi...

LISTE DES ABRÉVIATIONS

KT	: Kératoplastie transfixiante
BUT	: Temps de rupture du film lacrymal
ATP	: Adénosine triphosphate
CHU	: Centre hospitalier universitaire
MA	: Membrane amniotique
PACK-CXL	: Photoactivated Chromophore for keratitis Cross-linking
ATB	: Antibiothérapie
MAVC	: Meilleur acuité visuelle corrigée
UVA	: Ultraviolet A
OCT	: Tomographie en cohérence optique
OCT-SA	: Tomographie en cohérence optique du segment antérieur
CLD	: Compte les doigts
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PUK	: Kératite ulcérate périphérique
IVT	: Injection intra-vitréenne
KCS	: Kérato-conjonctivite sèche
IL	: Interleukine
HSV	: Herpès simplex virus
SFCAP	: Pédicule d'avancement conjonctival du fornix supérieur
SMILE	: Small incision lenticule extraction
PRP	: Plasma riche en plaquettes

Table des matières

I-INTRODUCTION :	10
II-MATÉRIEL ET MÉTHODES :	12
1-TYPE DE L'ÉTUDE :	12
2-RECUEIL DES DONNEES :	12
3-TECHNIQUES OPERATOIRES UTILISEES :	13
3-1 MEMBRANE AMNIOTIQUE :	13
3-2 PACK CROSS-LINKING : PHOTO-ACTIVATED CHROMOPHORE FOR KERATITIS CROSS-LINKING.....	13
3-3 L'AUTOGREFFE PAR PATCH DE TENON:	13
3-4 LA KÉRATOPLASTIE TRANSFIXIANTE DITE « À CHAUD » :	14
4-TRAITEMENT POST OPÉRAIRE :	14
III-RÉSULTATS :	16
1-RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE :	16
2-REPARTITION SELON LA LATERALITE DE L'ATTEINTE :	16
3-DONNÉES CLINIQUES :	17
3-1 L'ACUITE VISUELLE :	17
3-2 TYPE D'ATTEINTE CORNEENNE :.....	18
3-3 LA TAILLE DES ULCERES CORNEENS ET DES PERFORATIONS :	21
3-4 SIEGE DE L'ULCERE ET DE LA PERFORATION CORNEENNE :	21
4- ÉTIOLOGIES :	21
5-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	22
5-1 TRAITEMENT MEDICAL :	22
5-2 PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE :.....	23
6-EVOLUTION POST OPERATOIRE :	24
6-1 GREFFE DE MEMBRANE AMNIOTIQUE EN MULTICOUCHES :.....	25
6-2 PACK-CXL : PHOTO-ACTIVATED CHROMOPHORE FOR KERATITIS CROSS-LINKING.....	26
6-3 AUTOGREFFE PAR PATCH DE TENON :.....	27
6-4 RECOUVREMENT CONJONCTIVAL :	31
6-5 KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE « A CHAUD » :	31
V- DISCUSSION :	36
1-INCIDENCE :	36
2-AGE DE SURVENUE :	37
3-ETIOLOGIES :	38
4-TRAITEMENT CHIRURGICAL DES PERFORATIONS ET ULCÈRES CORNÉENS :	38
4-1 AUTOGREFFE PAR PATCH DE TENON :	39
4-2 GREFFE DE MEMBRANE AMNIOTIQUE :	43
4-3 PACK CROSS-LINKING : PHOTO-ACTIVATED CHROMOPHORE FOR KERATITIS CROSS-LINKING.....	47
4-4 RECOUVREMENT CONJONCTIVAL :	51
4-5 KÉRATOPLASTIE TRANSFIXIANTE « À CHAUD »:.....	53
4-6 LES ADHÉSIFS TISSULAIRES :	55
4-7 AUTRES TECHNIQUES CHIRURGICALES :	55

La Gestion Chirurgicale des ulcères et perforations cornéennes au sein du CHU Hassan II de Fès : Résultats anatomiques et fonctionnels

5-ÉVOLUTION POST OPÉRATOIRE :	57
5-1 RÉSULTAT ANATOMIQUE :	57
5-2 RÉSULTAT FONCTIONNEL :.....	57
6-PRONOSTIC :	58
<u>V- CONCLUSION :</u>	60
ANNEXES	68
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	72

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe dans notre série.	16
Figure 2 : Répartition des patients selon latéralité de l'atteinte.	17
Figure 3 : Image montrant une perforation cornéenne périphérique faisant 4mm de grand axe colmatée par l'iris et recouverte par la fibrine chez une patiente suivie pour Polyarthrite rhumatoïde PR.	18
Figure 4 : Image montrant une perforation cornéenne axiale faisant 2mm sur une kératite neurotrophique avec appel vasculaire en regard.	19
Figure 5 : Image montrant un ulcère de cornée étendu en surface et en profondeur post brûlure chimique.	19
Figure 6 : Image montrant un Abscès de cornée post traumatique (épine végétale) en préperforation chez un enfant de 6ans.	20
Figure 7: Image montrant une perforation cornéenne compliquant un abcès de cornée à staphylocoques aureus sur pathologie de surface chez une patiente immunodéprimée.	20
Figure 8 : Siège de l'ulcère et de la perforation cornéens dans notre série.	21
Figure 9 : Étiologies des ulcères et perforations cornéennes dans notre série.	22
Figure 10 : Prise en charge initiale dans notre série.	23
Figure 11 : Prise en charge chirurgicale dans notre série.	23
Figure 12 : Nombre de reprise chirurgicale dans notre série.	24
Figure 13 : images montrant une greffe de membrane amniotique en multicouches pour une perforation cornéenne centrale de 3mm sur kératite neurotrophique :	25
Figure 14 : images montrant l'utilisation du Pack-CXL pour un abcès de cornée à hypopion en adjuvant à l'antibiothérapie	26
Figure 15 : images montrant une greffe de tenon pour une perforation cornéenne compliquant un abcès de cornée à staphylocoque aureus chez une patiente immunodéprimée	28
Figure 16 : images montrant l'évolution d'un ulcère de cornée profond post brûlure chimique après greffe de tenon	29
Figure 17 : images montrant la prise en charge d'une perforation cornéenne d'origine inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde) par autogreffe de patch de tenon	30
Figure 18 : Image d'un abcès de cornée total perforé sur fil lâche compliqué d'une endophtalmie aiguë (image de gauche), image de l'aspect clinique après recouvrement conjonctival et injection intra-vitréenne (IVT) de vancomycine et Céfotaxime (image de droite).	31
Figure 19 : Images d'une PUK sur sarcoïdose	32
Figure 20 : Images d'un abcès de cornée post traumatique (épine végétale) en pré perforation chez un enfant de 6ans.	33
Figure 21 : Prise en charge chirurgicale des perforations cornéennes[105].	39
Figure 22 : Images opératoires montrant les différentes étapes de la réalisation d'une autogreffe par patch de tenon	40
Figure 23 : Images montrant l'évolution d'une perforation cornéenne sur kératite neurotrophique après autogreffe d'un patch de tenon	41
Figure 24 : Images OCT du segment antérieur illustrant la gestion d'une perforation cornéenne axiale sur pathologie rhumatismale	42
Figure 25 : Différentes techniques de greffe de membrane amniotique.	45
Figure 26 : Dessin schématisé montrant l'orientation des greffes de membrane amniotique (MA) multicouche dans le lit de la perforation cornéenne.	45

Figure 27 : Images montrant la gestion chirurgicale d'une perforation cornéenne sur kératite neurotrophique par membrane amniotique en multicouche46

Figure 28 : Images montrant la prise en charge d'un abcès de cornée para-axial à hypopion par PACK-CXL en adjuvant à l'ATB.....51

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Taille moyenne des perforations et des ulcères cornéens dans notre série.	21
Tableau 2 : Délai moyen de cicatrisation et taux de néovascularisation cornéenne dans notre série.	24
Tableau 3 : Évolution post opératoire en fonction des techniques chirurgicales dans notre série.	34
Tableau 4 : Incidence des perforations cornéenne dans la littérature.....	37
Tableau 5 : âge moyen de survenue des perforations cornéennes dans la littérature.	38
Tableau 6 : Propriétés biologiques de la membrane amniotique.....	43
Tableau 7 : Pourcentage de succès anatomique dans le traitement des perforations cornéennes dans les différentes séries.	57

INTRODUCTION

I-Introduction :

Les ulcères de cornée pré-perforatifs et les perforations cornéennes constituent une cause majeure de morbidité oculaire et de cécité. [1] [2]

Les ulcères de cornée se définissent par une érosion épithéliale associée à une atteinte du stroma cornéen. Il s'agit d'une entité potentiellement grave pouvant compromettre la transparence et l'architecture cornéennes ; un amincissement voire une perforation cornéenne peuvent survenir engageant le pronostic visuel.

Les étiologies sont multiples, dominées par les causes traumatiques et l'évolution ultime de tout ulcère d'origine neurotrophique, inflammatoire ou infectieuse. [3]

La prise en charge des ulcères pré-perforatifs et des perforations cornéennes constitue un défi majeur en ophtalmologie malgré les différentes approches médicales et chirurgicales développées ces dernières années. Essentiellement chirurgical, leur traitement vise à rétablir l'étanchéité du globe oculaire et de prévenir la survenue des complications notamment infectieuses.

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être utilisées; Certaines sont temporaires, d'autres sont définitives comme la kératoplastie transfixiante (KT) [4]. Le choix de la technique chirurgicale appropriée est guidé par la taille, le siège, l'étiologie ainsi que les moyens disponibles aux urgences.

Pour les kératite infectieuses, le pronostic dépend de la mise en route d'un traitement antimicrobien sans délai mais également des résistances au traitement [44,45]. Devant l'émergence de bactéries multi-résistantes et la difficulté à traiter certains germes [46], de nouvelles approches chirurgicales sont aujourd'hui possibles.

Notre étude a pour objectif de décrire les différentes modalités de prise en charge chirurgicale des ulcères et perforations cornéennes, et de rapporter les résultats anatomiques et fonctionnels des différentes interventions réalisées.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-Matériel et Méthodes :

1-Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective menée au sein du service d'ophtalmologie du CHU Hassan II de Fès entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 décembre 2022, incluant tous les patients pris en charge pour un ulcère ou une perforation cornéenne et ayant nécessité un traitement chirurgical.

Le traitement chirurgical a été envisagé après un traitement médical adapté au contexte (Infectieux, inflammatoire, trophique...). L'indication chirurgicale était posée en fonction du profil évolutif notamment la non réponse thérapeutique ou l'aggravation malgré un traitement médical adapté sous surveillance en milieu hospitalier.

Un consentement éclairé a été établi après explication au patient de la nature de la maladie, le type d'intervention chirurgicale choisie, le pronostic et les complications potentielles.

2-Recueil des données :

Les données de l'étude ont été recueillies en se basant sur une fiche d'exploitation préétablie (annexe1). Les paramètres étudiés sont :

- L'âge, le sexe,
- La latéralité,
- Les antécédents ophtalmologiques et généraux du patient
- La meilleure acuité visuelle corrigée préopératoire
- La taille et la localisation de l'ulcération ou de la perforation cornéenne,
- L'infiltration infectieuse,
- L'étiologie de l'ulcère ou de la perforation cornéenne
- L'examen clinique notamment l'examen de la surface oculaire et des annexes (œil adelphe++)
- Les examens complémentaires (OCT-SA++)
- La technique chirurgicale utilisée,
- La durée nécessaire pour la cicatrisation cornéenne,
- Le taux de néovascularisation cornéenne secondaire,
- Le résultat anatomique et fonctionnel.

Le suivi post-opératoire a été fait à j+1, j+7, j+15, j+28, j+60 et j+90 par l'examen à la lampe à fente ainsi que la tomographie en cohérence optique du segment antérieur.

3-Techniques opératoires utilisées :

Les différentes techniques chirurgicales utilisées ont été le recours initial à la membrane amniotique en multicouches, le seul facteur limitant son usage était sa disponibilité, en particulier avant le premier mars 2020, mais après et vu les circonstances de la pandémie COVID-19, le recours était systématiquement pour la greffe de la membrane de tenon. La kératoplastie a été réalisée « à chaud » chez 2 patients vu la disponibilité des greffons durant cette période, la taille de la perforation chez le premier patient et la diffusion de l'infiltration bactérienne dans les 6mm centraux avec perforation concomitante chez le deuxième.

3-1 Membrane amniotique :

La greffe de membrane amniotique MA en multicouches est réalisée par l'application de plusieurs couches superposées de taille supérieure à celle de l'ulcère, puis en les suturant à ses berges, le fond de l'ulcère est rempli par un ou plusieurs fragments, puis une bulle d'air est injectée en chambre antérieure.

3-2 Pack Cross-linking : Photo-Activated Chromophore for Keratitis Cross-linking

Le PACK-CXL a été réalisé sous anesthésie topique. L'épithélium cornéen a été retiré sur 8mm de diamètre à l'aide d'un scarificateur, avec élimination du tissu nécrotique au site de l'ulcère. L'épaisseur cornéenne était mesurée au préalable par l'OCT segment antérieur, avec une épaisseur minimale de 400microns.

Le protocole utilisé est celui de référence; protocole de Dresden : après une désépithélialisation cornéenne, la riboflavine 0,1 % est instillée chaque 2min, pendant 30min suivie d'une irradiation cornéenne par UV-A 365nm pendant 30 min avec une puissance de 3mw/cm² (dose totale de 5,4J/cm²) avec instillation continue de la riboflavine chaque 2min.

3-3 L'autogreffe par patch de Tenon:

Cette technique est réalisée sous anesthésie topique ou générale, un débridement et parage des tissus nécrosés aux berges de la perforation sont réalisés, la taille de la perforation et de l'amincissement sont mesurées à l'aide d'un compas ou d'une réglette millimétrique, et le patch est prélevé du patient lui-même en fonction de la taille de la perforation.

La prélevement se fait en injectant 0,1 à 0,2 cc de sérum salé 0,9% en sous conjonctival, afin de faciliter la dissection des deux plan : conjonctive et tenon.

Le greffon est suturé à la cornée par de multiples points au monofilament 10.0, ou bien après création d'une poche stromale autour de la perforation sur 360° à l'aide d'un couteau crescent correspondant à la technique de TUCK-In Tenon Patch Graft, le greffon est glissé dans cette poche et suturé au monofilament 10.0 ; on procède par la suite à une suture de la conjonctive au niveau du site du prélèvement au vicryl 7/0. A la fin du geste une bulle d'air est injectée dans la chambre antérieure pour éviter la formation du leucome. Une lentille de contact peut être mise en place par la suite.

3-4 La kératoplastie transfixiante dite « à chaud » :

Elle est réalisée après avoir assuré une étanchéité temporaire par un greffon de tenon, permettant d'avoir une chambre antérieure le jour de la kératoplastie au moment de la trépanation conduite de manière classique.

4-Traitement post opératoire :

Tous les patients ont reçu en post-opératoire :

- Une antibiothérapie par voie orale à base de ciprofloxacine pendant 7-10 jours;
- Une antibiothérapie par voie topique (tobramycine) pendant 10 jours ;
- Des larmes artificielles sans conservateur et cicatrisants cornéens durant toute la durée du suivi;
- Des corticoïdes locaux avec une dégression progressive sauf pour les patients ayant une origine infectieuse de la perforation cornéenne ;
- Dilatation par l'atropine ou à défaut par mydriaticum ;
- Mise en place d'une lentille thérapeutique dès que cela est possible ;
- Un traitement étiologique poursuivi et adapté après l'intervention.

RÉSULTATS

III-Résultats :

Durant cette période, 373 patients ont été hospitalisés pour la prise en charge d'un ulcère ou d'une perforation de cornée, dont 143 yeux de 140 patients (37,53%) ont nécessité une prise en charge chirurgicale.

L'âge moyen de nos patients est de 54ans avec des extrêmes de 5 et de 89ans.

1-Répartition des patients selon le sexe :

Près de 58% de nos patients sont de sexe masculin, avec un ratio Homme / femme de 1,35.

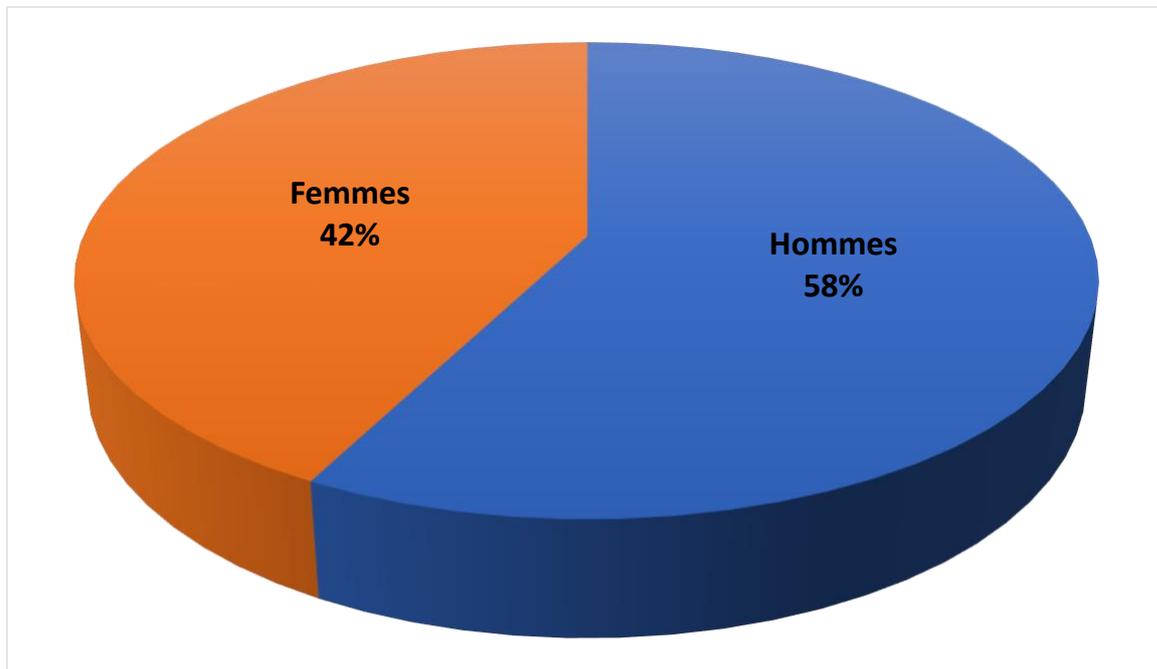


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe dans notre série.

2-Répartition selon la latéralité de l'atteinte :

L'atteinte était bilatérale chez 3patients, intéressant le côté droit chez 40,2%.

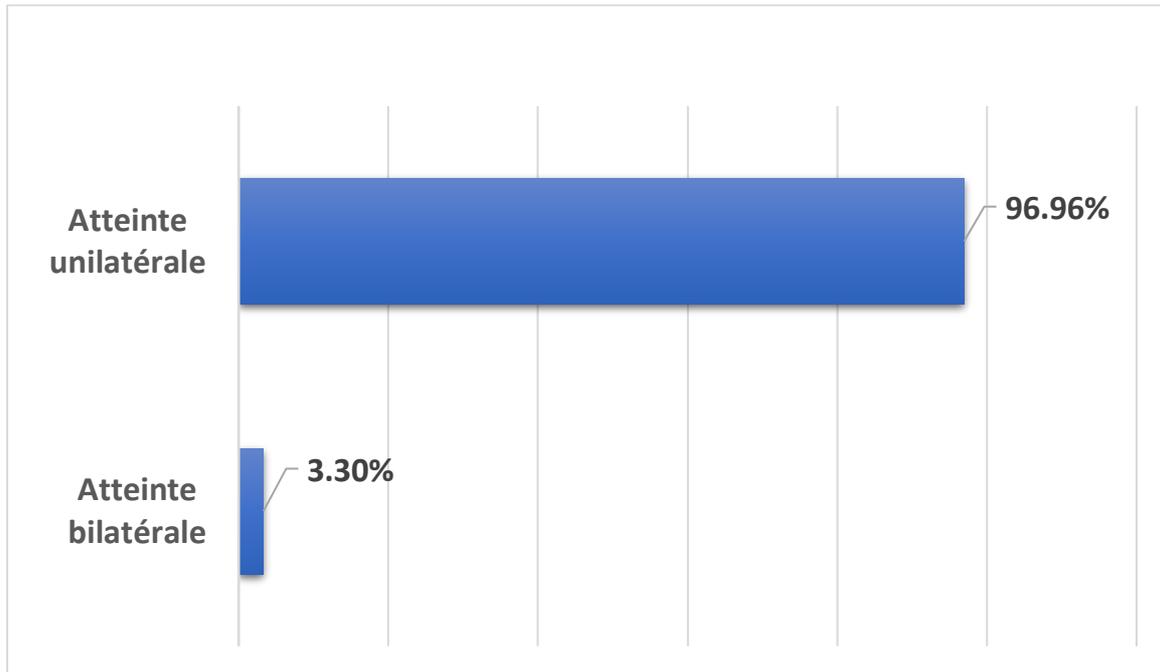
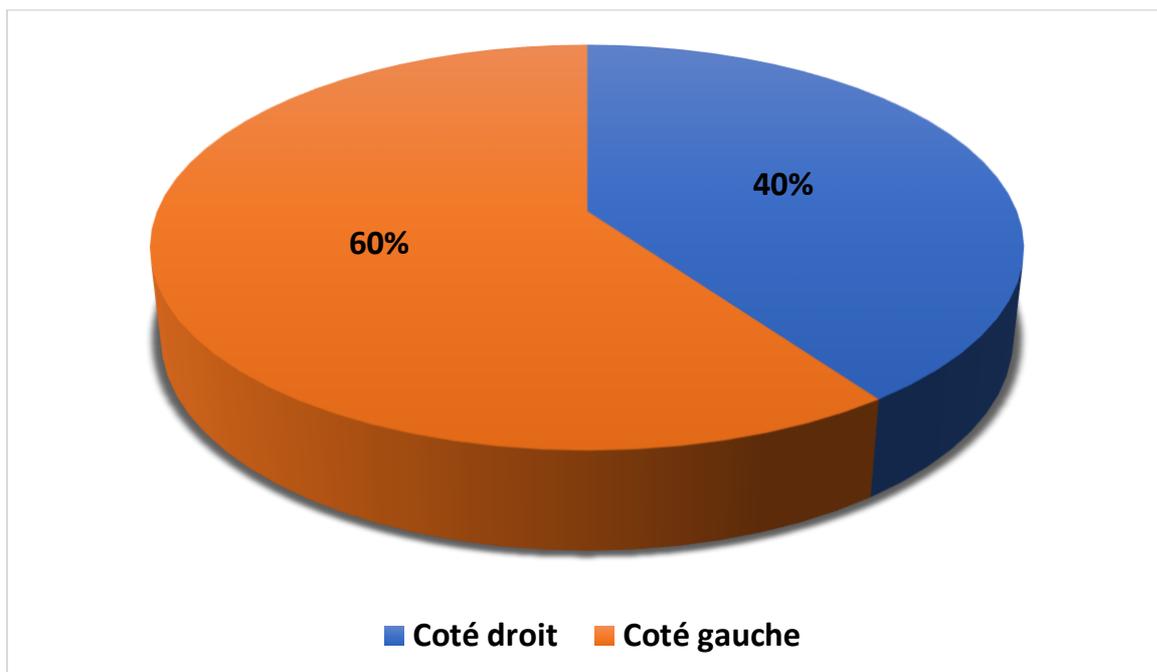


Figure 2 : Répartition des patients selon latéralité de l'atteinte.



3-Données cliniques :

3-1 L'acuité visuelle :

La meilleure acuité visuelle corrigée moyenne en pré opératoire était de 1,95LogMAR (CLD 30cm).

3-2 Type d'atteinte cornéenne :

il s'agissait à l'examen initial d'un ulcère cornéen propre chez 21cas (soit 14,68%), d'un ulcère abcédé chez 46cas (32,16%) et d'une perforation cornéenne chez 76 cas (53,14%). La perforation était sur une ulcération propre chez 34cas et surinfectée chez 42 autres.

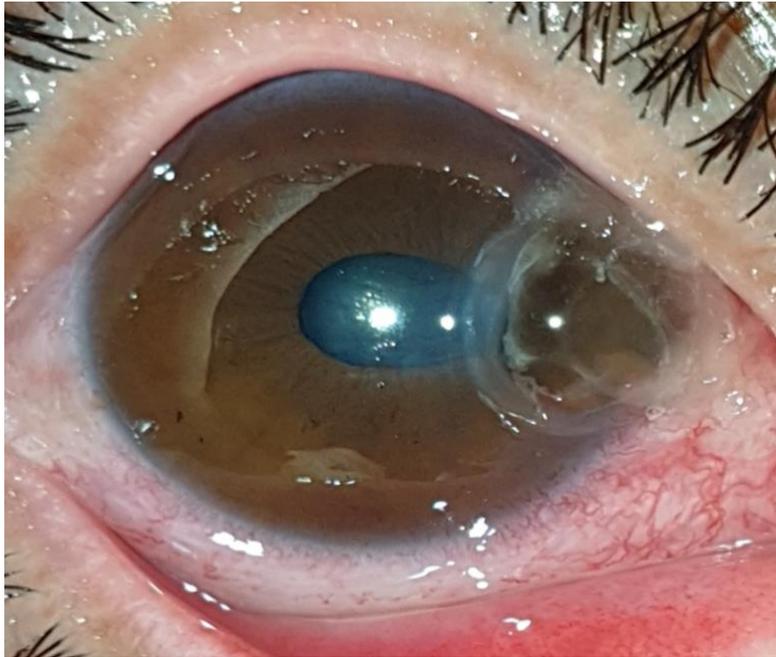


Figure 3 : Image montrant une perforation cornéenne périphérique faisant 4mm de grand axe colmatée par l'iris et recouverte par la fibrine chez une patiente suivie pour Polyarthrite rhumatoïde PR.

(image du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)



Figure 4 : Image montrant une perforation cornéenne axiale faisant 2mm sur une kératite neurotrophique avec appel vasculaire en regard.

(image du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

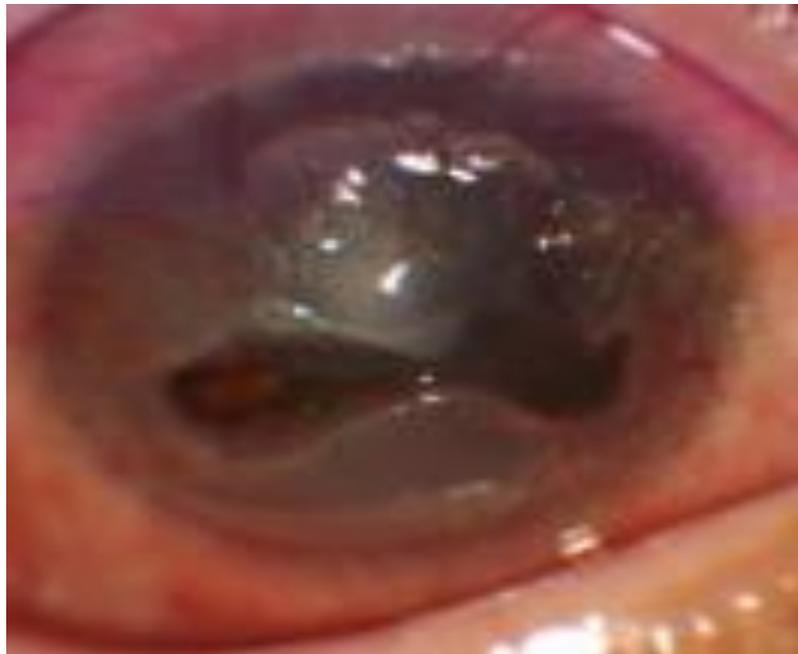


Figure 5 : Image montrant un ulcère de cornée étendu en surface et en profondeur post brûlure chimique.

(image du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

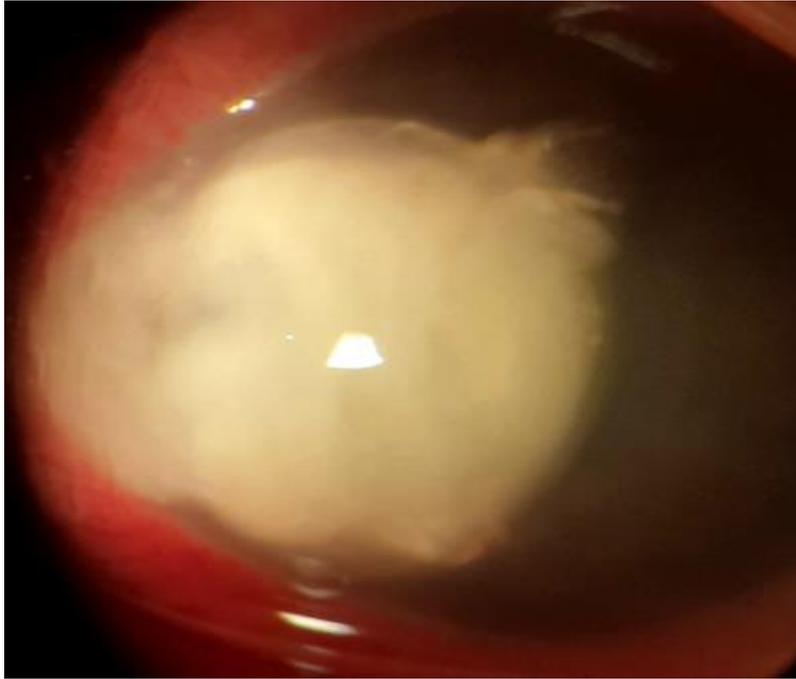


Figure 6 : Image montrant un Abscès de cornée post traumatique (épine végétale) en préperforation chez un enfant de 6ans.

(image du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)



Figure 7: Image montrant une perforation cornéenne compliquant un abcès de cornée à staphylocoques aureus sur pathologie de surface chez une patiente immunodéprimée.

(image du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

3-3 La taille des ulcères cornéens et des perforations :

Ulcère/perforation cornéens	Taille Moyenne en millimètres
Ulcère de cornée	2,61mm
Perforation cornéenne	3,76mm

Tableau 1 : Taille moyenne des perforations et des ulcères cornéens dans notre série.

3-4 Siège de l'ulcère et de la perforation cornéenne :

Dans notre série, le siège était central dans 62,35% des cas, paracentral dans 21,17% et périphérique dans 16,47% des cas.

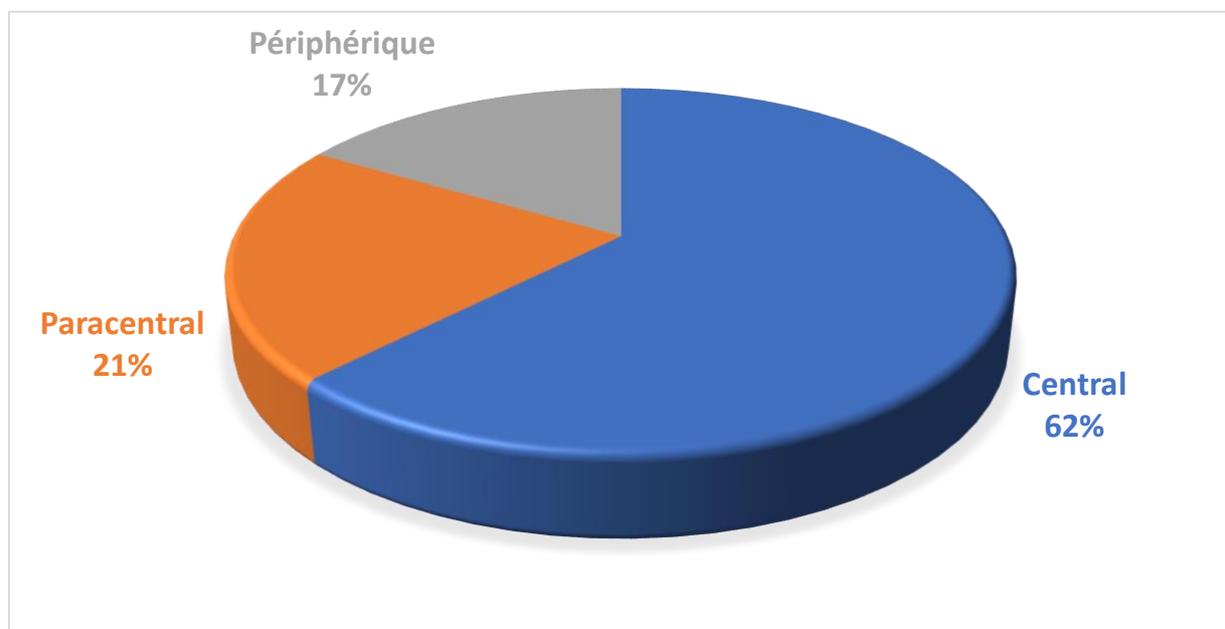


Figure 8 : Siège de l'ulcère et de la perforation cornéens dans notre série.

4- Étiologies :

L'étiologie la plus fréquemment retrouvée dans notre série était la kératite infectieuse (39,81%) suivie de la kératite neurotrophique (22,33%). Les traumatismes oculaires ont été retrouvés chez 8,8% des cas et une brûlure oculaire chez 6,75% des cas. L'examen clinique a mis en évidence des pathologies de surface chez 17cas. Pour l'origine inflammatoire, il s'agissait d'une polyarthrite rhumatoïde chez 7patients, d'un ulcère de Mooren chez 5 patients, un cas de sarcoïdose et un autre cas de maladie de Wegener.

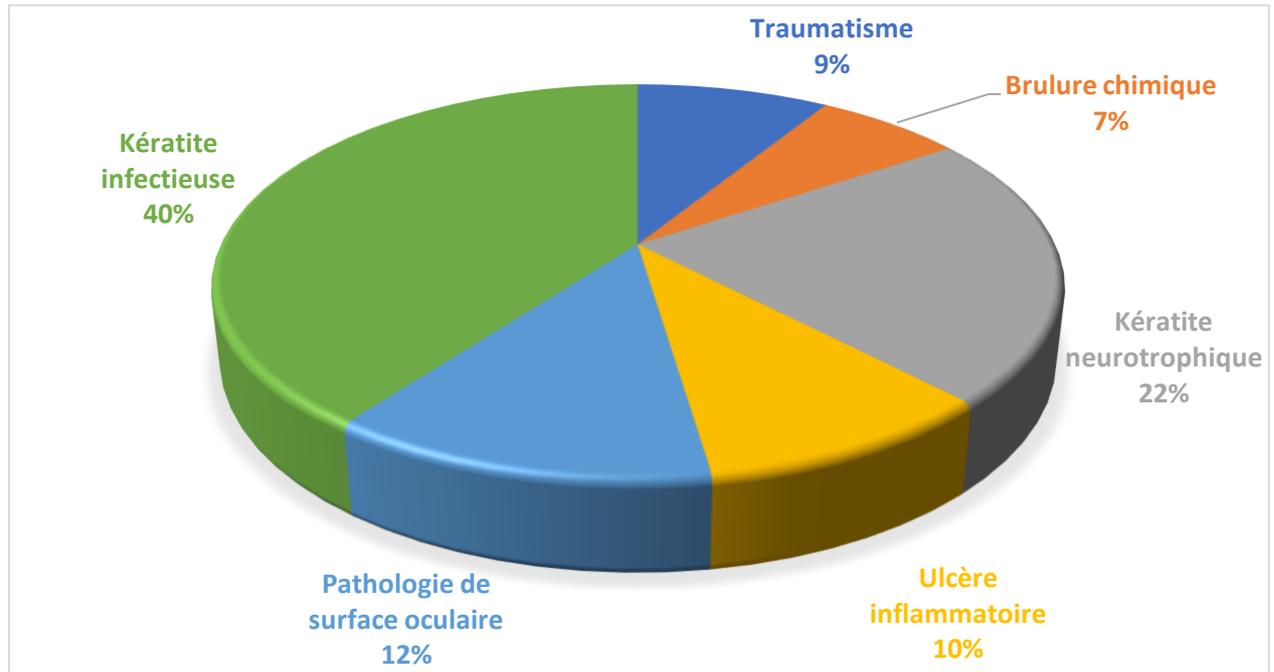


Figure 9 : Étiologies des ulcères et perforations cornéennes dans notre série.

5-Prise en charge thérapeutique :

5-1 Traitement médical :

Tous les patients ont bénéficié de traitements cicatrisants ; 23,52% de sérum autologue, et chez deux patients la perforation était colmatée temporairement par la pose d'une lentille thérapeutique en attendant la chirurgie.

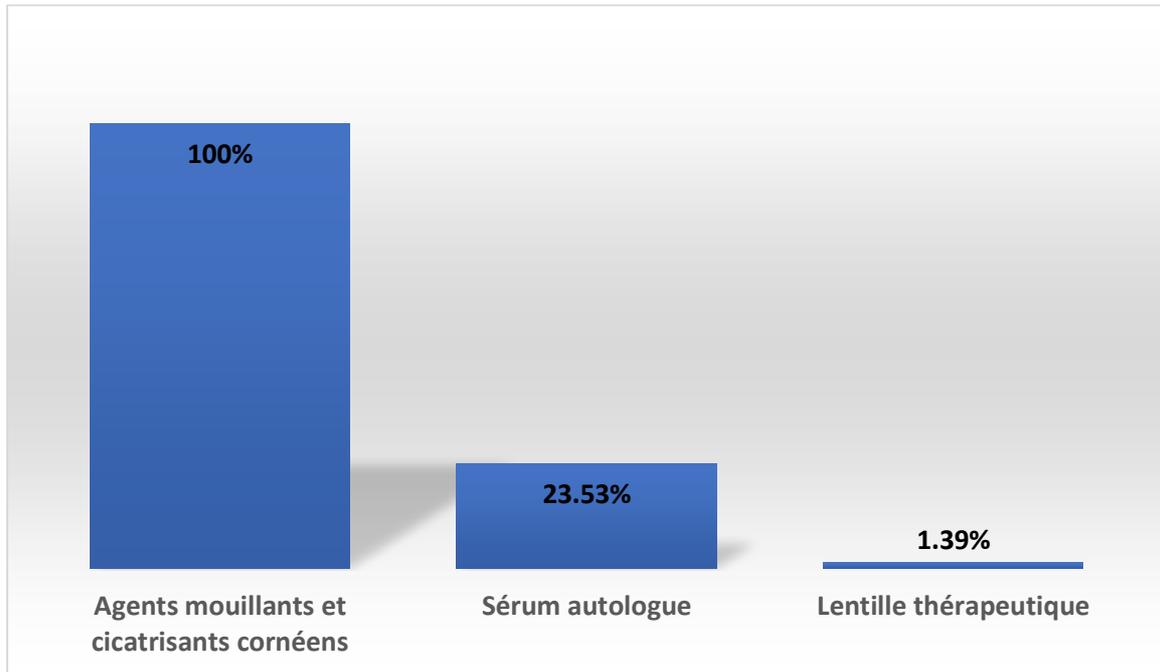


Figure 10 : Prise en charge initiale dans notre série.

5-2 Prise en charge chirurgicale :

26% de nos patients ont bénéficié d'une greffe de membrane amniotique en multicouches, 28% d'un Pack CXL pour une kératite infectieuse bactérienne ou fongique, 42% d'une autogreffe par patch de tenon, 2 patients d'une kératoplastie transfixiante à chaud et 4 patients d'un recouvrement conjonctival.

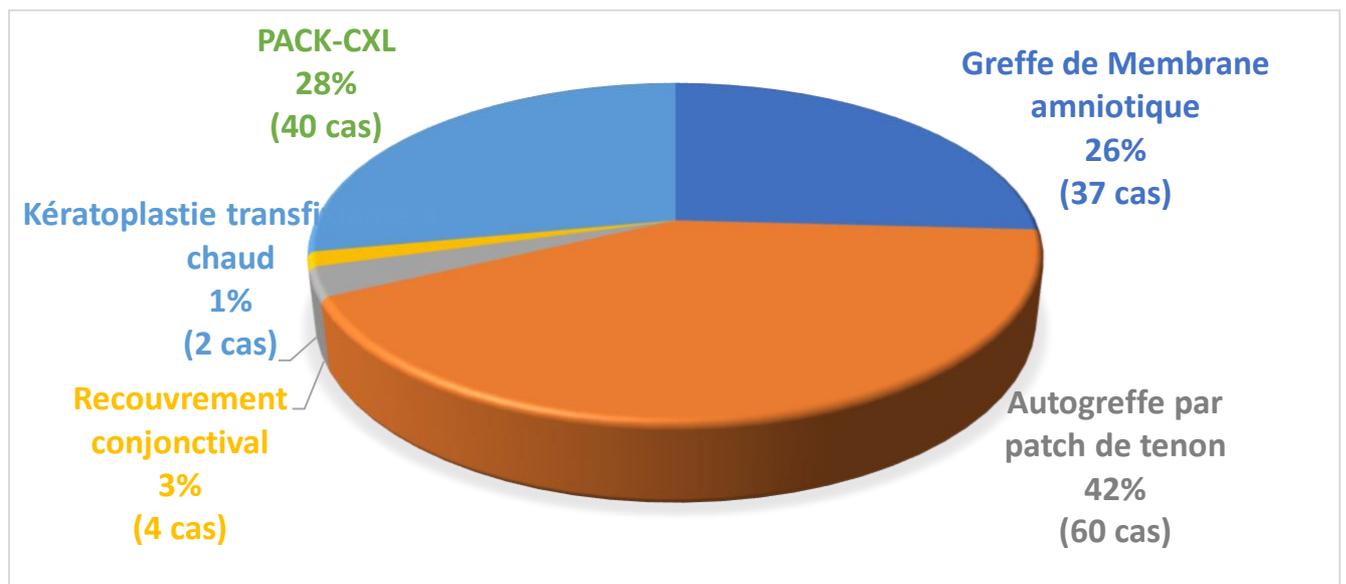


Figure 11 : Prise en charge chirurgicale dans notre série.

6-Evolution post opératoire :

La durée moyenne de cicatrisation est de 44,26 jours. Dans 99,01% des cas, notre prise en charge chirurgicale a permis de préserver le globe oculaire. L'acuité visuelle moyenne finale était de 1,74 LogMAR. Il est à noter qu'une réintervention chirurgicale a été nécessaire dans 13,72% des cas le plus souvent suite à un lâchage de points. Une éviscération du globe oculaire a été indiquée chez un seul patient.

Technique chirurgicale	Délai Moyen de cicatrisation	Néovascularisation cornéenne
Greffe de membrane amniotique multicouche	32,60jours	60,71%
Autogreffe par patch de tenon	40,18jours	50,9%
Recouvrement conjonctival	60jours	100%
Pack-CXL	13,56jours	-

Tableau 2 : Délai moyen de cicatrisation et taux de néovascularisation cornéenne dans notre série.

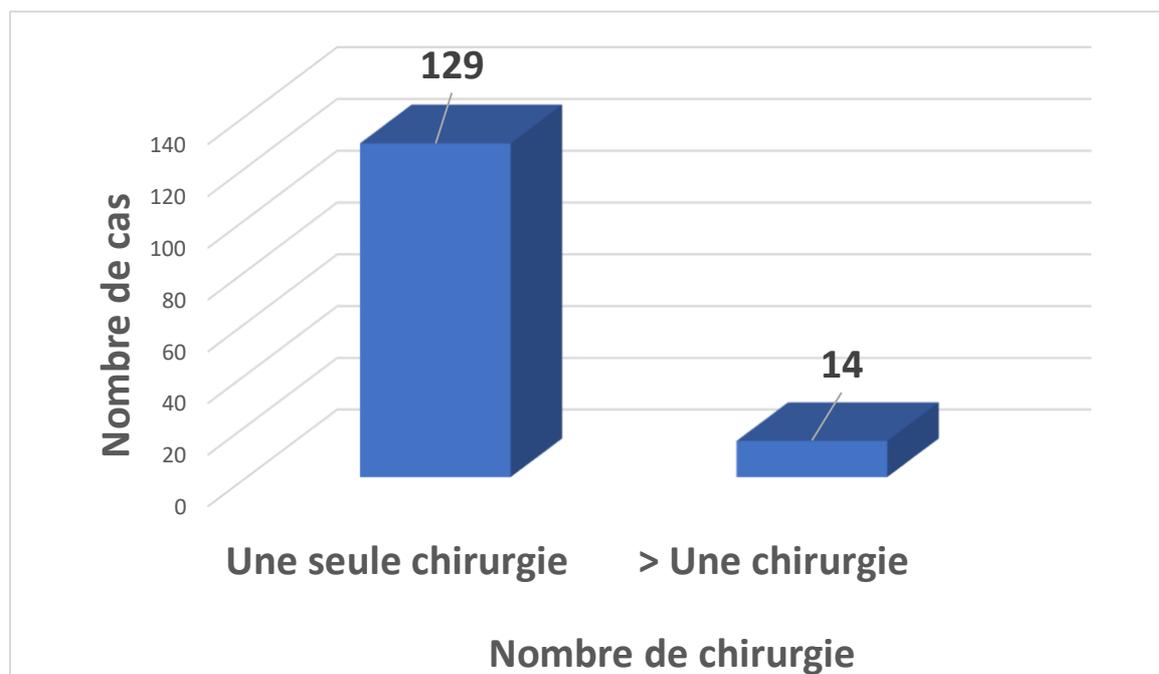


Figure 12 : Nombre de reprise chirurgicale dans notre série.

6-1 Greffe de membrane amniotique en multicouches :

Chez les 37cas ayant bénéficié d'une greffe de membrane amniotique, le taux de réintervention par une 2^{ème} membrane amniotique ou par la capsule de tenon était de 11,11%. Tous les patients ont gardé un globe oculaire intègre. L'acuité visuelle moyenne récupérée était de 1,62LogMAR, et la durée moyenne nécessaire pour la cicatrisation est de 32,60jours avec une néovascularisation séquellaire chez 60,71% des cas.

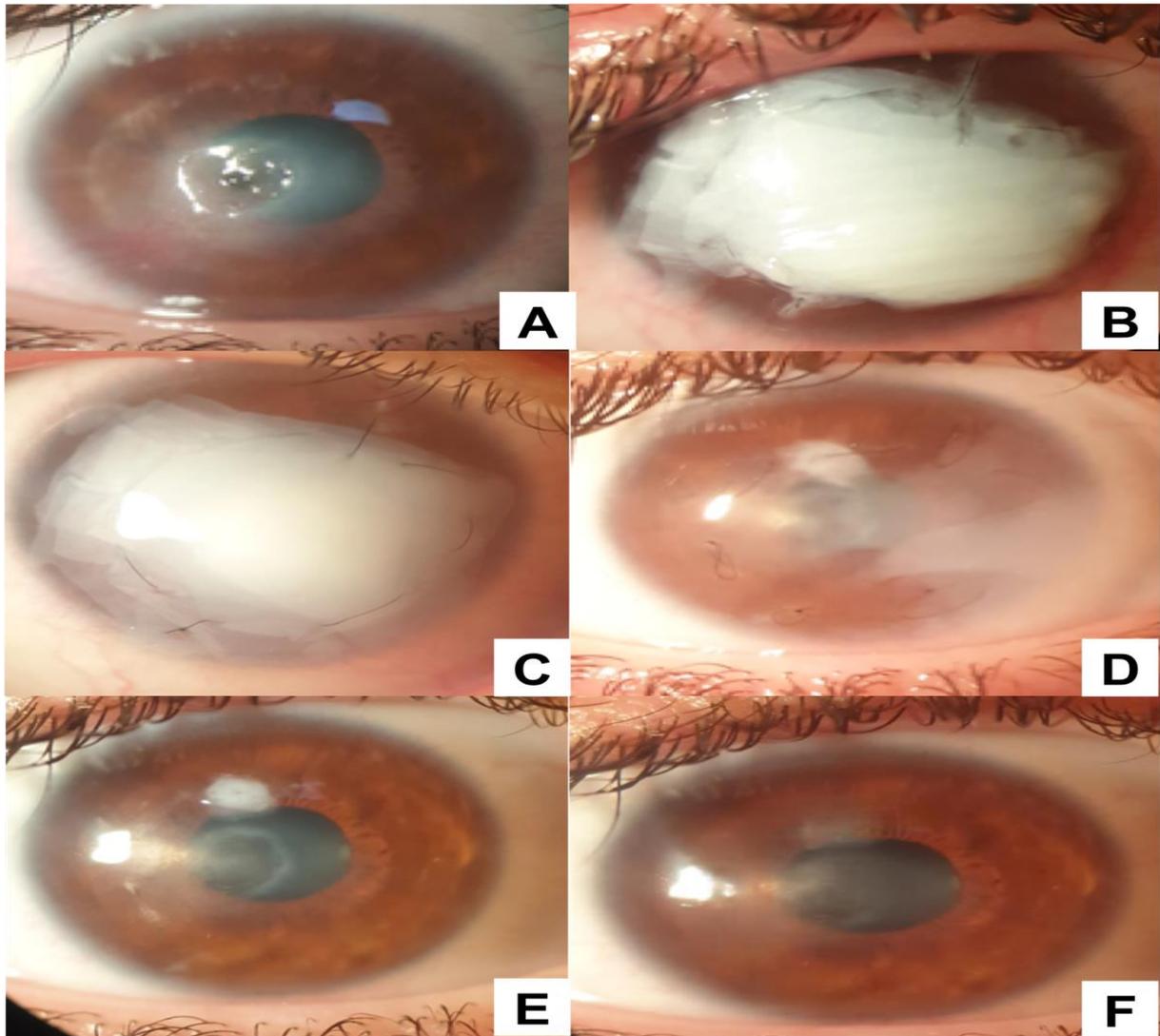


Figure 13 : images montrant une greffe de membrane amniotique en multicouches pour une perforation cornéenne centrale de 3mm sur kératite neurotrophique : A : aspect préopératoire, B : aspect de membrane amniotique en multicouches fixée à la cornée par des points séparés au monofil 10.0, C/D/E : Évolution clinique à J7, J15 et J30, F : aspect final avec cicatrisation complète et persistance d'une opacité cornéenne non obturante.

(images du service d'Ophtalmologie-CHU Hassan II)

6-2 Pack-CXL : Photo-Activated Chromophore for Keratitis Cross-linking

40 patients ont bénéficié d'un PACK-CXL, associé à une antibiothérapie adaptée selon l'antibiogramme après un prélèvement cornéen et conjonctival chez 29 patients et un traitement antifongique chez 11 patients. La durée de cicatrisation était de 13,56 jours, la meilleure acuité visuelle corrigée post opératoire était de 1,44 LogMAR. Un échec a été retrouvé chez 3 patients.

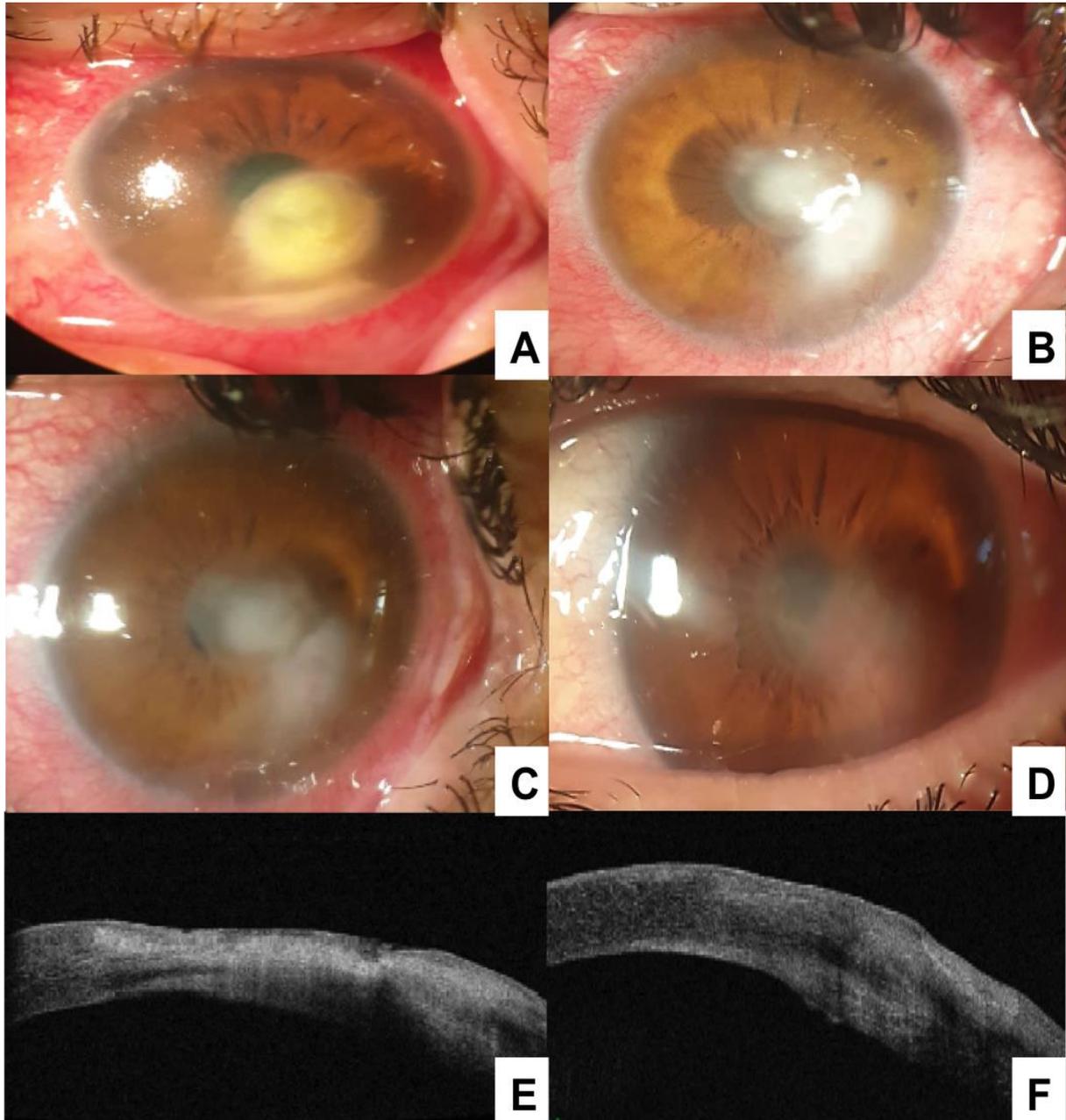


Figure 14 : images montrant l'utilisation du Pack-CXL pour un abcès de cornée à hypopion en adjuvant à l'antibiothérapie: A : aspect initial sous traitement médical, B/C : aspect clinique à J1 puis J7 du Pack-CXL, D : aspect clinique à J15 du Pack-CXL avec un nettoyage complet de l'abcès, E : aspect à l'OCT SA en préopératoire, F : aspect à J7.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

6-3 Autogreffe par patch de tenon :

Pour les 60 patients ayant bénéficié d'une greffe par patch de tenon, lors du contrôle post opératoire à J+1 tous les greffons étaient bien suturés, avec une chambre antérieure formée et un Seidel négatif. Une semaine plus tard, deux patients ont présenté un détachement du greffon avec issue d'humeur aqueuse, un des deux patients a refusé la reprise chirurgicale pour refixer le patch, et est revenu 1 mois plus tard dans un tableau de panophtalmie.

Le taux de réintervention par greffe de tenon ou par kératoplastie transfixiante était de 20%.

L'acuité visuelle moyenne récupérée était de 1,82 LogMAR, la durée moyenne nécessaire pour la cicatrisation était de 40,18 jours avec une néovascularisation séquellaire chez 50,9% des cas.

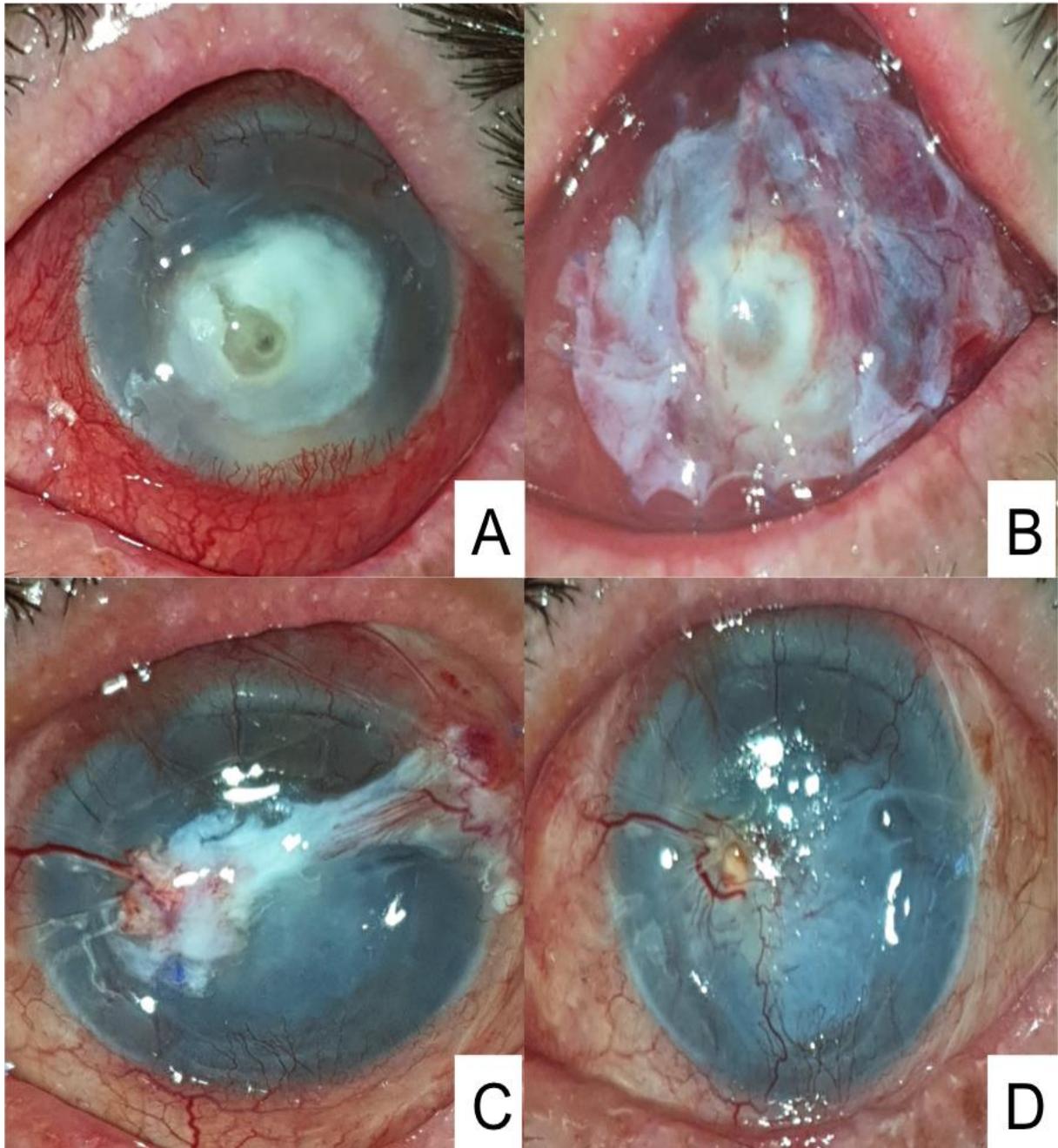


Figure 15 : images montrant une greffe de tenon pour une perforation cornéenne compliquant un abcès de cornée à staphylocoque aureus chez une patiente immunodéprimée :A : aspect initial de l'abcès perforé malgré un traitement médical, B : patch de tenon recouvrant toute la surface oculaire et fixé à la conjonctive par des points résorbables au vicryl 7/0, C : aspect à 6 semaines post opératoires, D : aspect à 8 semaines post opératoires avec cicatrisation et résorption presque complète du patch tenonien et néovascularisation secondaire.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

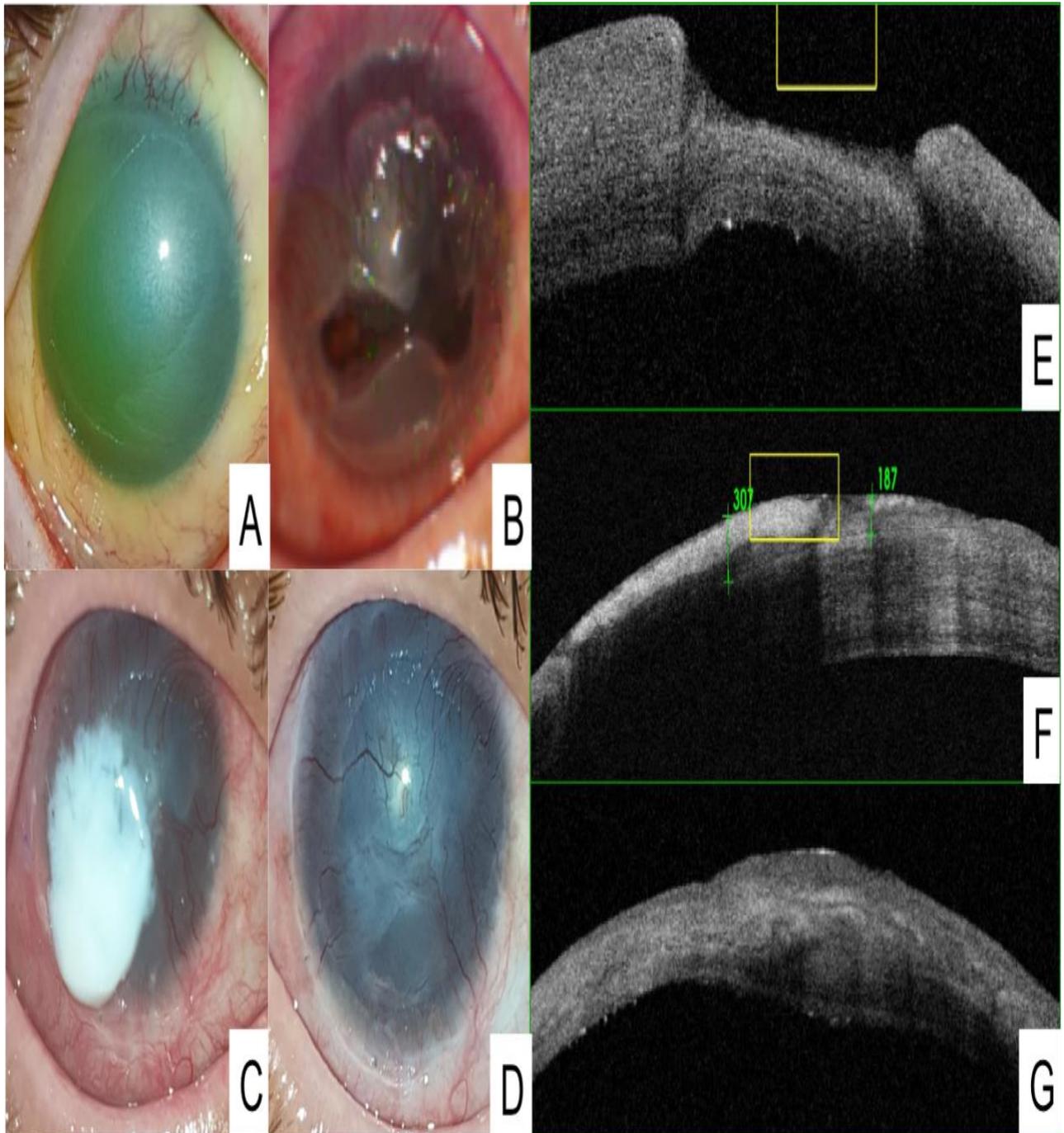


Figure 16 : images montrant l'évolution d'un ulcère de cornée profond post brûlure chimique après greffe de tenon A/B : aspects préopératoires, C : aspect à J15 du post opératoire, D : aspect à J45 du post opératoire avec résorption du patch tenonien cicatrisation complète et néovascularisation secondaire, E : aspect initial à l'OCT SA, F : aspect OCT SA à J15 avec une hyper-réflexivité de la tenon et masquage des structures sous-jacentes, G : aspect OCT à J45 avec un remodelage cornéen et cicatrisation de l'ulcère.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

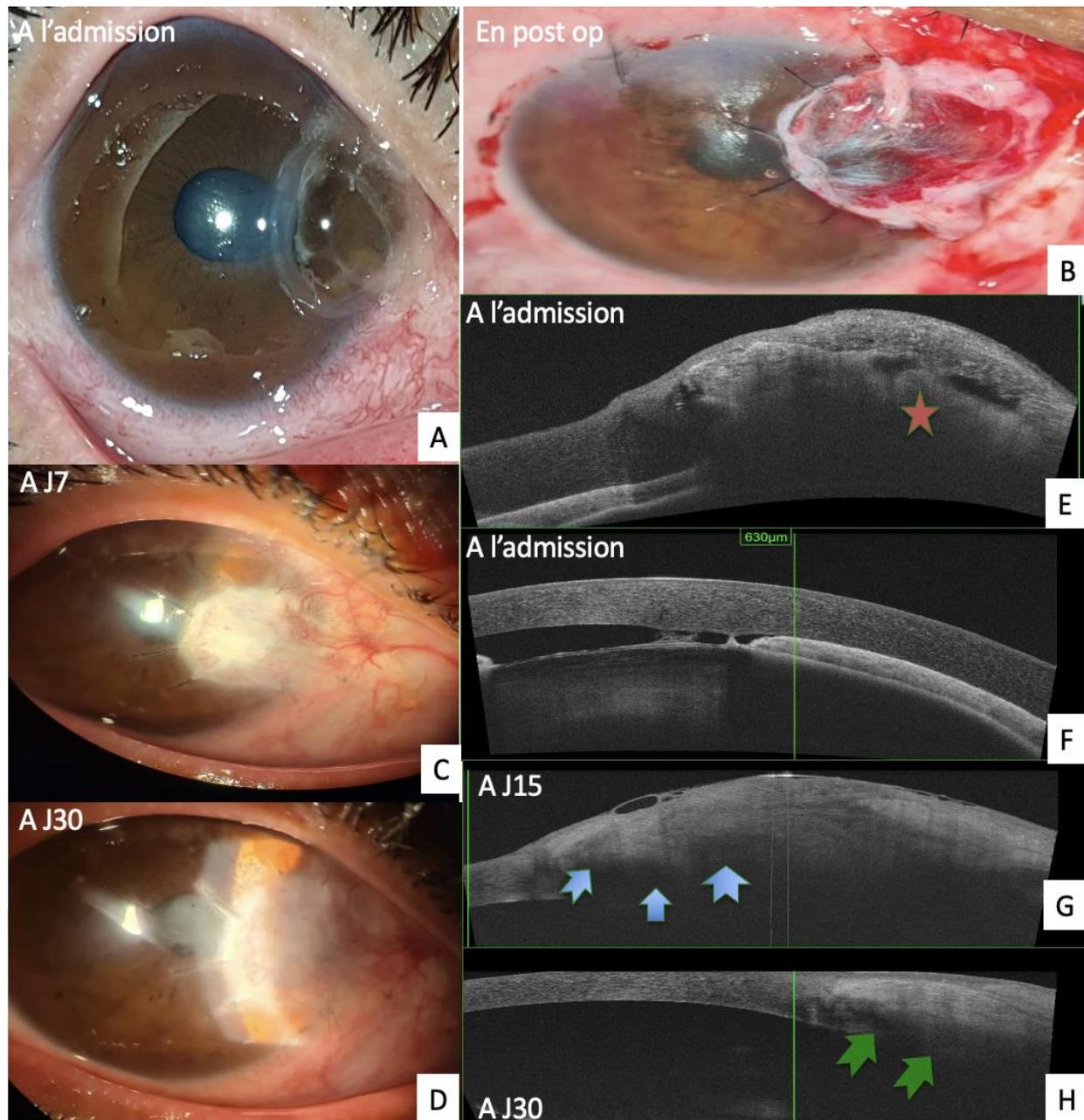


Figure 17 : images montrant la prise en charge d'une perforation cornéenne d'origine inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde) par autogreffe de patch de tenon : A : aspect clinique à l'admission, B : aspect à la fin du geste, C/D : aspect à J7 et à J30 du postopératoire, E et F : comblement de la perforation par l'iris avec une athalamie (étoile rouge), G : Aspect hyper-réfléctif de la tenon avec masquage des structures sous-jacentes (Flèche bleue: Présence d'un début de formation d'un pont cicatriciel cornéen à l'intérieur de la tenon), H : Remodelage cornéen avec poursuite du processus de la cicatrisation qui s'approche de la zone de cornée saine (flèches vertes).

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

6-4 Recouvrement conjonctival :

Quatre patients ont bénéficié d'un recouvrement conjonctival. La meilleure acuité visuelle corrigée post-opératoire était de 2,3 LogMAR. Une néo-vascularisation secondaire a été retrouvée chez les 4 patients. Un seul des patients a nécessité une éviscération du globe oculaire.

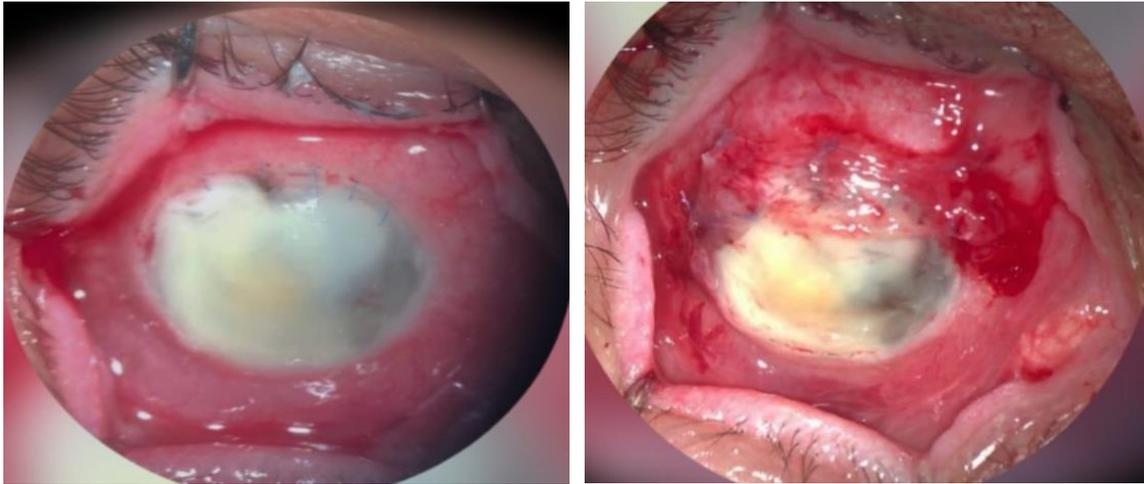


Figure 18 : Image d'un abcès de cornée total perforé sur fil lâche compliqué d'une endophtalmie aiguë (image de gauche), image de l'aspect clinique après recouvrement conjonctival et injection intra-vitréenne (IVT) de vancomycine et Céfotazidime (image de droite).

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

6-5 Kératoplastie transfixiante « à chaud » :

Deux patients ont bénéficié d'une kératoplastie transfixiante dite « à chaud », elle a été indiquée vu la taille de la perforation chez le premier patient et la diffusion de l'infiltration bactérienne dans les 6mm centraux avec perforation concomitante chez le deuxième.

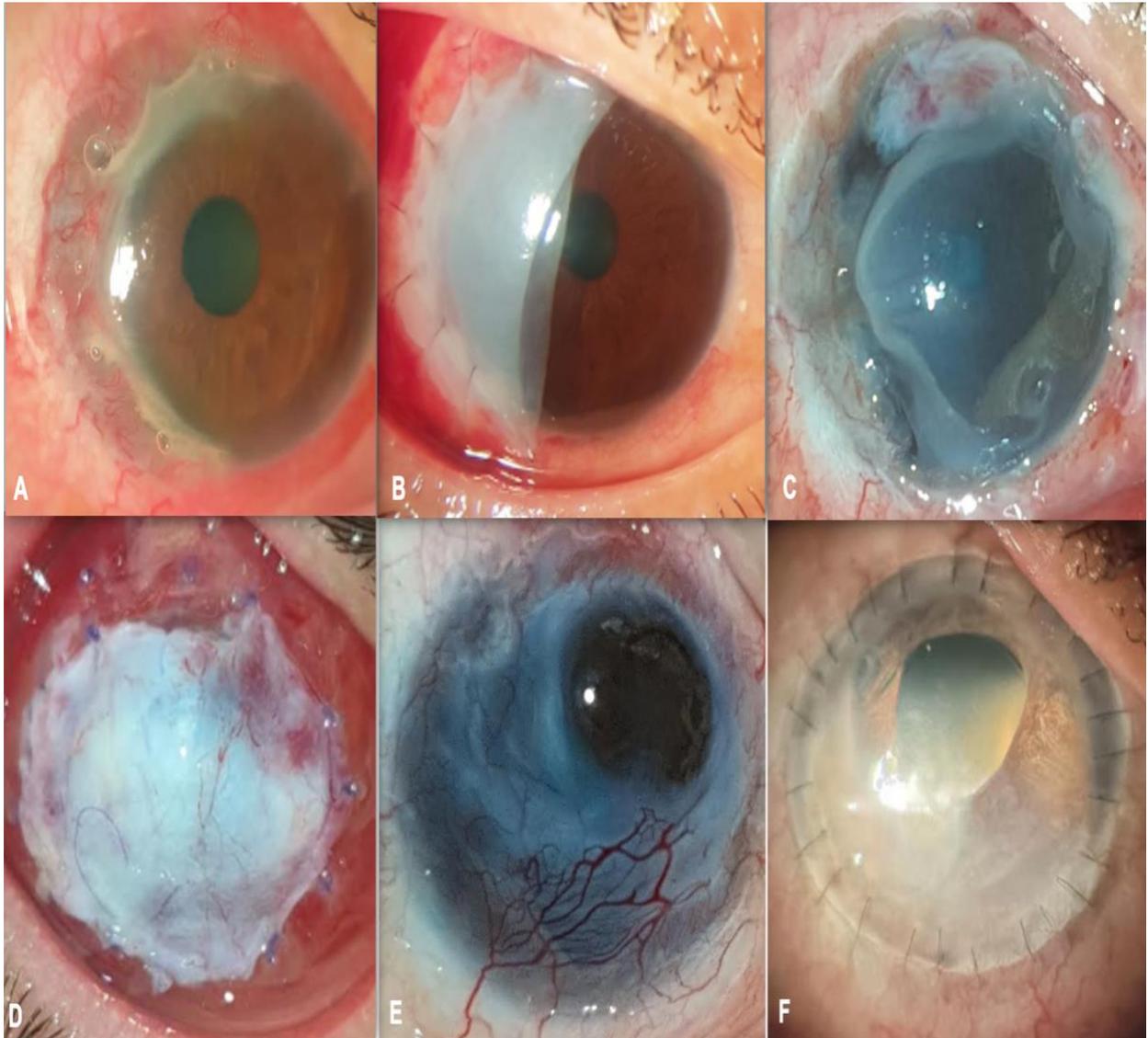


Figure 19 : Images d'une PUK sur sarcoïdose : A : aspect initial, B : aspect après greffe de membrane amniotique en multicouche, C : Aggravation de l'ulcère en surface et en profondeur après résorption de la MA, D : aspect après greffe de tenon, E : aggravation avec survenue d'une perforation cornéenne de 5mm avec néovascularisation importante, F : aspect 5mois après une greffe de cornée.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

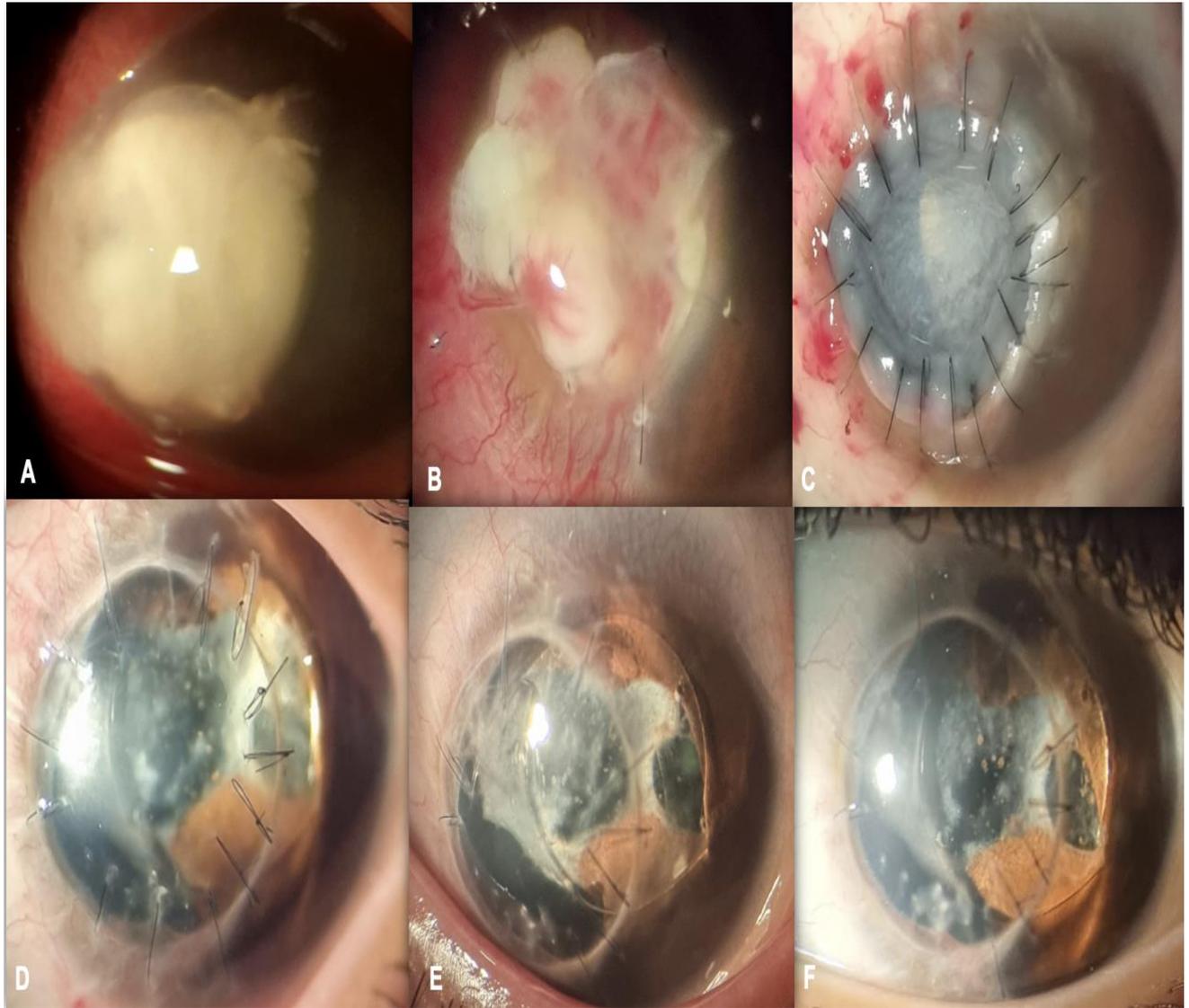


Figure 20 : Images d'un abcès de cornée post traumatique (épine végétale) en pré perforation chez un enfant de 6ans A : aspect initial, B : Aspect après greffe de tenon en attendant l'arrivée du greffon cornéen, C : Aspect per opératoire d'une chirurgie combinée greffe de cornée et cure de cataracte, D/E/F : aspect à 2,3 puis 6mois du post opératoire.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

La Gestion Chirurgicale des ulcères et perforations cornéennes au sein du CHU Hassan II de Fès : Résultats anatomiques et fonctionnels

Type de chirurgie	MAVC	Succès Anatomique	Délai de cicatrisation	Néo-vascularisation secondaire	Complications infectieuses	Reprise chirurgicale
Grefe de membrane amniotique (n= 37)	1,62 LogMAR	100%	32,60 jours	60,71%	0%	3 cas (8,10 %)
Pack-CXL (n= 40)	1,44 LogMAR	92,5%	13.56 jours	35,29%	0%	0%
Autogrefe de tenon (n= 60)	1,82 LogMAR	98,18%	40.18jours	50,9%	1 cas (1,66%)	11 cas (18,33 %)
Recouvrement conjonctival (n= 4)	2,3 LogMAR	100%	60 jours	100%	0%	0%
Kératoplastie transfixiante « à chaud » (n= 2)	1 LogMAR	100%	30jours	0%	0%	0%

Tableau 3 : Évolution post opératoire en fonction des techniques chirurgicales dans notre série.

DISCUSSION

V- Discussion :

1-Incidence :

Les affections cornéennes constituent un problème majeur de santé publique responsable de malvoyance et de cécité. L'OMS estime le nombre de nouveaux cas de cécité cornéenne unilatérale dus aux traumatismes oculaires et aux ulcérations cornéennes entre 1,5 à 2 millions par an. Les ulcères cornéens constituent une cause majeure de déficience visuelle après la cataracte, le glaucome et la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les perforations cornéennes et les ulcères de cornée pré-perforatifs sont des situations rares et graves engageant le pronostic anatomique et fonctionnel de l'œil. En plus des causes traumatiques, Ils peuvent résulter d'un processus de dégradation tissulaire d'origine inflammatoire, infectieuse ou trophique [12].

Dans notre série, parmi 373 patients hospitalisés pour la prise en charge d'un ulcère de cornée sur une durée de 4ans, 143yeux de 140patients (37,53%) ont nécessité une prise en charge chirurgicale. Dans la littérature, des taux très variables de perforations cornéennes et d'ulcères de cornée chirurgicaux ont été rapportés, l'incidence la plus faible est décrite par Lekskul et al. [17] aux Etats-Unis correspondant à 40 patients sur une durée de 6ans, et 56 patients sur une durée de 8ans rapportés par Vasseinex et al [4] en France. Sharma et al [30] en Inde ont rapporté un taux beaucoup plus élevé, 41cas sur moins d'un an, ceci a été expliqué par le retard de diagnostic, il est à noter que l'étiologie prédominante dans cette série était la cause infectieuse.

	Nombre de cas	Durée de l'étude
Lekskul et al [17] (Etats-Unis)	40	6ans
Marcus et al [12] (Malaisie)	296	20ans
Sharma et al [30] (Inde)	41	1an
Solomon et al [1] (Etats-Unis)	33	8,1 ± 5,7 mois
Vasseinex et al [4] (France)	56	8ans
Lixin et al [112] (Chine)	341	10ans
Bouazza M et al [15] (Maroc)	23	2ans
Notre série (Maroc)	143 yeux (140 patients)	4ans

Tableau 4 : Incidence des perforations cornéenne dans la littérature.

2-Age de survenue :

La moyenne d'âge de nos patients était de 54ans avec des extrêmes de 5 et de 89ans, ce qui concorde avec les données de la littérature. Dans la série de Marcus et al. [12] publiée en 2002, la moyenne d'âge était de 51,5ans. Dans la dernière série marocaine publiée par Bouazza et al [15], l'âge moyen de survenue des perforations cornéennes et des ulcères pré-perforatifs était sensiblement plus élevé à 56,8ans.

Séries	Age moyen
Bouazza et al [15]	56,8ans
Lekskul et al [17]	65,4ans
Marcus et al [12]	51,5ans
Vasseinex et al [4]	69ans
Notre série	54ans

Tableau 5 : âge moyen de survenue des perforations cornéennes dans la littérature.

3-Etiologies :

Dans notre série, les étiologies ont été dominées par l'origine infectieuse retrouvée dans 39,81% des cas, ceci est retrouvée aussi dans les séries de Bouazza et al [15], Lixin et al [112] ainsi que Sharma et al [30] expliquée par le retard de la prise en charge des abcès de cornée et par la virulence des germes incriminés. Dans d'autres séries, les étiologies étaient dominées par l'origine inflammatoire [1,12]. Aux Etats-Unis, 30% des perforations cornéennes et d'ulcères pré-perforatifs sont survenues chez des patients atteints de Kérato-conjonctivites sèches sévères (KCS) [13].

Dans la série de Vasseinex et al [4] le taux de kératite neurotrophique était de 42% des cas.

4-Traitement chirurgical des perforations et ulcères cornéens :

Le but du traitement des perforations cornéennes et des ulcères de cornée pré-perforatifs est d'assurer l'étanchéité du globe oculaire, de prévenir les complications infectieuses et de garantir une vision utile. Leur pronostic est réservé et leur prise en charge thérapeutique est souvent difficile [17].

Il existe différentes techniques chirurgicales pour refermer les perforations cornéennes ou pour combler un défaut cornéen. Les indications vont dépendre surtout de la taille et de la localisation, ainsi que des moyens disponibles aux urgences.

À ce jour, un certain nombre de techniques ont été utilisées incluant la pose d'une lentille thérapeutique [18], l'utilisation de colle cyanoacrylate [19] ou de fibrine [20,21], la réalisation d'un recouvrement conjonctival [22], d'une greffe lamellaire [23] ou d'une kératoplastie transfixiante « à chaud » [13,24].

Plutar, des auteurs ont proposé la réalisation d'une greffe de membrane amniotique en multicouches pour traiter certaines perforations cornéennes et ulcères de cornée profonds[25,26].

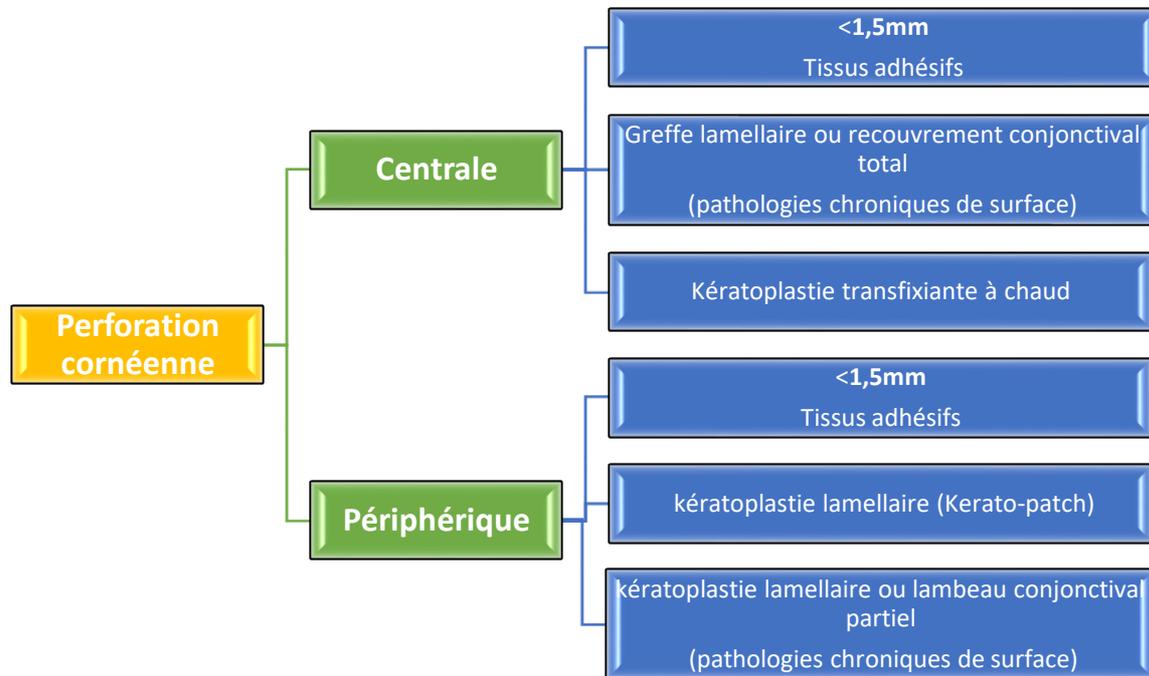


Figure 21 : Prise en charge chirurgicale des perforations cornéennes[105]

4-1 Autogreffe par patch de tenon :

La kératoplastie et la greffe de membrane amniotique sont les meilleurs choix thérapeutiques et les plus rapportés dans la littérature en terme de prise en charge des perforations cornéennes et des ulcères de cornée pré-perforatifs [4], ce choix étant limité par les difficultés d'approvisionnement en greffons cornéens et en membrane amniotique dans les pays en développement ou lors des pandémies. La période de l'étude était marquée par la pandémie COVID-19, une situation qui nous a conduit à utiliser l'autogreffe par patch de tenon comme une alternative thérapeutique.

Dans les situations où les ulcères étaient creusant en pré-perforation ne répondant pas à un traitement cicatrisant ou bien la perforations était de grande taille en l'absence de greffons cornéens, la solution la plus accessible était une autogreffe par patch de tenon.

Initialement l'autogreffe par la capsule de tenon a été utilisée pour la prise en charge des scléromalacies [27] et la réparation des fistules avec fuite des bulles de filtration après chirurgie filtrante [28], dans la chirurgie de ptérygion et les perforations sclérales post traumatiques.

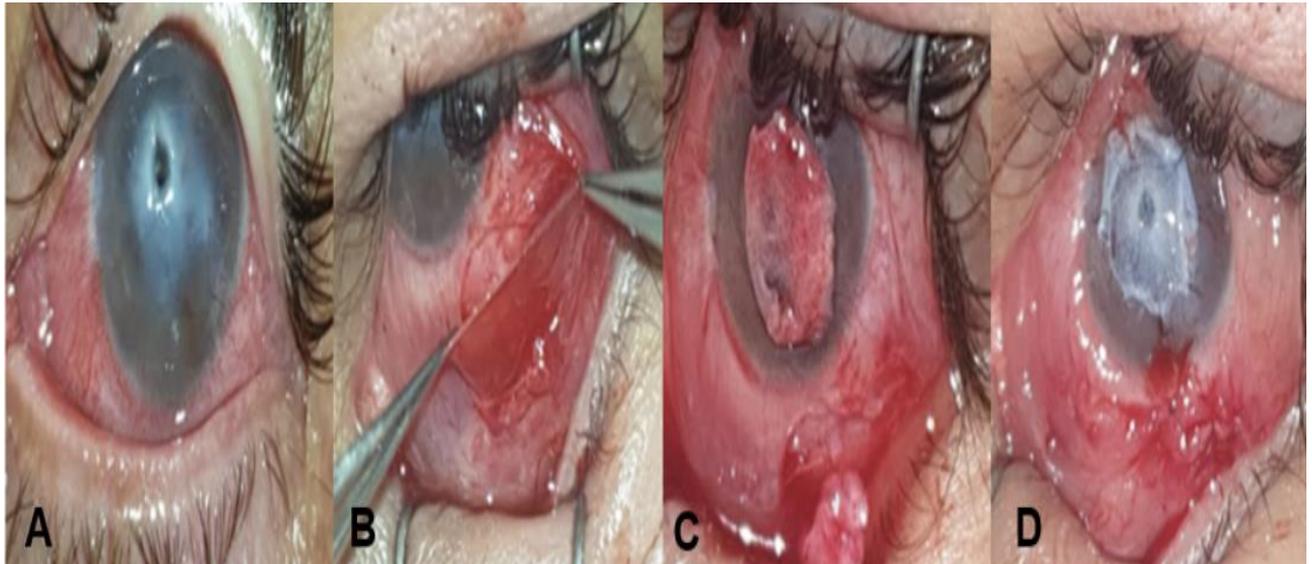


Figure 22 : Images peropératoires montrant les différentes étapes de la réalisation d'une autogreffe par patch de tenon A : perforation cornéenne centrale abcédée sur kératite neurotrophique, B : prélèvement du patch tenonien en inféro-temporal, C : mise en place du patch en regard de la perforation, D : fixation du patch sur la cornée au monofilament 10.0.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

Pour sa fixation, M. S. Z. Ahmad et al. [29] et Korah et al [32] ont utilisé de la colle biologique pour des perforations cornéennes de 3 à 6mm de diamètre, le taux de succès anatomique était de 74%. L'utilisation de la colle permet de réduire le temps opératoire, notamment lors d'une chirurgie topique avec moins de manipulations supplémentaires sur une cornée fragile.

Sharma et al [30] ont utilisé pour fixer la tenon un tunnel cornéen permettant l'incarcération du patch puis sa fixation par un monofilament 10.0. Cette étape supplémentaire a permis d'éviter une évolution tardive vers l'ectasie avec une meilleure consolidation de la cicatrice cornéenne. Le taux de succès anatomique était de 83,7% avec un délai de cicatrisation de 25.7 ± 6.7 Jours. Dans notre série, l'autogreffe de patch de tenon demeure une excellente alternative en l'absence de greffon cornéen et de membrane amniotique avec un succès anatomique de 98,18% et une durée moyenne d'intégration de la capsule de tenon et de cicatrisation cornéenne de 40,18 jours. Un suivi OCT en parallèle de l'examen clinique nous a permis d'évaluer quantitativement et qualitativement l'efficacité de la technique. La capsule de tenon prend un aspect hyper-réfléctif au cours des premiers jours de la chirurgie, avec masquage des structures sous-jacentes à l'OCT SA (Figures 23F et 23G). Cet examen permet aussi d'évaluer la reformation de la chambre antérieure, et l'individualisation des adhérences entre l'iris et la capsule de tenon lorsque les conditions de milieux non transparents ne permettent pas cette évaluation. A partir du 15^{ème}

jour d'observation, il y a une cicatrisation des faces antérieure et postérieure de la capsule de tenon puis le greffon s'intègre dans le tissu cicatriciel. Au fil du temps on remarque le manque d'individualisation de la capsule greffée, avec un remodelage du tissu cicatriciel (Figure 23H).

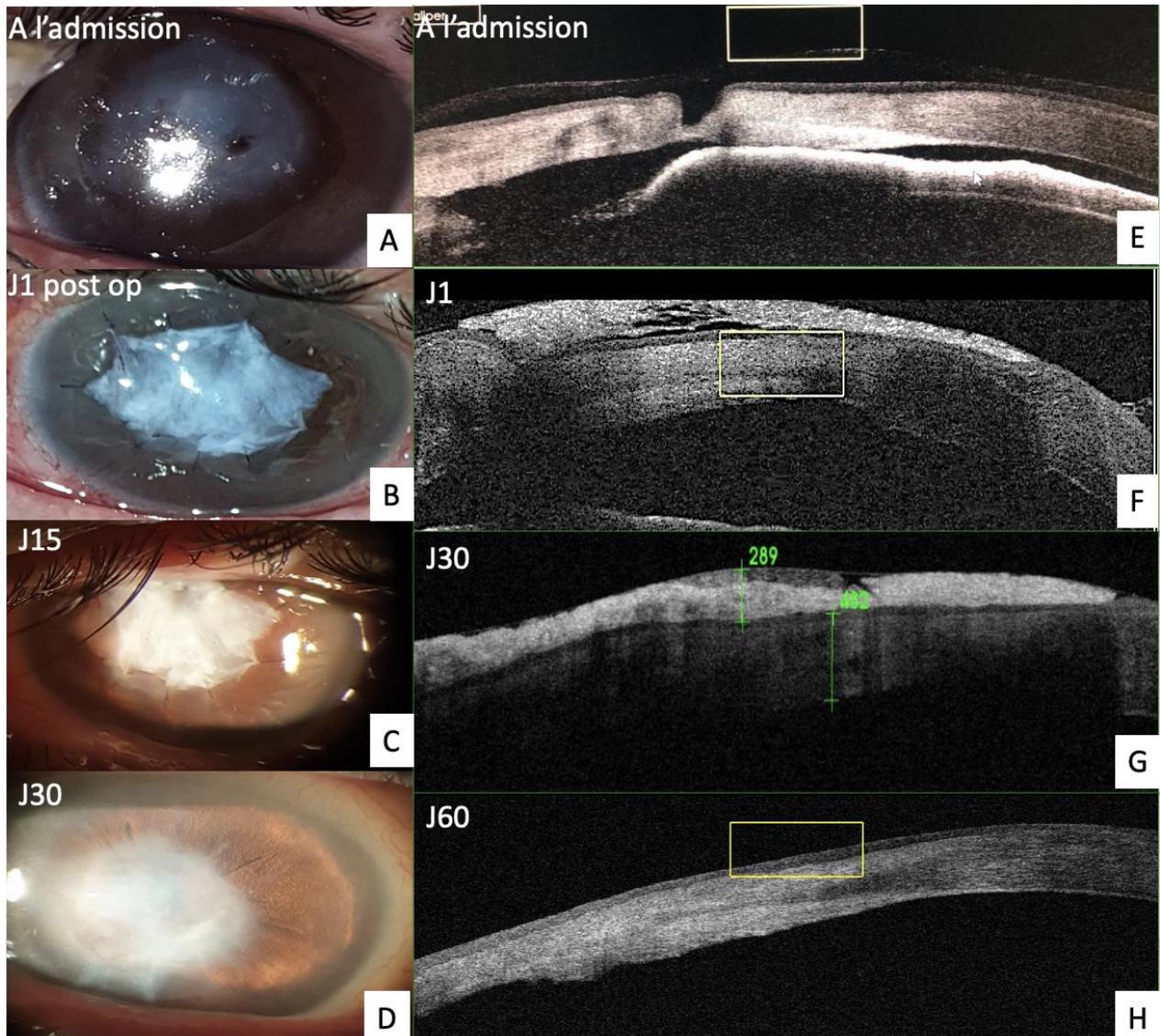


Figure 23 : Images montrant l'évolution d'une perforation cornéenne sur kératite neurotrophique après autogreffe d'un patch de tenon A : aspect clinique à l'admission, B : aspect à J1 du postopératoire, C/D : aspect à J15 et à J30 du postopératoire, E : Persistance d'un fin mur endothélio-descemetique en pré-perforation avec une athalamie, F : aspect OCT SA à J1 avec un aspect hyper-réfléctif de la tenon en avant de la cornée et approfondissement de la chambre antérieure, G : Intégration partielle de la tenon dans la cornée, H : Remodelage cornéen avec poursuite du processus de la cicatrisation.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

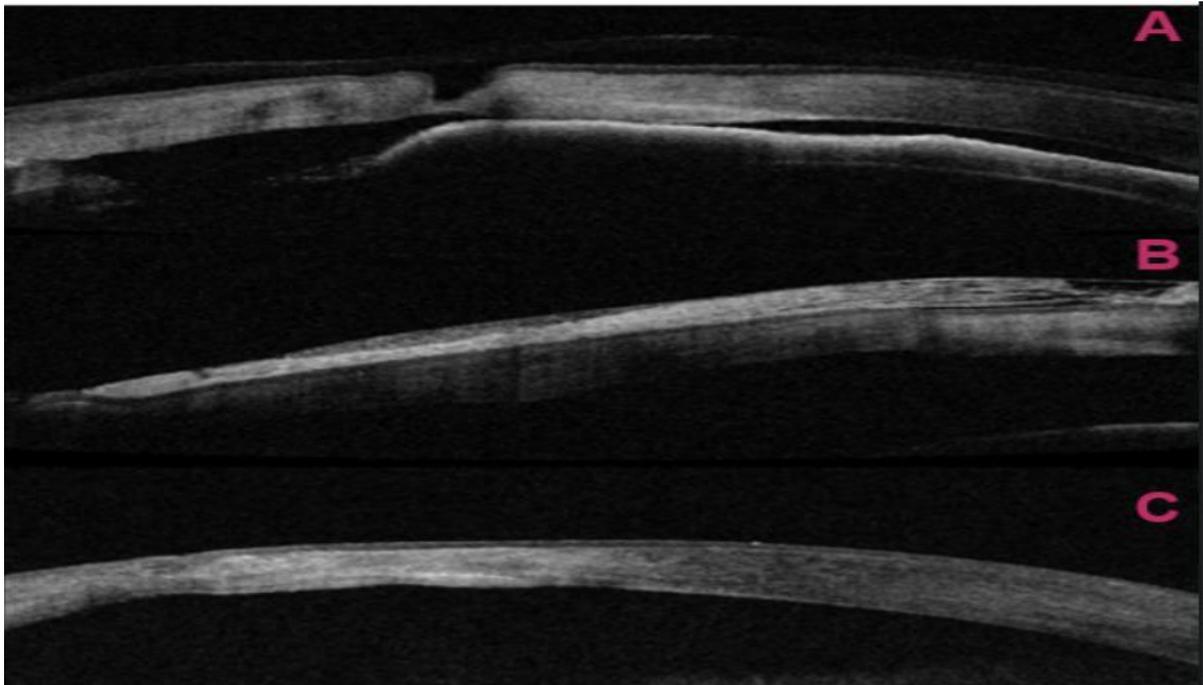


Figure 24 : Images OCT du segment antérieur illustrant la gestion d'une perforation cornéenne axiale sur pathologie rhumatismale : A : aspect préopératoire avec athalamie, B : aspect à J7 avec hyper-réflexivité de la tenon, masquage des structures sous-jacentes et reformation de chambre antérieure ; C : aspect à J60 du postopératoire avec cicatrisation complète.

(images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II)

Singhal et al [33] a utilisé la capsule de tenon dans la prise en charge des descmétocèles perforés ou en préperforation; le temps de guérison estimé était de 4 à 8 semaines.

La même équipe dans une autre revue [31] sur les différentes alternatives chirurgicales des kératoplasties dans les kératites microbiennes, a réservé un chapitre à la greffe de tenon.

L'avantage le plus important est la disponibilité du greffon, par rapport à la membrane amniotique dans les pays en voie de développement ou lors des pandémies.

C'est aussi une greffe autologue, avec moins de risque de rejet, et moins de risque de produire une réaction immunologique contre la greffe utilisée et assurant une préparation de la cornée pour une future greffe de cornée avec moins de risques de néo-vascularisation et de rejet ultérieur de la greffe. Dans notre série le taux de néovascularisation cornéenne après autogreffe de tenon était nettement plus faible par rapport à la greffe de membrane amniotique et le recouvrement conjonctival (50,9% versus 60,71% et 100% respectivement).

Parmi les inconvénients de cette technique, l'opacité cornéenne obtenue lors de la cicatrisation, ce qui explique la non-amélioration systématique de l'acuité visuelle dans les atteintes cornéennes centrales. Selon nos résultats l'utilisation de tenon a prouvé son efficacité dans la prise en charge des ulcères pré-perforatifs et des perforations cornéennes.

4-2 Greffe de membrane amniotique :

La greffe de membrane amniotique constitue une excellente option dans le traitement des perforations cornéennes et des ulcères pré-perforatifs notamment d'origine trophique [4] avec un succès anatomique dans 100% des cas. La membrane amniotique a une longue histoire en chirurgie ophtalmique, De Rötth a signalé son utilisation pour la première fois en 1940, et c'est en 1997 que Lee et Tseng [25] ont proposé pour la première fois une étude clinique évaluant l'utilisation de la membrane amniotique dans le traitement des ulcères trophiques de la cornée en se servant de ses propriétés biologiques particulières [34, 35]. L'effet thérapeutique de la membrane amniotique est dû à sa double action synergique en supprimant, d'une part, les médiateurs de l'inflammation et en favorisant, d'autre part, une épithélialisation rapide de la surface cornéenne avec une bonne récupération fonctionnelle et anatomique [12].

<i>Propriétés</i>	Constituants de la membrane amniotique mis en jeu
<i>Pro-cicatrisantes</i>	-Facteurs de croissance (EGF, KGF, HGF) -Inhibition de la synthèse du TGF- β -Collagène IV et V, laminine de membrane basale
<i>Limite la lyse stromale</i>	-Inhibiteurs de métalloprotéases MMP-1 et MMP-2
<i>Anti-inflammatoires</i>	-Synthèse accrue d'IL-10 et du récepteur agoniste à l'IL-1 -Réduction de l'expression d'IL-1 (cytokine pro-inflammatoire puissante) -Effet pro-apoptotique sur les polynucléaires neutrophiles) -Séquestration des cellules inflammatoires à la face stromale de la membrane amniotique
<i>Antimicrobiennes</i>	-Facteurs antibactériens dans les liquides amniotiques (bactéricidine, béta-lysine, lysozyme, transferrine, monoxyde d'azote, lactoferrine) -Cystatine possédant des propriétés antivirales
<i>Autres</i>	-Thrombospondine-1, endostatine et TIMP (effet anti-angiogénique) -Effet réservoir des médicaments -Heat shock proteins, protéines cytoprotectrices

Tableau 6 : Propriétés biologiques de la membrane amniotique.

Plusieurs équipes ont commencé à proposer la greffe de membrane amniotique dans la prise en charge des perforations cornéennes à la suite des travaux de Kruse et al. [36] confirmés par d'autres études rapportant l'efficacité de la greffe d'amnios pour les ulcères profonds, voire perforants, lorsqu'elle était réalisée en multicouches [12, 26, 37].

La greffe de membrane amniotique peut inclure une membrane amniotique simple en cas de défauts épithéliaux persistants, lorsque la membrane amniotique est utilisée comme patch (onlay) pour favoriser l'épithélialisation cornéenne et pour diminuer l'inflammation, ou en multicouche en cas d'amincissement ou de fonte cornéenne permettant un remplissage et un remplacement du défaut stromal comme greffe [40].

Au Bloc opératoire, la base de l'ulcère cornéen est débridée, la membrane amniotique est découpée en fonction de la taille de la perforation ou de l'ulcère en petits morceaux et utilisée pour remplir le defect. À ce stade, aucune suture n'est nécessaire. Ensuite, une couche de membrane amniotique avec le côté épithélial vers le haut est placée au-dessus de l'ulcère cornéen, pour agir comme une membrane basale, et est fixée en place avec des sutures interrompues au monofilament 10.0. Une autre couche de membrane amniotique est utilisée comme un patch, pour recouvrir la cornée ou est prolongée au-delà du limbe, également avec le côté épithélial vers le haut, pour protéger la zone de ré-épithélialisation [40].

Si la couche externe de la membrane amniotique est limitée à la cornée, des sutures interrompues au monofilament 10-0 sont utilisées. Un petit espace entre la membrane et l'épithélium sain doit être maintenu. Les nœuds de la suture sont coupés courts et non enfouis dans le stroma, pour éviter le détachement de la membrane amniotique lors de leur retrait. À la fin de la chirurgie, une lentille est utilisée pour couvrir l'œil [36]. Lorsque la couche de membrane amniotique est étendue sur le limbe, elle est suturée avec des sutures en nylon 10-0 interrompues ou avec une suture au vicryl 7/0 en bourse sur la sclérotique péri-limbique.

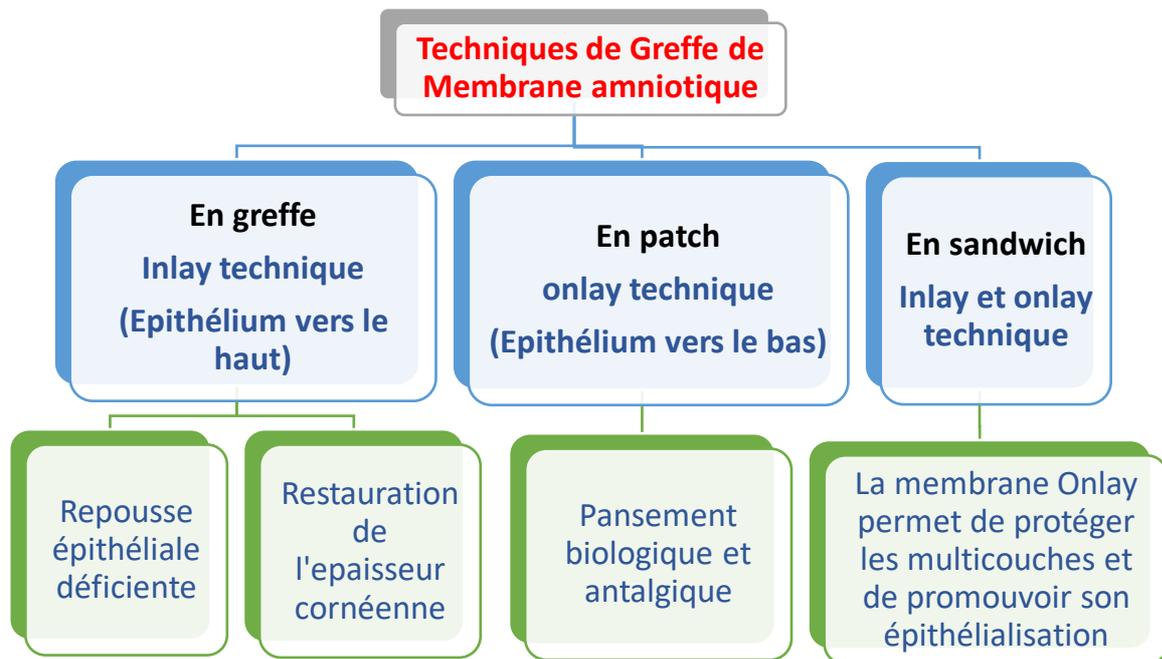


Figure 25 : Différentes techniques de greffe de membrane amniotique.

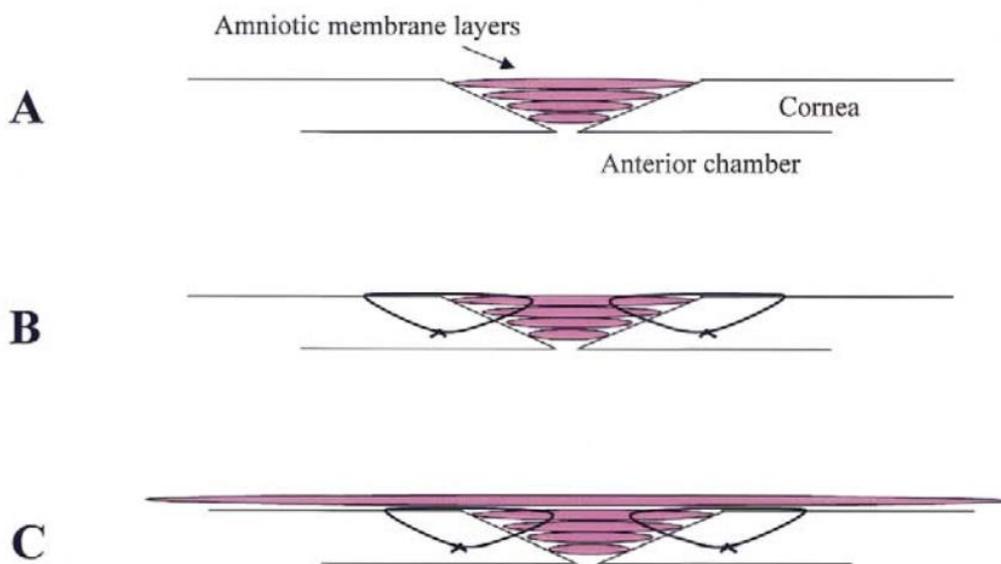


Figure 26 : Dessin schématique montrant l'orientation des greffes de membrane amniotique (MA) multicouche dans le lit de la perforation cornéenne : A : Application de quelques couches de MA, B : Sutures d'ancrage de la MA à la cornée, C : Membrane amniotique couvrant toute la cornée [12].

Une autre possibilité dont les résultats paraissent très satisfaisants est d'associer une greffe de membrane amniotique à l'utilisation de colle biologique, comme l'ont proposé avec succès Su et al. [38] avec du cyanoacrylate et Hick et al. [39] avec une colle de fibrine.

Devant l'efficacité de la greffe amniotique dans le traitement des ulcères trophiques et la facilité de cette intervention, il paraît licite de proposer la greffe amniotique comme premier traitement alternatif en cas d'échec du traitement médical des ulcères cornéens.

L'amélioration visuelle franche et son avantage indéniable sur le plan esthétique la rendent bien supérieure aux autres techniques jusqu'à présent utilisées (tarsorrhaphie, recouvrement conjonctival, colle cyanoacrylate...). Hanada et al. [26] ont montré une cicatrisation après greffe amniotique en multicouche dans les ulcérations sévères de la cornée et de la sclère dans 72,7 % des cas en 16,5 jours en moyenne. Dans notre série, le taux de succès anatomique était de près de 100% avec un délai de cicatrisation de 32,60jours.

L'OCT SA est un outil très intéressant pour l'étude de l'intégration de la membrane amniotique dans la cornée du receveur, la reconstruction de l'épaisseur cornéenne et la ré-épithélialisation de la membrane amniotique.

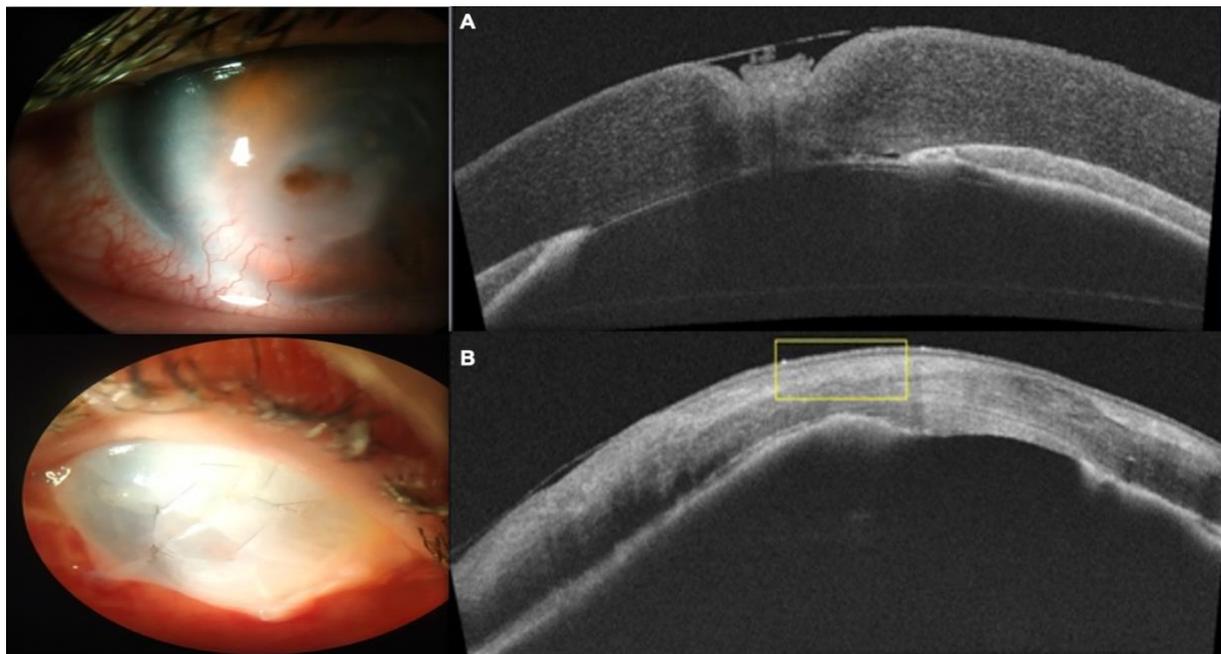


Figure 27 : Images montrant la gestion chirurgicale d'une perforation cornéenne sur kératite neurotrophique par membrane amniotique en multicouche : A OCT SA à l'admission ; B : aspect OCT SA à 1mois du post opératoire avec cicatrisation complète et restitution de l'épaisseur cornéenne.

(Images su service d'ophtalmologie-CHU Hassan ii de Fès)

Au cours de l'évolution de la structure de la MA, on assiste à une dégradation de la membrane amniotique en patch, une perte des cellules épithéliales de la membrane Inlay, une migration des kératocytes au niveau de la membrane puis la formation d'un néo-épithélium cornéen recouvrant la membrane [116].

Dans la littérature, le délai moyen de cicatrisation est aux alentours d'un mois avec une augmentation significative de l'épaisseur cornéenne à partir du 8^{ème} jour.

La membrane amniotique cryoconservée présente certains problèmes concernant la préparation, le stockage et la stérilisation. Pour résoudre ces problèmes, Kitagawa et al. ont développé une membrane amniotique asséchée préparée avec des ondes infrarouges lointaines et des micro-ondes consécutives et est stérilisée par irradiation aux rayons gamma ; elle peut être conservée à température ambiante [41].

La membrane amniotique doit être évitée en cas d'infection active. De plus, dans les yeux présentant un dysfonctionnement limbique total ou des troubles auto-immuns, la greffe de membrane amniotique n'est pas très efficace [40,42]. Les échecs de la greffe amniotique en cas de maladie auto-immune associée à l'ulcère sont expliqués par la lyse dirigée contre le stroma qui se fait également contre l'amnios greffé, en cas de déficit limbique total par l'amnios qui ne peut être épithélialisé correctement, ou encore lorsque la taille de la perforation dépasse 2 mm [37].

Shimazaki et al. ont mené une étude pour évaluer les résultats cliniques à court terme de la transplantation de cellules épithéliales cornéennes/limbiques cultivées sur la membrane amniotique pour une déficience limbique, mais l'étude a révélé que le taux de réussite n'était pas différent de la transplantation conventionnelle des membranes limbiques et amniotiques pour le traitement de dysfonctionnement sévère des cellules souches limbiques [43].

4-3 Pack Cross-linking : Photo-Activated Chromophore for Keratitis Cross-linking

Le Cross-linking du collagène cornéen (CXL) est une technique récente introduite en 1999 pour ralentir l'évolution des kératocônes. Il a été proposé pour la première fois lors du 9^{ème} congrès de CXL à Dublin, en Irlande en 2013, comme une alternative dans la prise en charge des infections cornéennes en dehors des kératites virales, défini comme : «PACK-CXL » : Photo-Activated Chromophore for Keratitis [47].

Dans le cadre des infections cornéennes, le PACK-CXL aurait aussi bien une action protectrice qu'antimicrobienne sur la cornée. En modifiant la résistance biomécanique du stroma, il augmenterait la résistance biochimique de la cornée aux enzymes protéolytiques [48,49]. Le

PACK-CXL aurait aussi une action anti-inflammatoire et anti-nociceptive en inhibant la synthèse de cytokines inflammatoires telles que TNF- α , IL-1, IL-6 et l'interféron [50,51]. Cependant, la diffusion des traitements antimicrobiens à travers la cornée serait diminuée [52] ce qui pourrait générer un retard de cicatrisation, voire des ulcères neurotrophiques en altérant les nerfs cornéens [53]. Enfin, sur le plan antimicrobien, la libération massive de radicaux libres oxygénés créés par la réaction du CXL pourrait endommager les membranes cellulaires des pathogènes [54,55].

Les premiers cas de traitement d'infections cornéennes par Cross-linking ont été rapportés en 2008 [56]. Les conclusions de cet essai ont révélé une régression significative de la taille de l'infiltrat après un PACK-CXL chez quatre patients sur cinq présentant des kératites fongiques (deux cas) et à mycobactéries (trois cas) résistants aux traitements antibactériens et antifongiques. Depuis, plus d'une trentaine d'études cliniques ont été publiées dans ce sens.

Le PACK-CXL seul permettrait la prise en charge des kératites bactériennes superficielles et de petites tailles [59] afin de limiter l'émergence des résistances bactériennes. En traitement adjuvant, il pourrait accélérer la guérison des abcès modérés et prévenir la survenue de complications dans les abcès graves. Il semblerait que la proportion de guérison des kératites bactériennes traitées par PACK-CXL (seul ou en association avec des antibiotiques) soit comparable à celles traitées par antibiotiques seuls : 85,7 % guérissent avec un CXL, 86 % avec une antibiothérapie fortifiée [60,61]. La durée du traitement était significativement moins importante dans le groupe PACK-CXL en adjuvant en comparaison avec le groupe sous antibiotiques seuls [62]. Il a été aussi démontré qu'il stoppe la progression de l'infection ce qui évite l'apparition de complications graves telles que les perforations cornéennes [56,63].

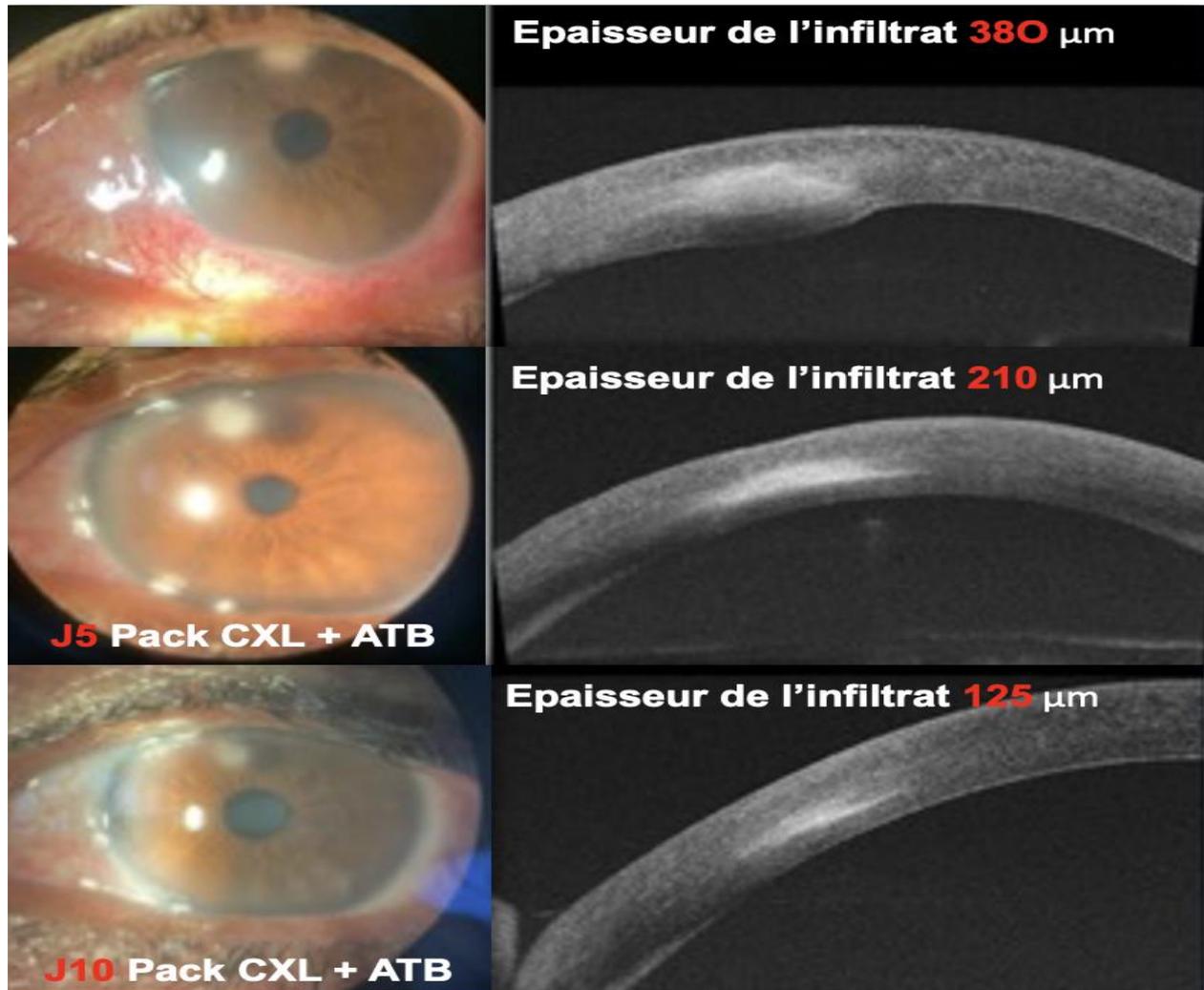


Figure 28 : Images montrant la prise en charge d'un abcès de cornée para-axial à hypopion par PACK-CXL en adjuvant à l'ATB on note une nette diminution de l'épaisseur de l'infiltrat cornéen en 10jours.

(Images du service d'ophtalmologie-CHU Hassan II de Fès).

Plusieurs études ont décrit une augmentation de l'inflammation de chambre antérieure le lendemain du PACK-CXL [63, 64]. Ce phénomène peut être expliqué par deux mécanismes stimulant l'inflammation : l'augmentation rapide de la mort des micro-organismes entraîne un relâchement d'endotoxines [65] et l'effet thermique des UV-A sur la surface oculaire [66].

Le PACK-CXL ne devrait être utilisé pour le traitement des kératites fongiques qu'après évaluation de la gravité de l'infection et de la profondeur de l'infiltrat. L'OCT SA et la microscopie confocale seraient alors très intéressants [67,68]. Si l'atteinte ne concerne que le

tiers antérieur de la cornée sans amincissement cornéen, le PACK-CXL pourrait aider à la prise en charge des kératites fongiques. Dans le cas contraire, il doit être évité.

Dans une méta-analyse [69], 10 des 11 yeux présentant une kératite amibienne ont été traités avec succès (après échec du traitement standard) par PACK-CXL en adjuvant. Cependant aucune étude randomisée n'a été réalisée à ce jour. On retrouve seulement des séries de cas qui ne permettent pas vraiment de conclure d'autant que les résultats précliniques sont discordants. Devant l'efficacité de cette procédure sur les formes kystiques exclusivement in vitro, Letsch et al. [70] ont imaginé une prise en charge en deux temps des kératites amibiennes : un pré-traitement par chlorhexidine responsable d'un enkystement des formes végétatives, dans un second temps, un Cross-linking cornéen éventuellement associé à la chlorhexidine permettrait une réduction du nombre de ces kystes.

Plusieurs études ont démontré que l'exposition aux ultra-violets était un facteur de activation du virus de l'Herpes HSV [71]. Ainsi, l'utilisation de la riboflavine activée par les UVA doit être proscrite chez les patients chez qui l'on suspecte une kératite herpétique, cela peut entraîner une aggravation de l'infection [72, 73].

Il n'existe actuellement pas d'étude comparant les différents protocoles de PACK-CXL. Le protocole conventionnel de Dresden utilisé pour le traitement des kératocônes évolutifs donc sur des cornées fines est le protocole de référence dans la plupart des études publiées : après désépithélialisation, instillation de riboflavine 0,1 % pendant 30 minutes puis irradiation par des UV-A (370 nm) à 3mW/m² pendant 30 minutes. Le traitement est efficace jusqu'à une profondeur d'environ 300 um.

En effet, Spoerl et al [57] ont estimé que 50 % de rayons UV-A étaient absorbés dans les 100 premiers micromètres de la cornée et que 94 % d'entre eux l'étaient avant 400um. Ainsi, l'efficacité du traitement diminuerait avec la profondeur de l'infiltrat. Plus l'infiltrat est profond, moins le traitement paraît actif et sécurisé avec un risque plus important de détruire les cellules endothéliales en cas d'amincissement cornéen et de perforation cornéenne; Richoz et al. [74] ont suggéré que le PACK-CXL entraîne un relâchement important d'antigènes responsables d'une inflammation courte mais marquée pouvant entraîner la fonte stromale si l'infection touche les couches profondes de la cornée.

L'épithélium limite la pénétration de la riboflavine, la désépithélialisation au niveau de la zone de l'infiltrat est nécessaire dans le cadre d'un PACK-CXL. Aucune étude pour le traitement des infections cornéennes n'a été réalisée en utilisant une iontophorèse.

D'après la littérature, une modification du protocole de PACK-CXL pourrait augmenter son efficacité. Premièrement, l'augmentation de la dose d'UVA utilisée (5,4 J/cm²) pourrait donner de meilleurs résultats, notamment sur les infections souvent profondes. Bien entendu une telle modification de protocole augmenterait le risque d'atteinte endothéliale, de fonte stromale, d'inflammation et de retard de cicatrisation et devrait être évaluée. Deuxièmement, le type de riboflavine utilisée pourrait influencer l'efficacité du PACK-CXL. Dans une étude in vitro récente, l'efficacité antifongique du PACK-CXL avec de la riboflavine 0,1 % et 0,25 % a été comparée [58]. Le nombre de colonies détruite 7 jours après était significativement supérieur avec de la riboflavine à 0,25 %. L'augmentation de la concentration de la riboflavine pourrait donc améliorer l'efficacité du PACK- CXL.

Dans notre série, l'efficacité du PACK-CXL en adjuvant au cours des kératites bactériennes et fongiques a été prouvée, une guérison a été obtenue dans 92,5% avec un délai de cicatrisation raccourci de 13,56 jours. Une autre alternative chirurgicale a été nécessaire chez 3 patients.

4-4 Recouvrement conjonctival :

La technique du recouvrement conjonctival a été décrite en 1969 par Gundersen et Pearlson [75] dans un certain nombre de pathologies de la surface cornéenne, et son efficacité ne s'est pas démentie depuis. Le recouvrement conjonctival agit comme un pansement biologique et exerce un effet trophique et analgésique. Il reste toutefois peu esthétique et empêche toute récupération visuelle.

Cette technique reste toujours d'actualité car elle est efficace, facile à réaliser et permet d'obtenir une surface oculaire de bonne qualité malgré les altérations parfois très importantes de la cornée [77,78]. Il est indiqué surtout dans les perforations cornéennes périphériques.

La première technique décrite est le lambeau de Gundersen. Elle impliquait une péritomie sur 360° et l'application de la conjonctive sur toute la cornée. Cela rend impossible le suivi de l'évolution de la pathologie cornéenne, l'évaluation de la chambre antérieure et de la pression intraoculaire. Plusieurs complications peuvent apparaître avec cette technique, comme l'opacité cornéenne, la conjonctivalisation ou encore la néovascularisation cornéenne.

Compte tenu du caractère invasif de cette technique et des complications possibles, d'autres versions de greffe de lambeau conjonctival ont vu le jour : lambeau en anse de seau, lambeau conjonctival pédiculaire ou pédicule d'avancement conjonctival supérieur du fornix. Pour un lambeau en anse de seau, une péritomie sur 180° est réalisée, la conjonctive est séparée de la capsule de Tenon et après une incision parallèle au limbe, la conjonctive est tirée sur l'ulcère cornéen.

Le lambeau conjonctival pédiculaire peut être utilisé pour offrir des avantages supplémentaires dans la guérison d'un ulcère cornéen. Il peut être utilisé en lambeau fin (sans capsule de tenon) pour les ulcères superficiels ou en lambeau épais (avec capsule de tenon) pour les ulcères profonds [93]. Sandinha et al. ont décrit une technique de lambeau conjonctival différente référencée sous le nom de pédicule d'avancement conjonctival du fornix supérieur (SFCAP) pour la gestion des perforations cornéennes ou des perforations cornéennes imminentes. Elle implique la détection d'un vaisseau sanguin proéminent inclus dans le pédicule, entre deux incisions conjonctivales parallèles. Le bord avancé du pédicule est placé sur la cornée et suturé avec des fils interrompus en nylon 10-0 autour de l'ulcère cornéen [94].

C. Vasseneix et son équipe [4] ont réalisé un recouvrement conjonctival en première intention chez six cas parmi 56; il a permis à chaque fois le traitement d'une perforation de petite taille (≤ 1 mm) ou a empêché une récurrence de la perforation sur une greffe bouchon. L'un des six patients a eu dans un deuxième temps une kératoplastie transfixiante avec un bon résultat visuel, comme cela a déjà été rapporté par Geria et al. [22], Insler et Pechous [76] et Paton et Milauskas [14] sur des séries respectivement de huit, neuf et 11 patients.

Cependant, cette technique n'est pas très appropriée dans les perforations cornéennes compliquant les abcès de cornée actifs puisque la suppuration persiste sous le volet conjonctival [79]. Dans les processus inflammatoires, le recouvrement conjonctival est parfois le seul traitement qui permet de diminuer l'inflammation en apportant des cellules anti-inflammatoires [78, 80, 81] et des substances anti-collagénolytiques [81,82]. Cette technique nécessite le recours à une kératoplastie dans un deuxième temps pour rétablir la transparence cornéenne [14, 22].

4-5 Kératoplastie transfixiante « à chaud »:

La greffe de cornée est nécessaire dans les grandes perforations cornéennes (> 3 mm de diamètre). Selon la taille et l'importance du défaut cornéen, une greffe en patch de petit diamètre ou une kératoplastie de grand diamètre, lamellaire ou de pleine épaisseur peut être réalisée.

Le rôle du greffon cornéen est avant tout tectonique, car il préserve l'intégrité du globe et aussi thérapeutique dans les perforations cornéennes infectieuses, car il remplace la cornée infectée [83].

La réalisation d'une greffe transfixiante « à chaud » a permis dans la série de *C. Vasseneix* [4] la restauration d'une cornée claire dans 31 % des cas contre 50 % dans l'étude de *Lekskul et al.* [17], 41,6 % pour *Saini et al.* [16], 45 % pour *Pouliquen et al.* [103] et 61 % pour *Nurozler et al.* [107]. Il faut cependant différencier dans la littérature le pronostic des greffes « à chaud » non seulement en fonction de leur indication, mais également en fonction de la présence ou non d'une perforation. Ainsi, le résultat fonctionnel d'une greffe « à chaud » est bien meilleur lorsque celle-ci est réalisée à l'occasion d'une pathologie infectieuse non perforée avec un taux de greffons clairs variant de 65 à 80 % [108, 109] contre seulement 0 à 31 % des cas lors des perforations d'origine trophique ou inflammatoire [24, 110, 111].

Ainsi, *Palay et al.* [111] ne trouvent que 31 % de greffons transparents à 2 ans, lorsque la greffe « à chaud » est réalisée sur un terrain de polyarthrite rhumatoïde. *Killingsworth et al.* [110] pour leur part n'ont rapporté aucun succès sur 12 greffes « à chaud » réalisées dans des cas de perforations secondaires à une kérato-conjonctivite sèche, tout comme *Nobe et al.* [24] chez six patients présentant des troubles importants de la surface oculaire (dont quatre cas de polyarthrite rhumatoïde et une pemphigoïde oculaire cicatricielle). De même, *Claerhout et al.* [108] n'ont constaté que 23 % de greffons clairs après 25 mois lorsque la greffe était réalisée lors d'une perforation ou d'une préperforation de nature non infectieuse.

Le pronostic des greffes de cornée dépend également du moment de la chirurgie. On considère que le résultat de la kératoplastie pénétrante est meilleur si d'autres méthodes chirurgicales (par exemple, des adhésifs tissulaires) sont utilisées en premier, et la greffe est reportée jusqu'à ce que l'inflammation et l'infection aient disparu. Ainsi *Nobe et al.* [24] rapportent 17 % de greffons clairs lorsque la greffe est réalisée dans le traitement d'une perforation d'origine infectieuse contre 57 % lorsque la chirurgie pouvait être décalée, et plus de la moitié des cas de

greffe « à chaud » sur ulcères herpétiques perforés ont été un échec dans l'étude de Pouliquen et al. [103].

Les principes de la technique chirurgicale sont sensiblement les mêmes que pour une kératoplastie pénétrante élective, mais la difficulté réside dans la trépanation d'un œil avec une perforation cornéenne. Parfois, un viscoélastique peut être utilisé pour recréer la chambre antérieure et il faut veiller à ne pas appliquer de pression sur le globe. La cornée superficielle de l'hôte est marquée avec le trépan, puis excisée le long de la marque réalisée. Après le retrait du bouton cornéen, la chambre antérieure est inspectée à la recherche de synéchies périphériques antérieures et postérieures, qui sont doucement lysées et irriguées pour éliminer tous les restes nécrotiques et inflammatoires. Le bouton donneur est mis en place et suturé par de nombreux points interrompus en monofilament 10.0 [87].

Les greffes de patch cornéen ont un caractère tectonique indiqué surtout dans les descmétocèles et les perforations cornéennes périphériques de moins de 3mm lorsque les autres techniques s'avèrent impossibles à réaliser. Si la perforation est périphérique, la greffe de patch cornéen est une solution chirurgicale permanente, mais lorsque la perforation implique la cornée centrale, la greffe d'un patch cornéen peut être utilisée comme solution temporaire jusqu'à ce qu'une kératoplastie pénétrante puisse être réalisée .

Cependant, lorsque l'origine de la perforation est immunologique, le risque d'échec est important [88, 89]. Il est donc contre-indiqué en cas de kératite immunitaire de recourir au patch cornéen autologue en raison du fort risque d'induire une nécrose cornéenne du greffon.

La greffe de cornée lamellaire peut être réalisée sous forme de lamellaire profonde, de lamellaire en croissant ou d'épikératoplastie, selon la profondeur et la gravité de l'ulcération cornéenne, elle est indiquée lorsque la fonte stromale est importante en surface, mais la perforation descémétique est limitée [100, 101, 102].

Les greffes lamellaires sont préférées à une greffe de pleine épaisseur car cette dernière développera fréquemment un rejet immunologique ou une décompensation endothéliale [84, 85]. De plus, le risque de propagation intraoculaire de l'infection est plus faible, en particulier dans les infections récurrentes.

Il existe des inconvénients tels que la survenue d'une néovascularisation intra-lamellaire ou l'élimination incomplète des pathogènes dans le cas d'ulcères infectieux profonds.

Dans notre série nous avons réalisé une kératoplastie transfixiante chez uniquement 2 patients vu la pénurie des greffons cornéens.

4-6 Les adhésifs tissulaires :

Les adhésifs tissulaires sont efficaces pour la fermeture des perforations cornéennes imminentes ou des petites perforations cornéennes jusqu'à 3 mm de diamètre [90,91]. Il existe deux types d'adhésifs tissulaires : synthétiques (dérivés de cyanoacrylate) et biologiques (colle de fibrine). Les dérivés de cyanoacrylate ne sont pas biodégradables et peuvent induire une inflammation cornéenne et une néovascularisation, une sensation de corps étranger et une nécrose tissulaire. Cependant, la colle de fibrine est biocompatible et biodégradable, induit des effets indésirables minimales et aucune nécrose tissulaire, elle permet une cicatrisation plus rapide, mais nécessite plus de temps pour la formation du bouchon adhésif [91].

La colle doit rester en place le plus longtemps possible et une surveillance attentive est nécessaire en raison du risque de délogement et de re-perforation [83].

Selon Sharma et al. [91], le taux de succès est de 100 % lorsque la taille de la perforation cornéenne est inférieure à 2mm. Les études de Saini et al. [16] et de Kenyon et al. [92] ont rapporté un taux de succès de 92,5 % et 96 % respectivement. Cependant son application a été souvent insuffisante dans l'étude de *Vasseneix* [4] comparée aux résultats de la littérature : 43% de succès en traitement seul contre 93 % de succès pour Moschos et al. [19], 92,3 % de succès pour Lekskul et al. [17]. Gauthier et Lagoutte [20,21] rapportent quant à eux un taux de succès de 63 % après application de colle de fibrine.

Il est vraisemblable que l'efficacité de cette technique dépend non seulement de la taille de la perforation mais aussi du terrain, Bernauer et al. [106] ont ainsi rapporté l'échec systématique de l'utilisation de colle cyanoacrylate dans cinq cas de polyarthrite rhumatoïde avec perforation cornéenne et un risque de surinfection inacceptable sur ce terrain.

4-7 Autres techniques chirurgicales :

Divers matériaux (autologues ou exogènes) ont été utilisés pour traiter les ulcères de cornée pré-perforatifs et les perforations cornéennes, tels que des lambeaux scléraux lamellaires autologues, des greffes périostées de la crête tibiale antérieure, du péricarde [96, 97]. Celles-ci ont évidemment été choisies en l'absence d'autres solutions en temps de crise, principalement dans les pays en développement déficitaires en tissus donneurs.

Le premier cas signalé utilisant un tissu autologue pour fermer une perforation cornéenne a été rapporté par Larsson en 1948, il a utilisé un patch scléral pour fermer un ulcère cornéen perforé (secondaire à la lagophtalmie) après quatre tentatives infructueuses de fermeture de l'ulcère avec un lambeau conjonctival [104]. Turner et al. [98] ont rapporté l'utilisation d'un patch scléral autologue chez 9 patients pour fermer des perforations cornéennes périphériques avec un taux de succès de 75%.

Le principal inconvénient du patch scléral est son opacité, affectant non seulement le pronostic visuel, mais également l'esthétique du patient [114]. Après suture du patch scléral, d'autres auteurs proposent de le recouvrir uniquement d'une lentille de contact ou d'un lambeau conjonctival [30, 114]. Nous pensons qu'en utilisant la technique du sandwich puis en la recouvrant d'une membrane amniotique suturée à la conjonctive limbique, nous bénéficions des multiples propriétés anti-inflammatoires de la membrane amniotique, ce qui peut conduire à un meilleur pronostic [115]. De plus, la face interne de MA agit comme une barrière mécanique, empêchant la sclérotique d'entrer en contact avec l'humeur aqueuse et, par conséquent, réduisant le risque de rejet. Cette technique est efficace dans les perforations cornéennes périphériques de taille moyenne, chaque fois que les autres méthodes ont échoué et/ou que les cornées du donneur ne sont pas disponibles. Il pourrait être considéré comme une thérapie relais vers la kératoplastie transfixiante. De plus, il est possible que la greffe sclérale gagne en transparence avec le temps, comme décrit dans la littérature [98].

Hurtado-Sarrio et al. [99] ont rapporté l'utilisation du Tachosil® (NYCOMED, France) (collagen sponge combined with human fibrin) dans les perforations non traumatiques de la cornée de moins de 3mm de diamètre. Il s'agit d'une éponge de collagène associée à du fibrinogène humain (5,5mg) et à de la thrombine humaine (2UI) que l'on applique sur la perforation cornéenne, sous anesthésie topique, peut se faire directement à la lampe à fente. Au contact de la cornée, les composants du tachosil se dissolvent et forment un revêtement stable et étanche. Cette technique est en cours d'évaluation.

Bhandari et al. ont utilisé des lenticules extraits lors de la chirurgie réfractive SMILE pour les micro-perforations chez sept patients et ont rapporté des résultats positifs à 3 mois après l'opération [117]. Jiang et al. ont mené une étude similaire avec des lenticules SMILE et ont suivi 22 yeux pendant 6 mois, l'intégrité du globe étant atteinte dans tous les cas de leur série [118]. Une étude récente publiée en janvier 2023 [119] a retrouvé une efficacité supérieure de

cette technique par rapport à la greffe de membrane amniotique combinée au plasma riche en plaquettes PRP pour le traitement des ulcères de cornée perforés.

5-Evolution post opératoire :

5-1 Résultat anatomique :

Dans notre série, le succès anatomique a été atteint dans près de 99,01% des cas pour toutes les techniques chirurgicales choisies confondues. Ce bon résultat a été retrouvé dans plusieurs études avec près de 90 % de succès anatomique.

Séries	% de succès anatomique
Bouazza et al [15]	91,3%
Lekskul et al [17]	92%
Sharma et al [14]	86%
Solomon et al [1]	82,3%
Saini et al [16]	74%
Vasseinex et al [4]	91%
Notre série	99,01%

Tableau 7 : Pourcentage de succès anatomique dans le traitement des perforations cornéennes dans les différentes séries.

Dans notre série, seulement 13,72% des cas ont nécessité le recours à plusieurs interventions, ce taux s'élève à 34 % dans la série de Vasseneix et al [4] et à 30% dans celle de Lekskul et al. [17].

5-2 Résultat fonctionnel :

Une acuité visuelle était chiffrable dans 32 % des cas dans la série de Vasseneix [4] , ce résultat est comparable aux résultats des autres études (38 % pour Lekskul et al. [17] et 35 % pour Saini et al. [16]). Dans notre série, l'acuité visuelle moyenne post opératoire était chiffrée à 1.74 LogMAR avec un gain de 0,21 LogMAR. Dans la majorité des études, la récupération fonctionnelle était mitigée par les opacités cornéennes qui peuvent nécessiter une greffe de cornée ultérieure.

6-Pronostic :

Le pronostic final dépend principalement de l'étiologie, Vasseinex et son équipe ont démontré que pour les patients présentant une perforation d'origine trophique ou immunologique, 42 % et 50 % respectivement ont gardé une cornée fonctionnelle, et 29 % et 20 % une acuité visuelle utile. En revanche, le pronostic est bien plus sombre dans les cas de perforations suite à un syndrome sec ou à un ulcère d'origine infectieuse (16 % et 28 % de cornée claire respectivement) [4].

Nobe *et al.* [24] ont rapporté six échecs sur six perforations secondaires à un ulcère immunologique avec dans chaque cas une reprise du processus lytique sur la greffe. En revanche, Bernauer *et al.* [106] ont constaté que 40 % de greffons étaient clairs à un an lorsque ces patients étaient sous immunosuppresseurs contre 11 % lorsqu'ils ne l'étaient pas.

CONCLUSION

V- Conclusion :

Les ulcères de cornée pré-perforatifs et les perforations cornéennes peuvent être d'origine traumatiques, infectieuses, inflammatoires ou trophiques.

Ils nécessitent la fermeture urgente de la perte de substance cornéenne et le contrôle de la pathologie causale. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la taille, de la localisation et de l'étiologie ainsi que des moyens à disposition.

Les petites perforations répondent bien à la colle de cyanoacrylate, les perforations périphériques peuvent être fermées par un recouvrement conjonctival partiel ou un patch cornéen autologue. La greffe de membrane amniotique en multicouches dans les perforations trophiques permet de reconstituer une épaisseur stromale suffisante et a souvent permis une récupération visuelle utile sans avoir recours à d'autres compléments chirurgicaux.

Les larges perforations ainsi que les récurrences peuvent nécessiter une greffe de cornée transfixiante de première intention. Parfois plusieurs interventions sont nécessaires pour obtenir un succès anatomique et améliorer le pronostic fonctionnel.

Les perforations survenant sur des ulcères périphériques inflammatoires ainsi que des perforations nécessitant une greffe « à chaud » sont de mauvais pronostic. L'apparition d'une récurrence d'ulcère pré-perforant sur ces terrains doit imposer la réalisation d'un recouvrement conjonctival dont l'efficacité a été prouvée dans plusieurs études.

Pour les infections cornéennes en dehors des kératites virales, l'usage du Pack-CXL en adjuvant au traitement médical a révolutionné la prise en charge thérapeutique avec limitation de l'émergence des résistances bactériennes.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Les perforations cornéennes et les ulcères pré-perforatifs constituent une cause majeure de morbidité oculaire et de cécité. Les étiologies sont multiples. Leur prise en charge constitue un défi majeur en ophtalmologie. Certaines techniques sont temporaires, d'autres sont définitives comme la kératoplastie transfixiante. Le choix de la technique chirurgicale est guidé par la taille, le siège, l'étiologie ainsi que les moyens disponibles aux urgences.

Les objectifs de cette étude sont de rapporter et de décrire une série de cas d'ulcères et de perforations cornéennes pris en charge par différentes techniques chirurgicales disponibles dans notre formation quel que soit leurs étiologies, et de rapporter les résultats anatomiques et fonctionnels des différentes interventions réalisées.

Il s'agit d'une étude prospective menée au sein du service d'ophtalmologie du CHU Hassan II de Fès entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 décembre 2022, incluant tous les patients pris en charge pour un ulcère ou une perforation cornéenne et ayant nécessité un traitement chirurgical.

Le traitement chirurgical a été envisagé après un traitement médical adapté au contexte (Infectieux, inflammatoire, trophique...). L'indication chirurgicale était posée en fonction du profil évolutif notamment la non réponse thérapeutique ou l'aggravation malgré un traitement médical adapté sous surveillance en milieu hospitalier.

373 patients ont été hospitalisés pour la prise en charge d'un ulcère de cornée, dont 140 yeux de 143 patients (37,53%) ont nécessité une prise en charge chirurgicale. L'âge moyen de nos patients est de 54ans. La MAVC en pré opératoire était de 1,95LogMAR. il s'agissait d'un ulcère cornéen propre chez 21cas, d'un ulcère abcédé chez 46cas et d'une perforation cornéenne chez 76cas (53,14%). La taille moyenne des perforations cornéennes était de 3,71mm, et celle des ulcères de 2,61mm. Les étiologies étaient dominées principalement par les kératites infectieuses (39,81%) suivie des kératites neurotrophiques (22,33%)

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical, 26% de nos patients ont bénéficié d'une greffe de membrane amniotique en multicouches, 28% d'un Pack-CXL pour une kératite infectieuse bactérienne ou fongique, 42% d'une autogreffe par patch de tenon, 2 patients d'une kératoplastie transfixiante à chaud et 4patients d'un recouvrement conjonctival.

La durée moyenne de cicatrisation est de 44,26jours. Dans 99,01% des cas, notre prise en charge chirurgicale a permis de préserver le globe oculaire. L'acuité visuelle moyenne post opératoire

était de 1,74 LogMAR. Il est à noter qu'une réintervention chirurgicale a été nécessaire dans 13,72% des cas le plus souvent pour un lâchage de sutures, une éviscération a été réalisée chez un seul patient.

Les perforations cornéennes et les ulcères pré-perforatifs sont des situations rares et graves engageant le pronostic anatomique et fonctionnel de l'œil; Plusieurs techniques ont été utilisées incluant la pose d'une lentille thérapeutique, l'utilisation de colle cyanoacrylate ou de fibrine, la réalisation d'un recouvrement conjonctival, d'une greffe lamellaire ou d'une kératoplastie transfixiante «à chaud». Plus tard, des auteurs ont proposé la réalisation d'une greffe de membrane amniotique en multicouches.

Pour les kératites infectieuses, le pronostic dépend de la mise en route d'un traitement antimicrobien sans délai mais également des résistances au traitement. Devant l'émergence de bactéries multi-résistantes et devant la difficulté à traiter certains germes, de nouvelles approches chirurgicales sont aujourd'hui possibles parmi lesquels figure le Pack-CXL.

Le prise en charge des perforations cornéennes et les ulcères pré-perforatifs constituent un défi majeur en ophtalmologie. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la taille, de la localisation et de l'étiologie ainsi que des moyens disponibles.

ABSTRACT

Corneal perforations and pre-perforate ulcers are a major cause of ocular morbidity and blindness. The etiologies are multiple. Their management is a major challenge in ophthalmology. Some techniques are temporary, others are permanent like penetrating keratoplasty. The choice of the surgical technique is guided by the size, the location, the etiology of the perforation as well as the means available in the emergency.

The objectives of this study are to report and describe a series of cases of ulcers and corneal perforations supported by different surgical techniques available in our training regardless of their etiologies, and to report the anatomical and functional results of the interventions performed.

This is a prospective study conducted within the ophthalmology department of the CHU Hassan II in Fez between January 1, 2018 and December 31, 2022, including all patients treated for an ulcer or corneal perforation and having required surgical treatment.

Surgical treatment was considered after medical treatment adapted to the context (infectious, inflammatory, trophic, etc.). The indication for surgery was based on the evolutionary profile, in particular the therapeutic non-response or worsening despite appropriate medical treatment under hospital supervision.

373 patients were hospitalized for the management of a corneal ulcer, of which 140 eyes of 143 patients (37.53%) required surgical management. The average age of our patients is 54 years old. Preoperative BCVA was 1.95 LogMAR. it was a clean corneal ulcer in 21 cases, an infectious ulcer in 46 cases and a corneal perforation in 76 cases (53.14%). The average size of corneal perforations is 3.71mm. The etiologies were dominated by infectious keratitis (39.81%) followed by neurotrophic keratitis (22.33%)

All patients benefited from medical treatment, 26% of our patients benefited from a multilayer amniotic membrane transplant, 28% from a CXL Pack for bacterial or fungal infectious

keratitis, 42% from an autograft by Tenon patch, 2 patients with penetrating keratoplasty and 4 patients with conjunctival coverage.

The average healing time is 44.26 days. In 99.01% of cases, our surgical treatment allowed the eye to be preserved. The mean postoperative visual acuity was 1.74 LogMAR. It should be noted that a surgical reoperation was necessary in 13.72% of cases, most often for a release of sutures, evisceration was performed in a single patient.

Corneal perforations and pre-perforation ulcers are rare and serious situations involving the anatomical and functional prognosis of the eye; Several techniques have been used including the placement of a therapeutic lens, the use of cyanoacrylate glue or fibrin, the realization of a conjunctival covering, a lamellar graft or penetrating keratoplasty. Later, authors proposed the realization of an amniotic membrane graft in multilayers.

The final prognosis depends mainly on the etiology, for patients presenting with a perforation of trophic or immunological origin, 42% and 50% respectively kept a functional cornea, and 29% and 20% a useful visual acuity. On the other hand, the prognosis is much worse in cases of perforation following a dry syndrome or an ulcer of infectious origin (16% and 28% clear cornea).

Corneal perforations require urgent closure of the corneal defect and control of the etiology.

The choice of surgical technique depends on the size, location and etiology of the perforation as well as the resources available.

ملخص

تعد الثقوب القرنية وتقرحات ما قبل الانتقاب سبباً رئيسياً للإصابة بالأمراض العينية والعمى. المسببات متعددة. تعتبر إدارتهم تحدياً كبيراً في طب العيون. بعض التقنيات مؤقتة والبعض الآخر دائم مثل زراعة القرنية. يعتمد اختيار التقنية الجراحية على الحجم والمقدد ومسببات الانتقاب وكذلك الوسائل المتاحة.

تتمثل أهداف هذه الدراسة في الإبلاغ عن سلسلة من حالات القرحة وثقوب القرنية ووصفها مدعومة بتقنيات جراحية مختلفة متاحة بغض النظر عن مسبباتها، والإبلاغ عن النتائج التشريحية والوظيفية للتدخلات التي تم إجراؤها.

هذه دراسة استطلاعية أجريت في قسم طب العيون في مستشفى الحسن الثاني في فاس بين 1 يناير 2018 و31 ديسمبر 2022، بما في ذلك جميع المرضى الذين خضعوا للعلاج الجراحي من قرحة أو انتقاب القرنية. تم التفكير في العلاج الجراحي بعد العلاج الطبي الذي يتلاءم مع السياق. استند دلالة الجراحة على المظهر التطوري، ولا سيما عدم الاستجابة العلاجية أو التدهور على الرغم من العلاج الطبي المناسب تحت إشراف طبي.

تم إدخال 373 مريضاً إلى المستشفى لعلاج قرحة القرنية، منهم 140 عيناً لـ 143 مريضاً (37.53%) تتطلب تدبيراً جراحياً. متوسط عمر مرضانا كان 54 سنة. حدة البصر قبل الجراحة LogMAR 1.95. كانت قرحة قرنية نظيفة في 21 حالة والتهاب القرنية المعدي في 46 حالة وانتقاب قرنية في 76 حالة (53.14%). متوسط حجم ثقوب القرنية 3.71 ملم. سيطر على المسببات بشكل رئيسي التهاب القرنية المعدي (39.81%) يليه التهاب القرنية العصبي (22.33%)

استفاد جميع المرضى من العلاج الطبي، واستفاد 26% من مرضانا من زرع متعدد الطبقات للغشاء المحيط بالجنين (membrane amniotique)، و28% من حزمة CXL لالتهاب القرنية المعدي الجرثومي أو الفطري، و42% من الطعم الذاتي بواسطة رقعة Tenon، و2 مرضى من زرع القرنية و4 المرضى الذين يعانون من تغطية الملتحمة.

متوسط وقت الشفاء هو 44.26 يوماً. في 99.01% من الحالات، سمح علاجنا الجراحي بالحفاظ على مقلة العين. كان متوسط حدة البصر بعد الجراحة LogMAR 1.74. وتجدر الإشارة إلى أن إعادة الجراحة كانت ضرورية في 13.72% من الحالات في أغلب الأحيان من أجل تحرير الغرز، وقد تم نزع العين واحد فقط.

انتقاب القرنية وتقرحات ما قبل الانتقاب هي حالات نادرة وخطيرة تشمل التشخيص التشريحي والوظيفي للعين. تم استخدام العديد من التقنيات بما في ذلك وضع العدسة العلاجية، واستخدام الغراء cyanoacrylate، وتحقيق تغطية الملتحمة، أو زرع رقائقي أو زرع القرنية. في وقت لاحق، اقترح المؤلفون زرع متعدد الطبقات للغشاء المحيط بالجنين.

يعتمد التشخيص النهائي بشكل أساسي على المسببات، بالنسبة للمرضى الذين يعانون من ثقب من أصل التهاب القرنية العصبي أو مناعي، احتفظ 42% و50% على التوالي بقرنية وظيفية، و29% و20% حدة بصرية مفيدة. من ناحية أخرى، يكون التشخيص أسوأ بكثير في حالات الانتقاب التي تعقب متلازمة الجفاف أو القرحة المعدي (16% و28% القرنية واضحة).

La Gestion Chirurgicale des ulcères et perforations cornéennes au sein du CHU Hassan II de Fès : Résultats anatomiques et fonctionnels

تتطلب ثقب القرنية إغلاقاً عاجلاً لعيب القرنية والتحكم في الأمراض المسببة. يعتمد اختيار التقنية الجراحية على حجم الثقب وموقعه ومسبباته بالإضافة إلى الموارد المتاحة.

Annexes

ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation

IDENTITE :

Numéro du dossier : Nom : Prénom :
Age :
Sexe :
Origine :
Profession :
Numéro de téléphone :

MOTIF DE CONSULTATION :

- Œil rouge
- Douleur oculaire
- Baisse d'acuité visuelle
- Autres :

ANTÉCÉDENTS :

- **Ophtalmologiques :**
 - Cataracte
 - Traumatisme oculaire
 - Kératite infectieuse
 - Brûlure oculaire
 - Syndrome sec
 - Autres

- **Généraux :**
 - HTA / Diabète
 - Allergie
 - Exophtalmie de Basedow
 - Maladie de système
 - Autres

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE :

	OD	OG
AV		
Tonus oculaire		
Les conjonctives		
Segment Antérieur :		
La cornée : - Ulcère - Abscès - Œdème - Néo-vaisseaux - Sensibilité cornéenne Perforation cornéenne		
Le limbe		
La chambre antérieure		
Le cristallin		
Fond d'œil		

EXAMEN GÉNÉRAL:

EXAMENS PARACLINIQUES:

- Échographie oculaire :
- OCT du segment antérieur :

- Autres :

INTERVENTION CHIRURGICALE :

- **Anesthésie :**

- Générale
- locale

- **Type d'intervention :**

- Greffe de MA multicouche
- Autogreffe pat patch de Tenon
- Recouvrement conjonctival
- Kératoplastie transfixiante
- PACK-CXL

- **Traitement post-opératoire :**

- ATB orale
- ATB locale
- Cicatrisants
- Larmes artificielles
- corticothérapie

- **Évolution :**

- Cicatrisation cornéenne :
- Si oui délai :
- Acuité visuelle post opératoire : J1, J7, J15, J30, J60
- Complications :
 - ⇒ Aucune ,
 - ⇒ Lâchage de points de suture ,
 - ⇒ Chute de tenon/MA
 - ⇒ Surinfection
 - ⇒ Néo-vascularisation

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] Boruchoff SA, Donshik PC. Medical and surgical management of corneal thinnings and perforations. *Int Ophthalmol Clin* 1975;15:111—23.
- [2] Portnoy SL, Insler MS, Kaufman HE. Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol* 1989;34:47—58.
- [3] Jhanji V, Young AL, Mehta JS, et al. Management of corneal perforation. *Surv Ophthalmol* 2011;56:522—38.
- [4] Vasseinex C, Toubeau D, Brasseur G, Muraine M. Prise en charge des perforations cornéennes non traumatiques : étude rétrospective sur 8 ans. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:751—62.
- [5] C. Allouch-Nahmias et al., « Anatomie de la cornée », EMC - Ophtalmol., vol.8, no 3, p. 1-16, janv. 2011.
- [6] J. Olver, « Anatomie et physiologie du système lacrymal », EMC - Ophtalmol., vol. 3, no 1, p. 1-18, janv. 2006.
- [7] G. Renard, M. Montanez-Mendoza, M. Savoldelli, et Y. Pouliquen, « [Scanning microscopy study of the corneal epithelium. Relation of various aspects to the lacrimal film] », *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 6, no 8-9, p. 697-705, 1983.
- [8] L. J. Müller, E. Pels, et G. F. Vrensen, « The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 85, no 4, p. 437-443, avr. 2001.
- [9] T. Nishida, K. Yasumoto, T. Otori, et J. Desaki, « The network structure of corneal fibroblasts in the rat as revealed by scanning electron microscopy. », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 29, no 12, p. 1887-1890, déc. 1988.
- [10] R. A. Thoft et J. Friend, « The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 24, no 10, p. 1442-1443, oct.1983.

- [11] A. A. Khodadoust, A. M. Silverstein, K. R. Kenyon, et J. E. Dowling, « Adhesion of Regenerating Corneal Epithelium: The Role of Basement Membrane », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 65, no 3, p. 339-348, mars 1968.
- [12] Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, et al. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocelles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 2002;109:694—703.
- [13] Portnoy SL, Insler MS, Kaufman HE. Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol* 1989;34:47—58.
- [14] Paton D, Milauskas AT. Indications, surgical technique and results of thin conjunctival flaps on the cornea: a review of 122 consecutive cases. *Int Ophthalmol Clin* 1970;10:329—45.
- [15] Bouazza M, et al. Perforations cornéennes non traumatiques: modalités thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2014.11.012>
- [16] Saini JS, Sharma A, Grewal SP. Chronic corneal perforations. *Ophthalmic surg*, 1992;23:399-402.
- [17] Lekskul M, Fracht HU, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Non traumatic corneal perforation. *Cornea*, 2000;19:313-9.
- [18] Leibowitz HM, Berrospi AR. Initial treatment of descemetocelle with hydrophilic contact lenses. *Ann Ophthalmol*, 1975;7:1161-6.
- [19] Moschos M, Droutsas D, Boussalis P, Tsioulis G. Clinical experience with cyanoacrylate tissue adhesive. *Doc Ophthalmol*, 1997;93:237-45.
- [20] Lagoutte F, Gauthier L, Comte P. A fibrin sealant for perforated and preperforated corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*, 1989;73:757- 61.
- [21] Gauthier L, Lagoutte F. Utilisation d'une colle de fibrine (Tissucol) pour traiter les ulcères de cornée perforés et préperforés. *J Fr Oph- talmol*, 1989;12:469-76.
- [22] Geria RC, Zarate J, Geria MA. Penetrating keratoplasty in eyes treated with conjunctival flaps. *Cornea*, 2001;20:345-9.

[23] Lifshitz T, Oshry T. Tectonic epikeratoplasty: a surgical procedure for corneal melting. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001;32:305-7.

[24] Nobe JR, Moura BT, Robin JB, Smith RE. Results of penetrating keratoplasty for the treatment of corneal perforations. *Arch Ophthalmol*, 1990;108:939-41.

[25] Lee SH, Tseng S. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*, 1997;123: 303-12.

[26] Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *Am J Ophthalmol*, 2001;131:324-31.

[27] Thomas Fuchsluger, Emre Tuerkeli, Henrike Westekemper, Joachim Esser, Klaus-Peter Steuhl, Daniel Meller. Rate of epithelialisation and re-operations in corneal ulcers treated with amniotic membrane transplantation combined with botulinum toxin-induced ptosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2007) 245:955–964

[28] Budenz DL, Barton K, Tseng SCG (2000) Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol* 84:826–833

[29] Mohammad S. Z. Ahmad, Mohamad Baba, Luca Pagano, Vito Romano, Stephen B. Kaye. Use of dried amniotic membrane with glue to manage a corneal perforation. *The royal college of ophthalmologists*. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01558-2>

[30] Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Scleral patch graft augmented cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of moderate-sized noninfectious corneal perforations (3.5- 4.5 mm). *Cornea* 2013;32:1326—30.

[31] Deepali Singhal MD, Ritu Nagpal MD, Prafulla K.Maharana MD, Rajesh Sinha MD, Tushar Agarwal MD, Namrata Sharma MD, Jeewan S.Titiyal MD. Surgical alternatives to keratoplasty in microbial keratitis. *Survey of ophthalmology*, Volume 66, Issue 2, March–April 2021, Pages 290-307

- [32] Sanita Korah, Satheesh S T Selvin, Zia S Pradhan, Pushpa Jacob, Thomas Kuriakose. Tenons Patch Graft in the Management of Large Corneal Perforations. *Cornea*. 2016 May;35(5):696-9.
- [33] Sharma N, Singhal D, Maharana PK, Vajpayee RB. Tuck-in tenon patch graft in corneal perforation. *Cornea* 2019;38:951-4.
- [34] Van Herendael BJ, Oberti C, Brosens I. Microanatomy of the human amniotic membranes. A light microscopic, transmission, and scanning electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1978;131: 872-80.
- [35] Akle CA, Adinolfi M, Welsh KI, Leibowitz S, McColl I. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet*, 1981;2:1003-5.
- [36] Kruse FE, Rohrschneider K, Volcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology*, 1999;106:1504-10.
- [37] Rodriguez-Ares MT, Tourino R, Lopez-Valladares MJ, Gude F. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. *Cornea*, 2004;23:577-83.
- [38] Su CY, Lin CP. Combined use of an amniotic membrane and tissue adhesive in treating corneal perforation: a case report. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000;31:151-4
- [39] Hick S, Demers PE, Brunette I, La C, Mabon M, Duchesne B. Amniotic membrane transplantation and fibrin glue in the management of corneal ulcers and perforations. *Cornea*, 2005;24:369-77.
- [40] Kazuomi H et al. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *American Journal of Ophthalmology*. 131(3):324–331.
- [41] Kitagawa K, Yanagisawa S, Watanabe K, Yunoki T, Hayashi A, Okabe M, Nikaido T. A Hyperdry Amniotic Membrane Patch Using a Tissue Adhesive for Corneal Perforations and Bleb Leaks. *American Journal of Ophthalmology*. 148(3):383–389.

- [42] Gheorghe A, Pop M, Burcea M, Serban M, Zemba M. New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease. *J Med Life*. Apr- Jun 2016; 9(2):177-9.
- [43] Shimazaki J, Aiba M, Goto E, Kato N, Shimmura S, Tsubota K. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 109(7):1285–1290.
- [44] Bertino J. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. *Clin Ophthalmol* 2009;3:507—21.
- [45] Mamalis N. The increasing problem of antibiotic resistance. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1831—2.
- [46] Asbell PA, Sanfilippo CM, Pillar CM, DeCory HH, Sahm DF, Morris TW. Antibiotic resistance among ocular pathogens in the United States: five-year results from the Antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms (ARMOR) surveillance study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1445—54.
- [47] Hafezi F, Randleman JB. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. *J Refract Surg* 2014;30:438—9.
- [48] Berman. Collagenase inhibitors: rationale for their use in treating corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin* 1975;15:49—66.
- [49] Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29:35—40.
- [50] Bertollo CM, Oliveira AC, Rocha LT, Costa KA, Nascimento Jr EB, Coelho MM. Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of riboflavin in different experimental models. *Eur J Pharmacol* 2006;547:184—91.
- [51] Toyosawa T, Suzuki M, Kodama K, Araki S. Effects of intravenous infusion of highly purified vitamin B2 on lipopolysaccharide-induced shock and bacterial infection in mice. *Eur J Pharmacol* 2004;492:273—80.

- [52] Tschopp M, Stary J, Frueh BE, Thormann W, De Smet J, Van Bocxlaer J, et al. Impact of corneal crosslinking on drug penetration in an ex vivo porcine eye model. *Cornea* 2012;31:222—6.
- [53] Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, Sandali O, Temstet C, Loriaut P, et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7601—9.
- [54] Kuratomi K, Kobayashi Y. Studies on the interactions between DNA and flavins. *Biochim Biophys Acta* 1977;476:207—17.
- [55] Martin CB, Wilfong E, Ruane P, Goodrich R, Platz M. An action spectrum of the riboflavin-photosensitized inactivation of Lambda phage. *Photochem Photobiol* 2005;81:474—80.
- [56] Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea* 2008;27:590—4.
- [57] Spoerl E, Schreiber J, Hellmund K, Seiler T, Knuschke P. Studies on the stabilization of corneas in rabbits. *Ophthalmologe* 2000;97:203—6.
- [58] Bilgihan K, Kalkanci A, Ozdemir HB, Yazar R, Karakurt F, Yuksel E, et al. Evaluation of antifungal efficacy of 0.1 % and 0.25 % riboflavin with UVA: a comparative in vitro study. *Curr Eye Res* 2016;41:1050—6.
- [59] Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, Crafoord S. UVA-riboflavin photo-chemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:95—102.
- [60] Hanet MS, Jamart J, Pinheiro Chaves A. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Can Ophthalmol* 2012;47:493—9.
- [61] McDonald EM, Ram FS, Patel DV, McGhee CN. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomized controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1470—7.

[62] Bamdad S, Malekhosseini H, Khosravi A. Ultraviolet A/riboflavin collagen cross-linking for treatment of moderate bacterial corneal ulcers. *Cornea* 2015;34:402—6.

[63] Said DG, Elalfy MS, Gatzoufas Z, El-Zakzouk ES, Hassan MA, Saif MY, et al. Collagen cross-linking with photo-activated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology* 2014;121: 1377—82.

[64] Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V. Photoactivated chromophore for moderate to severe infectious keratitis as an adjunct therapy: A randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2016;165:94—9.

[65] Hurley JC. Antibiotic-induced release of endotoxin. A therapeutic paradox. *Drug Saf* 1995;12:183—95.

[66] Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santhiago MR, Wilson SE. Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea* 2012;31:702—5.

[67] Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Shivanna Y1, Kugar T. Collagen crosslinking in the management of advanced non resolving microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1033—5.

[68] Abbouda A, Estrada AV, Rodriguez AE, Alio JL. Anterior segment optical coherence tomography in evaluation of severe fungal keratitis infections treated by corneal crosslinking. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:320—4.

[69] Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2016;35:62—71.

[70] Letsch J, Abou-Bacar A, Candolfi E, Bourcier T, Sauer A. Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet-A (365 nm) for *Acanthamoeba*. *J Fr Ophtalmol* 2015;38:213—9.

[71] Ludema C, Cole S, Poole C, Smith J, Schoenbach V, Wilhelmus K. Association between unprotected ultraviolet radiation exposure and recurrence of ocular herpes simplex virus. *Am J Epidemiol* 2014;179:208—15.

[72] Price MO, Tenkman LR, Schrier A, Fairchild KM, Trokel SL, Price Jr FW. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg* 2012;28:706—13.

[73] Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultra- violet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33: 1982—4.

[74] Richoz O, Moore J, Hafezi R, Moore T. Re: Uddaraju et al. corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: a randomized trial. *Am J Ophthalmol* 2015;160:616—7.

[75] Gundersen T, Pearlson HR. Conjunctival flaps for corneal disease: their usefulness and complications. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1969;67:78-95.

[76] Insler MS, Pechous B. Conjunctival flaps revisited. *Ophthalmic Surg*, 1987;18:455-8.

[77] Boidin H, Gueudry J, Portmann A, Muraine M. Le recouvre- ment conjonctival: une technique toujours d'actualité. *J Fr Ophtalmol* 2012;35:170—5.

[78] Lim LS, How AC, Ang LP, et al. Gundersen Flaps in the management of ocular surface disease in an Asian population. *Cornea* 2009;28:747—51.

[79] Mannis MJ. Conjunctival flaps. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28:165—8.

[80] Alino AM, Perry HD, Kanellopoulos AJ, et al. Conjunctival flaps. *Ophthalmology* 1998;105:1120—3.

[81] Cheng KC, Chang CH. Modified Gunderson conjunctival flap combined with an oral mucosal graft to treat an intractable corneal lysis after chemical burn: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:247—51.

[82] Berman MB. The role of alpha-macroglobulins in corneal ulceration. *Prog Clin Biol Res* 1976;5:225—59.

[83] Vishal J et al. Management of Corneal Perforation. *Survey of Ophthalmology*. 2011; 56:522 – 538.

- [84] Bessant DA, Dart JK. Lamellar keratoplasty in the management of inflammatory corneal ulceration and perforation. *Eye (Lond)*. 1994; 8:22-8.
- [85] Bhatt PR, Lim LT, Ramaesh K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for corneal perforations. *Eye (Lond)*. 2007; 21:1168-73.
- [86] Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS et al. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology*. 2009; 116:615-23.
- [87] Stamate AC, Tătaru CP, Zemba M. Emergency penetrating keratoplasty in corneal perforations. *Rom J Ophthalmol*. 2018; 62(4):253–259.
- [88] Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Tectonic sclero_ keratoplasty and tectonic penetrating keratoplasty as treatment for perforated or pre-descemetal corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 2001;132:14—8.
- [89] Vanathi M, Sharma N, Titiyal JS, Tendon R, Vajpayee RB. Tectonic grafts for corneal thinning and perforations. *Cornea* 2002;21:792—7.
- [90] Leahy AB, Gottsch JD, Stark WJ. Clinical experiences with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. *Ophthalmology* 1993;100:173—80.
- [91] Sharma A, Kaur R, Kumar S, et al. Fibrin glue versus N- Butyl-2-Cyanoacrylate in corneal perforations. *Ophthalmology* 2003;110:291—8.
- [92] Witcher JP, Srinivasan M. Corneal ulceration in the developing world: a silent epidemic. *Br J Ophthalmol* 1997;81: 622—3.
- [93] Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Repositioning of pedicle conjunctival flap performed for refractory corneal ulcer. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Jan-Mar; 21(1):89-91. doi: 10.4103/0974-9233.124118.
- [94] Sandinha T, Zaher SS, Roberts F, Devlin HC, Dhillon B, Ramaesh K. Superior forniceal conjunctival advancement pedicles (SFCAP) in the management of acute and impending corneal perforations. *Eye (Lond)*. 2006; 20:84-9.

- [95] Moorthy S, Jhanji V, Constantinou M et al. Clinical experience with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in corneal perforations secondary to herpetic keratitis. *Cornea*. 2010; 29:971-5.
- [96] Jovanovic V, Jankov M, Nikolic L. Treatment of perforated cornea with an autologous lamellar scleral graft: histologic findings. *Arq Bras Oftalmol*. 2018; 81(1):59-62. doi: 10.5935/0004-2749.20180013.
- [97] Rüfer F, Eisenack J, Klettner A, Zeuner R, Hillenkamp J, Westphal G, Roeder J, Nölle B. Multilayered Gore-Tex Patch for Temporary Coverage of Deep Noninfectious Corneal Defects: Surgical Procedure and Clinical Experience. *American Journal of Ophthalmology*. 2011; 151(4): 703–713.
- [98] Turner ST, Johnson Z, Corbett M, et al. Scleral autoplasty for the repair of corneal perforations: a case series. *Br J Ophthalmol* 2010;94:669—70.
- [99] Hurtado-Sarrió M, Duch-Samper A, Cisneros-Lanuza A, et al. Tachosil: a new alternative for the treatment of non- traumatic corneal perforations. *Br J Ophthalmol* 2009;93: 1410—20.
- [100] Soong HK, Farjo AA, Katz D, Meyer RF, Sugar A. Lamellar corneal patch grafts in the management of corneal melting. *Cornea*, 2000;19:126-34.
- [101] Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for cornea perforation. *Am J Ophthalmol*, 2003; 135: 896-7.
- [102] Wiley LA, Joseph MA, Springs CL. Tectonic lamellar keratoplasty utilizing a microkeratome and an artificial anterior chamber system. *Cornea*, 2002;21:661-3.
- [103] Pouliquen Y, Petroutsos G, Goichot L. Penetrating keratoplasty in corneal perforations. *J Fr Ophtalmol*, 1983;6:145-8.
- [104] Larsson S: Treatment of perforated corneal ulcer by autoplasic scleral transplantation. *Br J Ophthalmol* 32:54-57, 1948
- [105] SCOTT L. PORTNOY, M.D., MICHAEL S. INSLER, M.D., J.D., AND HERBERT E. KAUFMAN, M.D. Surgical Management of Cornea Ulceration and Perforation . *SURVEY OF OPHTHALMOLOGY VOLUME 34, NUMBER 1, JULY-AUGUST 1989*.

- [106] Bernauer W, Ficker LA, Watson PG, Dart JKG. The management of corneal perforations associated with rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*, 1995;102:1325-37.
- [107] Nurozler AB, Salvarli S, Budak K, Onat M, Duman S. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*, 2004;48:368-71.
- [108] Claerhout I, Beele H, Van den Abeele K, Kestelyn P. Therapeutic penetrating keratoplasty: clinical outcome and evolution of endothelial cell density. *Cornea*, 2002;21:637-42.
- [109] Kirkness C, Ficker L, Steele A. The role of penetrating keratoplasty in the management of microbial keratitis. *Eye*, 1991;5: 425-31.
- [110] Killingsworth D, Stern G, Driebe W, Knapp A, Dragon D. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 1993; 100:534-41.
- [111] Palay D, Stulting R, Waring G. Penetrating keratoplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*, 1992;99:622-7.
- [112] Xie L, Zhai H, Dong X, Shi W. Primary diseases of corneal perforation in Shandong province, China: a 10-years retrospective study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:662—6.
- [113] Grau AE, Durán JA. Treatment of a large corneal perforation with a multilayer of amniotic membrane and TachoSil. *Cornea* 2012;31:98—100.
- [114] Turner SJ, Johnson Z, Corbett M, Prydal J. Scleral autoplasty for the repair of corneal perforations: a case series. *Br J Ophthalmol* 2010;94:669—70.
- [115] Lacorzana J. Amniotic membrane, clinical applications and tissue engineering. Review of its ophthalmic use. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2020;95:15—23.
- [116] Yana Manolova, Zarka Stoycheva, Yordan Yodanov, Christina Grupcheva. Amniotic membrane transplantation-analysis of structural characteristics amniotic membrane transplant and corneal ulcers. *Scripta Scientifica Medica*, vol 49, No. 1, 2017, pp. 12-20.

[117] Bhandari V, Ganesh S, Brar S, Pandey R. Application of the SMILE-derived glued lenticule patch graft in micro perforations and partial-thickness corneal defects. *Cornea* 2016;35:408-12.

[118] Jiang Y, Li Y, Liu X-W, Xu J. A novel tectonic keratoplasty with femtosecond laser intrastromal lenticule for corneal ulcer and perforation. *Chin Med J* 2016;129:1817-21.

[119] Mohamed M. Mahdy Tawfeek, Hanan Mohamed Abdel Hamid Ahmed, Ashraf Bor'i & Ahmed M. Nashaat Ali Rady. SMILE lenticule versus amniotic membrane graft (AMG) augmented with platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of perforated corneal ulcer. *International Ophthalmology* (2023) <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02631-3>