

PAROLES D'EXPERTS

Chirurgie réfractive

Laser de surface et myopie moyenne à forte : quand faut-il utiliser la mitomycine ?



D. PIETRINI
Clinique de la Vision,
PARIS.

La mitomycine C (amécycine) a joué un rôle déterminant dans le retour aux traitements de surface ces dernières années. Les premières publications concernant l'utilisation de cet agent alkylant en chirurgie réfractive datent des années 1990.

Pourquoi utiliser la mitomycine (MMC) ?

Durant les années 1990, l'utilisation de la mitomycine est proposée en prophylaxie du haze cornéen. La meilleure connaissance des facteurs de risque d'ectasie et la qualité des investigations préopératoires fait désormais préférer par précaution les techniques d'ablation de surface dans un plus grand nombre de cas.

Le moindre doute sur les qualités biomécaniques cornéennes, les pachymétries limites et les nombreuses alertes topographiques décrites font préférer les ablations de surface aux traitements comportant une découpe cornéenne même réalisée au laser femtoseconde. Dans ma pratique, ces traitements de surface représentent aujourd'hui 15 % des traitements réfractifs cornéens et le traitement réalisé est le plus souvent une photoabla-

tion de type PKR ou photokératectomie réfractive.

Les indications de ces photoablations sont les mêmes que pour un traitement intrastromal de type Lasik (myopies jusqu'à -8.00 dioptries, astigmatisme et hypermétropie jusqu'à 4.00 dioptries). La mitomycine aux doses recommandées permet de supprimer le haze postopératoire supérieur à 1+ ainsi que les régressions pathologiques souvent associées au haze.

Quand utiliser la mitomycine ?

J'utilise la mitomycine systématiquement pour les myopies supérieures à 3.00 dioptries, pour le traitement associé d'un astigmatisme et pour tous les traitements hypermétropiques. Les autres indications sont les retouches après kératotomie radiaire si elles sont réalisées en PKR et les retouches de PKR avec haze ou le traitement du haze par photoablation thérapeutique.

La mitomycine ne doit pas être utilisée de façon itérative compte tenu du risque de toxicité cumulative. Cet agent alkylant est utilisé pour ses propriétés cytotoxiques et antiprolifératives qui réduisent la repopulation et la synthèse de néocollagène à l'origine du haze.

Comment appliquer la mitomycine ?

L'application se fait à l'aide d'un disque mérocel de 8 mm de diamètre (disque de Banaji, BD) à une concentration de

0,2 mg/mL. La durée d'application varie selon l'amétropie traitée entre 30 s et 1 min. L'intérêt d'utiliser une éponge est d'éviter le contact avec l'épithélium résiduel ou la région limbique. Un lavage abondant au BSS complète cette application.

Quels sont les risques de l'application de la mitomycine ?

Toutes les études ont permis d'éliminer la toxicité épithéliale de la MMC. La controverse liée à son utilisation vient du risque de toxicité endothéliale. L'immense majorité des études ne retrouve aucune toxicité endothéliale et seuls deux articles discutent l'effet potentiellement toxique sur l'endothélium. Une microscopie spéculaire et la surveillance spéculaire ultérieure pourraient être réalisées en cas d'utilisation de MMC.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



C. BURILLON
Service
d'Ophthalmologie,
Hôpital Edouard
Herriot, LYON.

La photokératectomie réfractive (PKR) a fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité pour les myopies inférieures à 3 D. Elle continue à remplacer le Lasik dans certaines situations, pour certains patients qui

PAROLES D'EXPERTS

Chirurgie réfractive

présentent des contre-indications à la découpe intrastromale [1]. Cependant, la conformation de la matrice extracellulaire cornéenne est altérée après laser de surface.

De nombreuses études confirment le **rôle protecteur de la membrane basale** qui, lorsqu'elle est détruite par la PKR, autorise le passage de TGF- β épithélial au niveau du stroma antérieur, activant la formation de myofibroblastes [2, 3] responsables d'une diminution de transparence cornéenne associée à un haze sous-épithélial plus ou moins dense [4]. Le retard de cicatrisation épithéliale, la profondeur de l'ablation et l'irrégularité de surface stromale après photablation sont des éléments aggravant la formation du haze [5, 6]. Dans la plupart des études, son incidence est chiffrée entre 2 et 4 % lorsque les yeux n'ont pas été opérés auparavant [7, 8].

En contrepartie, **différents modulateurs de la réponse cicatricielle sont proposés** pour prévenir et/ou traiter cette cicatrice non souhaitée [8, 9]. La mitomycine C (MMC), antibiotique connu depuis 1956, forme une liaison covalente avec l'acide désoxyribonucléique et inhibe sa synthèse, en fonctionnant comme un agent alkylant. A forte concentration, la synthèse protéinique est également arrêtée [10, 11]. Elle inhibe la prolifération de toute cellule en créant une apoptose.

De nombreuses études ont prouvé **l'inhibition de la formation de cicatrice vicieuse ou opaque avec la MMC** : en 1991, Talamo rapporte la réduction du collagène sous-épithélial après PKR chez le lapin [12]. Carones [13] rapporte une meilleure acuité visuelle et une diminution du haze chez 60 patients myopes entre -6 et -10 D, traités par MMC au cours de PKR. Netto traite 224 lapins de -9 D avec MMC ou BSS, évalue le haze puis sacrifie les animaux : la MMC

induit l'apoptose des kératocytes et des myofibroblastes, l'index mitotique Ki67 diminue fortement 6 mois après, et il existe une zone stromale antérieure (20 % du stroma total) qui présente beaucoup moins de kératocytes qu'habituellement [14].

L'utilisation de la MMC devient un **traitement préventif du haze en PKR**, et n'entraîne pas d'effets toxiques sous réserve d'utiliser une concentration et un temps d'application suffisants mais limités. Ainsi, dans le cas de myopie moyenne à forte, l'indication de PKR associée à l'utilisation de MMC doit être généralisée [15]. Il n'y a pas de contre-indication. La concentration de 0,02 % semble apporter de meilleurs résultats que celle de 0,002 % [16]. Le temps d'application ne doit pas dépasser 1 min mais, dans toutes les études, il se situe entre 12 et 20 s et est suivi d'un lavage minutieux au BSS.

Il est recommandé d'appliquer la MMC uniquement sur la zone stromale désépithélialisée et non en périphérie, afin de ne pas diminuer la rapidité de la repousse épithéliale après PKR. Actuellement, **le haze doit absolument être évité** et le patient informé de cette complication lors de PKR dans les myopies > 3 D. L'utilisation de MMC nous autorise à élargir les indications de PKR avec sécurité et efficacité respectées. Elle peut être généralisée sous réserve d'appliquer les consignes d'utilisation.

Bibliographie

1. RAJAN MS, JAYCOCK P, O'BRART D *et al.* A long-term study of photorefractive keratectomy: 12-year followup. *Ophthalmology*, 2004; 111: 1813-1824.
2. NETTO MV, MOHAN RR, SINHA S *et al.* Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res*, 2006; 82: 788-797.
3. STRAMER BM, ZIESKE JD, JUNG JC *et al.* Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44: 4237-4246.

4. MOHAN RR, HUTCHEON AE, CHOI R *et al.* Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res*, 2003; 76: 71-87.
5. MOLLER-PEDERSEN T, CAVANAGH HD, PETROLL WM *et al.* Corneal haze development after PRK is regulated by volume of stromal tissue removal. *Cornea*, 1998; 17: 627-639.
6. VINCIGUERRA P, AZZOLINI M, AIRAGHI P *et al.* Effect of decreasing surface and interface irregularities after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis on optical and functional outcomes. *J Refract Surg*, 1998; 14: S199-S203.
7. SIGANOS DS, KATSANEVAKI VJ, PALLIKARIS IG. Correlation of subepithelial haze and refractive regression 1 month after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg*, 1999; 15: 338-342.
8. SHAH SS, KAPADIA MS, MEISLER DM, WILSON SE. Photorefractive keratectomy using the summit SVS Apex laser with or without astigmatic keratotomy. *Cornea*, 1998; 17: 508-516.
9. GALM U, HAGER MH, VAN LANEN SG *et al.* Antitumor antibiotics: bleomycin, enediyne, and mitomycin. *Chem Rev*, 2005; 105: 739-758.
10. KIM TI, TCHAH H, LEE SA *et al.* Apoptosis in keratocytes caused by mitomycin C. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44: 1912-1917.
11. KANG SG, CHUNG H, YOO YD *et al.* Mechanism of growth inhibitory effect of Mitomycin-C on cultured human retinal pigment epithelial cells: apoptosis and cell cycle arrest. *Curr Eye Res*, 2001; 22: 174-181.
12. TALAMO JH, GOLLAMUDI S, GREEN WR *et al.* Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin C and steroids. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109: 1141-1146.
13. CARONES F, VIGO L, SCANDOLA E, VACCHINI L. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2002; 28: 2088-2095.
14. NETTO MV, MOHAN RR, SINHA S *et al.* Effects of prophylactic and therapeutic Mitomycin C on apoptosis, cellular proliferation, haze, and long density in rabbits. *J Refract Surg*, 2006; 22: 562-574.
15. GAMBATO C, GHIRLANDO A, MORETTO E, BUSATO F, MIDENA E. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology*, 2005; 112: 208-218.
16. THORNTON I, XU M, KRUEGER RR. Comparison of standart (0,02 %) and low dose (0,002 %) MMC in the prevention of corneal haze following surface ablation for myopia. *J Refract Surg*, 2008; 24: S68-76.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



M. ASSOULINE
Clinique de la Vision,
PARIS.

La **mitomycine C** (amétycine) est un agent alkylant radiomimétique dont l'effet cytostatique/cytotoxique sur les cellules est indépendant du cycle cellulaire (agent actif sur les cellules quiescentes et non pas seulement sur les cellules en division rapide).

En ophtalmologie, la mitomycine est bien connue à présent pour :

- son **exceptionnelle biodisponibilité** (une application à la surface de l'œil entraîne, par exemple, un effet au niveau de l'épithélium ciliaire),
- son **extrême efficacité pharmacodynamique** (un très faible dosage entraîne un effet thérapeutique ou toxique significatif ou encore des conséquences tissulaires parfois majeures et/ou évolutives),
- et, surtout, son **inquiétante rémanence toxique sur les processus spontanés de réparation tissulaire** (l'effet sur la conjonctive ou la sclère se majore au fil des années, parfois jusqu'à la perforation spontanée).

Après photoablation de surface, la formation du haze est liée aux irrégularités transitoires de la lame basale épithéliale qui permettent la pénétration

stromale du TGF- β épithélial et l'hyperplasie des myofibroblastes du stroma antérieur. La mitomycine agit en réduisant la prolifération cicatricielle, la repopulation stromale antérieure et la densité finale des cellules myofibroblastiques progénitrices du stroma antérieur. Cette réduction définitive et sans doute progressive pose le problème non résolu d'une éventuelle pathologie iatrogène à long terme [1].

L'efficacité de la mitomycine sous forme d'application topique intra-opératoire (0,002 à 0,02 % pendant 12 à 120 s) **dans la prévention de la formation du haze** (cicatrice fibroblastique sous-épithéliale) a été démontrée cliniquement :

- pour les photoablations réfractives de surface des fortes amétropies lorsque le Lasik paraît contre-indiqué, en raison d'une pachymétrie insuffisante ou d'une topographie cornéenne suspecte [2],
- pour les photoablations réfractives à haut risque de haze (retouche après KR, cicatrice, retraitement de PKR) [3].

Le rapport efficacité/risque de cette approche thérapeutique, auquel se superpose l'évaluation du risque d'ectasie cornéenne dans ce type d'indication (amétropie forte + cornée suspecte), n'a cependant pas été évalué de façon certaine à long terme, notamment par rapport à celui des implants phaqes les plus fiables (Artiflex ou ICL Staar).

Par ailleurs, l'incidence du haze visuellement significatif s'est considérablement réduite après PKR pour les myopies de moins de 5.00 D en raison de l'amélioration des systèmes de délivrance du laser Excimer (abandon des systèmes à faisceau large au profit des systèmes à balayage, augmentation du diamètre des zones de transition).

En pratique, nous réservons l'**emploi de la mitomycine C** aux indications les moins discutables :

- **traitements de deuxième intention** (reprise post-PKR pour régression d'origine cicatricielle),
- **retouches PKR des cornées préalablement opérées de kératotomie radiaire**,
- **traitements plus spécifiques** (par exemple, photoablation thérapeutique au laser Excimer pour une cicatrice antérieure significative ou pour des nodules de kératite adénovirale visuellement invalidants).

Bibliographie

1. SALOMAO MQ, WILSON SE. Corneal molecular and cellular biology update for the refractive surgeon. *J Refract Surg*, 2009; 25: 459-466.
2. TEUS MA, DE BENITO-LLOPIS L, ALIO JL. Mitomycin C in corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol*, 2009; 54: 487-502.
3. SHALABY A, KAYE GB, GIMBEL HV. Mitomycin C in photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*, 2009; 25 (1 Suppl.): S93-7.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.