

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT
D'OPHTALMOLOGIE ET
DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Pathologies des cellules souches limbiques : un programme de régénération oculaire

PAR MAURICIO A. PEREZ, M.D., CLARA C. CHAN, M.D., FRCSC, FACS, ET
ALLAN R. SLOMOVIC, M.D., FRCSC

Les cellules souches limbiques (CSL) sont principalement responsables du renouvellement de l'épithélium cornéen durant un cycle de 7 jours. Ce processus peut être compromis par des facteurs congénitaux, traumatiques ou auto-immuns. Les modalités de prise en charge des pathologies des CSL dépendent de la cause sous-jacente et de l'étendue des lésions et peuvent varier de l'observation et de l'élimination de l'agent responsable dans les cas légers à une intervention chirurgicale complexe. Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous décrivons une approche en 3 étapes visant à rétablir la fonction des CSL dans les cas graves : greffe de CSL, kératoprothèse et remplacement prothétique de l'environnement oculaire.

La surface oculaire est un système auto-protecteur multifactoriel qui inclut les cils, les paupières, le film lacrymal et l'épithélium conjonctival et cornéen. Tous ces éléments contribuent ensemble à fournir un environnement optimal pour maintenir l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la surface oculaire. En 1966, Hanna décrit initialement le ré-épithélialisation centripète limbique de l'épithélium cornéen¹. Vingt ans plus tard, Schermer², Cotsarelis³ et Ebato⁴ reconnaissent l'existence d'un type spécifique de cellules provenant du limbe, qui avaient un cycle cellulaire plus long et un potentiel de régénération élevé.

Les cellules souches limbiques (CSL) sont situées dans la couche basale de l'épithélium cornéen limbique. Les palissades de Vogt constituent le microenvironnement dans lequel elles se nourrissent. Leur division est asymétrique, une cellule souche donnant une cellule-fille identique qui aboutira à une cellule amplificatrice transitoire (CAT), qui constituera la première pierre vers la formation d'une cellule épithéliale cornéenne différenciée. Chaque CAT se différenciera ensuite en une cellule en différenciation terminale, qui terminera le processus de différenciation en devenant une cellule épithéliale cornéenne mature. L'épithélium cornéen a la capacité de se régénérer entièrement tous les 7 jours et le taux de desquamation épithéliale doit être égal au taux de régénération de l'épithélium sur la surface oculaire.

Déficience en CSL (DCSL)

La DCSL est causée par l'incapacité des CSL à repeupler l'épithélium cornéen avec des cellules épithéliales cornéennes saines en raison de leur dysfonctionnement ou d'une diminution suffisante de la quantité de CSL saines. À l'examen à la lampe à fente, des signes typiques de cette affection peuvent être la perte des palissades de Vogt, un schéma typique de coloration cornéenne tardive à la fluorescéine où les cellules épithéliales anormales absorbent l'excès de fluorescéine (Figure 1) ou une néovascularisation cornéenne superficielle, appelée également conjonctivalisation. Le diagnostic est établi sur la base de l'examen clinique, bien qu'une confirmation histologique puisse être obtenue par la présence de cellules calciformes conjonctivales sur l'épithélium cornéen. Ces cellules peuvent être identifiées par biopsie avec l'utilisation du bleu alcian et d'une coloration par l'acide périodique-réactif de Schiff (PAS) ou par la prise d'empreintes cytologiques en utilisant un papier filtre en nitrocellulose appliqué contre la surface cornéenne et les colorants PAS et l'hématoxyline et l'éosine.

Causes de la DCSL

Les causes de la DCSL peuvent être divisées en 3 principales catégories (Tableau 1).

Congénitale

Les 3 formes de DCSL congénitale sont l'aniridie (Figure 2), la kératite à transmission dominante et la dysplasie ectodermique, dont l'aniridie est la plus courante. Son spectre varie de l'hypoplasie



Ophthalmology & Vision Sciences
UNIVERSITY OF TORONTO

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Sherif El-Defrawy, M.D.
Professeur et président
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.
Rédacteur,
Ophthalmologie – Conférences scientifiques
Valerie Wallace, Ph.D.
Directrice de la recherche

The Hospital for Sick Children

Agnes Wong, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital

Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital (Clinique des tumeurs oculaires)

Hatem Krema, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital

David Wong, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre

Peter J. Kertes, M.D.
Ophthalmologiste en chef

University Health Network Toronto Western Hospital Division

Robert G. Devenyi, M.D.
Ophthalmologiste en chef

Kensington Eye Institute

Sherif El-Defrawy, M.D.
Ophthalmologiste en chef

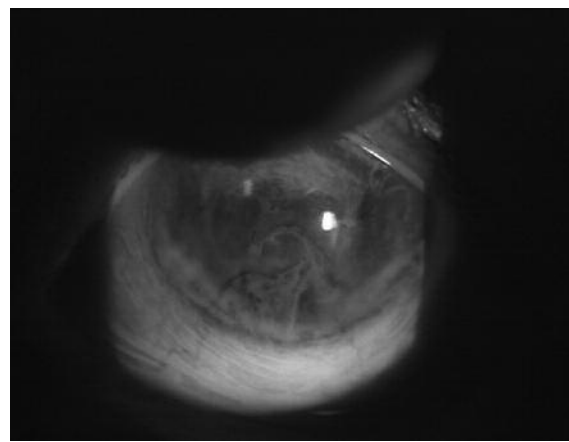
Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Faculté de médecine
Université de Toronto
60 Murray St.
Bureau 1-003
Toronto (Ontario) M5G 1X5

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

Disponible sur Internet à : www.ophtalmologieconferences.ca

Figure 1 : Schéma de coloration tardive typique de la déficience en cellules souches limbiques (DCSL)



stromale se manifestant comme la présence de légers défauts de la transillumination irienne⁵ à l'absence totale d'iris. Selon sa gravité, cette affection peut être associée à une hypoplasie de la fovéa et du nerf optique, à un nystagmus, à un glaucome, à la cataracte, à une faiblesse zonulaire et à une kératopathie aniridique.

Traumatique

Les causes traumatiques de la DCSL incluent les lésions à l'acide ou à l'alcali (Figure 3), les lésions thermiques et les facteurs iatrogènes (p.ex. chirurgies oculaires multiples, port de lentilles de contact)^{6,7}. Les lésions à l'alcali sont causées par saponification des acides gras dans les membranes cellulaires, entraînant la mort cellulaires. Des dommages sévères peuvent être observés lors de lésions survenant à un pH supérieur à 11,5.

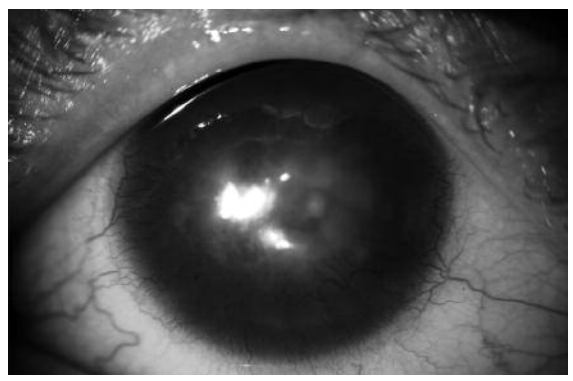
Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes associées à la DCSL incluent le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la pemphigoïde cicatricielle oculaire (Figure 4). La phase aiguë du SSJ survient 1 à 3 semaines après l'exposition l'ayant déclenché et dure environ 2 à 4 semaines. Il consiste en une conjonctivite membraneuse fréquemment aggravée par une infection bactérienne secondaire et la formation d'un symblépharon. Les manifestations cornéennes incluent des

Tableau 1 : Causes de la DCSL

Congénitale	
•	Aniridie
•	Kératite à transmission dominante
•	Dysplasie ectodermique
Traumatique	
•	Lésion à l'acide ou à l'alcali
•	Lésion thermique
•	Lésion iatrogène
Maladies auto-immunes	
•	Syndrome de Stevens-Johnson
•	Pemphigoïde cicatricielle oculaire

Figure 2 : Kératopathie aniridique sévère avec néovascularisation cornéenne et formation de tissu cicatriciel



anomalies au niveau de l'épithélium et la formation d'un pannus. Après la phase aiguë, le SSJ progresse en une affection chronique, avec des degrés variables de changements cicatriciels au niveau de la conjonctive, incluant la réduction du fornix et la formation d'un symblépharon. Les paupières peuvent également être atteintes, et le patient peut ainsi présenter un entropion et un ectropion, un trichiasis, une kératinisation des marges palpébrales et un dysfonctionnement des glandes de Meibomius, causant un environnement hostile aggravant davantage la DCSL dont souffre le patient.

Stadification

La stadification de la DCSL est importante pour déterminer quelle est l'intervention sur les cellules souches la mieux adaptée à un patient et quel est le pronostic du patient après la greffe de CSL (Tableau 2)^{8,9}.

Prise en charge de la DCSL : Programme de régénération oculaire

Les modalités de prise en charge de la DCSL dépendent principalement de l'étendue de l'affection au moment du diagnostic et varie de l'observation et l'élimination de l'agent responsable dans les cas légers, à la stabilisation de la surface oculaire suivie d'interventions chirurgicales

Figure 3 : DCSL sévère avec néovascularisation cornéenne secondaire à une brûlure à l'alcali

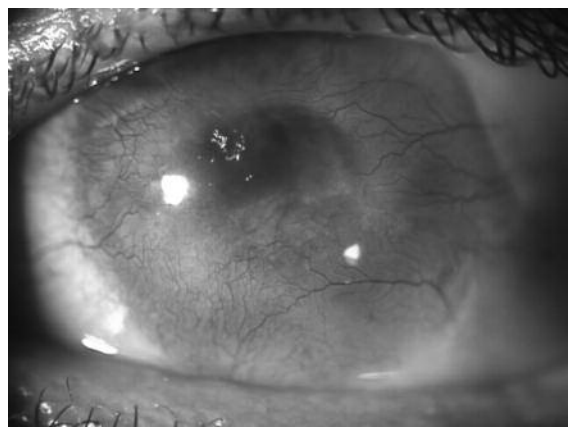


Figure 4 : Formation de tissu cicatriciel sévère et néovascularisation chez un patient atteint de pemphigïde cicatricielle oculaire (PCO)



complexes dans les cas d'affection sévère. Les yeux présentant une inflammation conjonctivale chronique sont les plus difficiles à traiter et augure du plus mauvais pronostic. La complexité de cette pathologie et l'approche multidisciplinaire requise ont été à l'origine de la création d'un programme de régénération oculaire soutenu par les hôpitaux qui fait appel à des ophtalmologistes, des immunologistes, des chirurgiens spécialisés dans la transplantation, du personnel infirmier, des travailleurs sociaux et des pharmaciens. Chaque membre de cette équipe est responsable d'analyser individuellement les patients atteints de DCSL et d'effectuer un suivi, afin de fournir une immunosuppression à long terme personnalisée sur une base individuelle.

Une atteinte légère peut ne nécessiter qu'une observation, une lubrification intensive au moyen de larmes artificielles sans agent de conservation et de gouttes ophtalmiques sériques autologues, des stéroïdes topiques ou des interventions mineures telles qu'une épithéliectomie conjonctivale sectorielle ou une greffe de membrane amniotique. Une atteinte plus sévère nécessite une approche par étape. Lorsqu'on note une amélioration des anomalies de la fermeture palpébrale, de la trichiasie, du glaucome et de l'in-

flammation conjonctivale chronique, on peut alors se concentrer sur le rétablissement du fonctionnement des CSL, c'est-à-dire la réépithélialisation de la cornée et le maintien de sa transparence.

Les principaux fondements du programme de régénération incluent trois éléments : greffe de CSL, kératoprothèse et remplacement prothétique de l'environnement oculaire (PROSE).

Greffe de CSL

Depuis sa première description par Strampelli en 1963¹⁰ et d'autres développements par Barraquer au cours de cette même décennie¹¹, la greffe de CSL est devenue l'un des fondements les plus importants de la prise en charge de la DCSL. Plusieurs techniques de greffe de CSL ont été décrites au fil des ans¹².

Autogreffe limbo-conjonctivale (AULC ; Figure 5)

Ce type de greffe est utilisé dans les cas de DCSL unilatérale, où l'œil sain donneur fournira une certaine quantité de CSL à l'œil receveur atteint, afin de restaurer la fonction de la surface oculaire. On prélève le tissu limbique provenant de l'œil donneur fixé à un support conjonctival et on effectue ensuite une kératectomie superficielle de l'œil atteint, afin d'éliminer tout pannus ou formation de tissu cicatriciel et de régulariser la surface oculaire, et on transplante ensuite le support sur le limbe affecté. Cette technique est particulièrement efficace dans les cas de DCSL partielle. Elle nécessite que l'œil controlatéral soit absolument sain et étant donné que c'est essentiellement une autogreffe, elle offre le grand avantage de ne pas nécessiter un traitement immunosuppresseur postopératoire.

Allogreffe limbo-conjonctivale provenant d'un donneur vivant apparenté (ALLC-DVA)

Cette technique est très similaire à l'AULC, mais elle diffère par le fait que du tissu limbique est prélevé chez un donneur vivant apparenté et greffé sur l'œil atteint. S'il y a plus d'un donneur potentiel, il est recommandé de déterminer qui a la meilleure compatibilité immunologique pour le receveur. Cette technique peut être utilisée dans les cas de déficience bilatérale en cellules souches. Le

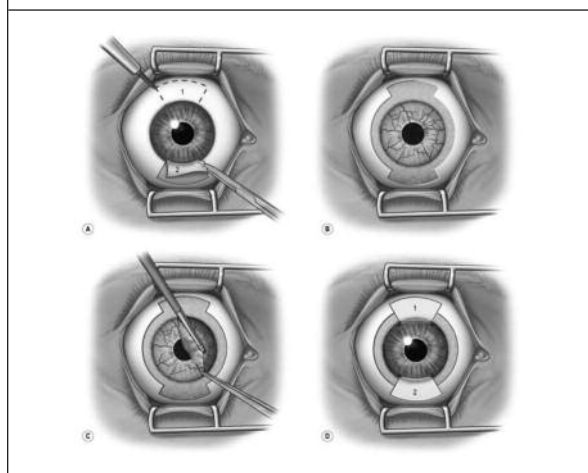
Tableau 2 : Stadification de la déficience en cellules souches limbiques basée sur le pourcentage de cellules souches perdues et la présence ou l'absence d'inflammation conjonctivale⁸

	Conjonctive normale (stade a)	Conjonctive anormale (stade b)
Déficience limbique partielle (stade I)	Iatrogène, NIC, lentilles de contact (stade Ia)	SSJ léger, PCO, lésion chimique légère (stade Ib)
Déficience limbique complète (stade II)	Aniridie, lentilles de contact sévère, iatrogène (stade IIa)	SSJ sévère, PCO, brûlure chimique légère (stade IIb)

NIC = néoplasie intra-épithéliale cornéenne ; SSJ = syndrome de Stevens-Johnson

Reproduit avec la permission de Holland EJ, Schwartz GS. *Cornea*. 2000;19(5):688-698. Copyright © 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

Figure 5 : Diagramme d'une autogreffe limbo-conjonctivale, où l'œil donneur est l'œil controlatéral, et d'une allogreffe limbo-conjonctivale provenant d'un donneur vivant apparenté (ALLC-DVA)



principal désavantage est qu'il est nécessaire d'administrer un traitement immunosuppresseur systémique à long terme au receveur afin d'éviter le rejet du greffon.

Allogreffe kérato-limbique (ALKL ; Figure 6)¹³

L'ALKL est généralement indiquée lorsqu'on ne dispose pas d'un donneur vivant apparenté ou que celui-ci n'est pas compatible. Dans cette technique, du tissu limbique fixé à un support cornéen est prélevé sur des yeux de donneurs décédés pour être ensuite greffé dans l'œil atteint. Elle est également utilisée dans les cas de DCSL sévère, car elle permet de greffer une plus grande quantité de cellules souches. Une œil et demi de donneur décédé est nécessaire pour fournir une quantité suffisante de cellules souches limbiques pour un œil affecté. L'ALKL nécessite également d'administrer un traitement immunosuppresseur à long terme pour prévenir le rejet du greffon.

Technique de Cincinnati (Figure 7)

Cette technique combine une ALLC-DVA et une ALKL, afin de maximiser les avantages des deux interventions. Le tissu limbique avec son support conjonctival est prélevé sur le méridien de 3 heures de l'œil d'un donneur vivant apparenté et est ensuite greffé dans les quadrants supérieur et inférieur de l'œil receveur. On remplace ensuite le reste du limbe affecté par du tissu de donneur décédé. Cette technique nécessite également d'administrer un traitement immunosuppresseur à long terme¹⁴. Une variation de cette technique, appelée la technique de Cincinnati modifiée, utilise du tissu limbique de l'œil controlatéral du patient prélevé sur les méridiens de 12 heures et de 6 heures de l'œil donneur et du tissu d'allogreffe kérato-limbique prélevé sur les méridiens de 3 heures et de 9 heures pour les yeux présentant une déficience sévère unilatérale en cellules souches limbiques et une déficience conjonctivale significative¹⁵.

Figure 6 : Diagramme d'une allogreffe kérato-limbique (ALKL). A : Du tissu limbique provenant des yeux (1,5) d'un donneur décédé est prélevé. B, C : Le pannus est excisé de l'œil receveur. D : Les segments limbiques sont fixés au lit du greffon du receveur

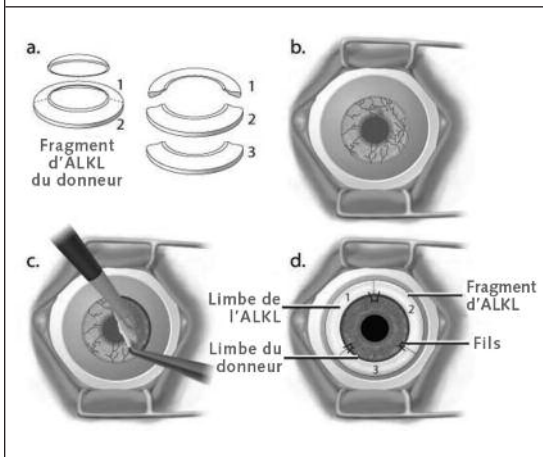
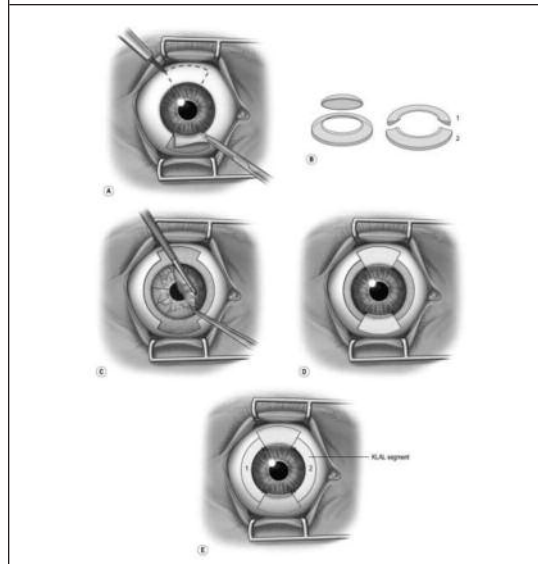


Figure 7 : Diagramme de la technique de Cincinnati où une ALLC et une ALKL sont combinées.



Traitement immunosuppresseur

Comme d'autres types de greffes et du fait que les cellules souches limbiques sont proches de la conjonctive vascularisée, ces dernières présentent un risque élevé de rejet chez un hôte étranger, même dans les meilleures circonstances¹⁶. Le traitement immunosuppresseur systémique est la principale mesure de prévention du rejet du greffon, prolongeant ainsi la survie des tissus et augmentant le taux de succès des greffons. Dans ce contexte, il est nécessaire d'adopter une approche multidisciplinaire pour assurer une prise en charge pré- et postopératoire optimale chez les patients présentant une atteinte des cellules souches limbiques qui nécessitent un traitement immunosuppresseur systémique. Les patients sont généralement plus jeunes et autrement en bonne santé ne présentent pas de contre-indications au traitement immunosuppresseur systémique. Chez eux, les effets indésirables d'un tel traitement sont donc peu nombreux¹⁷.

Notre protocole d'immunosuppression comprend l'initiation d'un traitement systémique incluant trois types différents de médicaments immunosuppresseurs : le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et la prednisone. Le traitement immunosuppresseur topique inclut l'utilisation de cyclosporine 0,05 % et l'acétate de prednisone 1 % ou le difluprednate émulsion ophtalmique. La posologie du tacrolimus est ajustée mensuellement sur la base des taux plasmatiques et est diminuée progressivement après 12 à 18 mois, selon le degré d'inflammation de la surface oculaire. Le mycophénolate mofétil est maintenu en monothérapie pendant au moins 24 à 36 mois, selon le degré d'inflammation et la tolérance systémique du patient. La prednisone orale est généralement utilisée pendant quelques mois pour éviter les effets indésirables connus des stéroïdes systémiques.

Kératoprothèse

Une autre composante importante de notre programme de régénération oculaire est l'utilisation

dans les situations appropriées de cornées artificielles. La kératoprothèse est principalement utilisée dans les cas de DCSL sévère due à de multiples échecs de l'allogreffe cornéenne, à des lésions chimiques ou à une opacité et une ulcération cornéennes liées à une maladie auto-immune. Elle est particulièrement utile chez les patients âgés qui peuvent ne pas tolérer les effets indésirables du traitement immunosuppresseur systémique ou en cas de contre-indication médicale à l'administration à long terme d'un traitement immunosuppresseur systémique.

Notre programme utilise la kératoprothèse Boston (KPro) type 1, qui a été conçue au *Massachusetts Eye and Ear Infirmary* et est commercialisée depuis 1992 (Figure 8). Au fil des ans, elle a fait l'objet de plusieurs améliorations au niveau de sa conception et est actuellement une alternative possible dans le traitement de la DCSL sévère. Elle est constituée d'une optique de polyméthylméthacrylate (PMMA) « en bouton » insérée au centre d'un greffon cornéen et maintenue par deux plaques.

La technique chirurgicale consiste en la création d'un orifice central de 3 mm sur la cornée de 9 mm d'un donneur, laquelle est ensuite placée entre la partie optique et la plaque arrière de 8,5 mm et est maintenue en place avec une bague de verrouillage de titane. Des fils en nylon sont utilisés pour fixer le support de la cornée au tissu cornéen hôte, et une grande lentille pansement est placée sur la surface oculaire. L'utilisation permanente d'une lentille de contact souple est nécessaire pour prévenir la dessiccation épithéliale et pour réduire la probabilité de fonte cornéenne. Une prophylaxie antibiotique à long terme est également requise pour prévenir la kératite infectieuse et l'endophtalmie, étant donné qu'un corps étranger sera présent en permanence dans l'œil et que la surface oculaire et l'environnement intra-oculaire seront reliés par la jonction tige-cornée de la prothèse. La rétention anatomique de ce dispositif est de l'ordre de 95 % après 9 mois et les patients obtiennent une acuité visuelle (AV) de 20/200 dans environ 50 % des cas et de 20/40 dans 23 % des cas après 1 an. Notre expérience avec le KPro Boston porte sur 45 yeux de 44 patients, avec un suivi de 2 à 57 mois. Le taux de rétention lors du dernier

suivi atteignait 96 % avec une meilleure AV médiane obtenue de 20/100 ; 36 % des patients ont obtenu une AV 20/40 à un moment donné pendant la période post-opératoire. Lors du dernier suivi, l'AV médiane était de 20/400 et les complications les plus fréquentes étaient la formation d'une membrane rétroprothétique (23,5 % des cas) et une pression intra-oculaire élevée (10,2 %).

De nombreux ophtalmologistes, incluant notre équipe chirurgicale, considèrent la kératoprothèse comme une solution de « dernier recours » dans la prise en charge de la DCSL chez les patients qui ne sont pas des candidats à la greffe de CSL. Ces patients présentent une déficience visuelle bilatérale sévère et souffrent fréquemment de douleur oculaire. Pour ce groupe de patients, il n'existe pas d'autre alternative chirurgicale possible. Bien que la kératoprothèse produise souvent une amélioration significative de la vision et un soulagement de la douleur oculaire ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, elle est associée à des complications à long terme significatives et menaçant possiblement la vision, telles que la progression d'un glaucome, la fonte cornéenne et l'endophtalmie, qui doivent être prises en considération et examinées avec chaque patient sur une base individuelle¹⁸.

Lentilles de contact PROSE (Figure 9)

Le troisième élément clé de notre programme de régénération oculaire gagne en popularité comme alternative non chirurgicale pour la DCSL sévère. Les lentilles PROSE ont la forme d'un dôme transparent en matière plastique perméable au gaz et personnalisé qui repose sur la sclère et forme une voute sur la cornée lésée, créant une surface optique lisse sur la cornée lésée irrégulière, et sert de réservoir de larmes artificielles. Les données sur le système de lentilles PROSE montrent qu'il permet d'améliorer la vision, de soulager la douleur, d'aider à la cicatrisation de la surface oculaire et d'améliorer la qualité de vie du patient présentant une DCSL¹⁹.

Figure 8 : Kératoprothèse Boston Type 1. Notez l'optique centrale en polyméthylméthacrylate insérée dans la plaque avant.



Figure 9 : Lentille PROSE Boston. Photo gracieusement offerte par Deborah Jacobs, M.D., Boston Foundation for Sight.



Résumé

Il peut être extrêmement difficile de traiter les patients présentant une DCSL. Une approche par étape est fréquemment nécessaire pour optimiser la surface oculaire du patient, afin que la greffe de CSL soit un succès à long terme. L'administration d'un traitement immunosuppresseur systémique est nécessaire lorsqu'on utilise des tissus à des fins d'allogreffe. La kératoprothèse est associée à une récupération visuelle rapide, mais nécessite un suivi à long terme, afin de surveiller les complications associées potentielles. Enfin, les lentilles de contact PROSE sont une excellente alternative non chirurgicale. Ces éléments du programme de régénération oculaire nécessitent une équipe multidisciplinaire pour offrir à ces patients les options thérapeutiques disponibles et améliorer leur vision et leur qualité de vie.

Le Dr Perez est spécialisé en pathologie cornéenne dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et est rattaché au Toronto Western Hospital. Le Dr Chan est professeur et président du Comité d'enseignement de la chirurgie aux résidents, Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto, et est rattaché au Toronto Western Hospital et au St. Michael's Hospital. Le Dr Slomovic est professeur agrégé dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et titulaire de la Chaire Marta et Owen Boris de recherche sur les pathologies de la cornée et les cellules souches et directeur de recherche dans le Service des maladies externes et de la cornée du Toronto Western Hospital et président de la Société canadienne d'ophtalmologie.

Références

- Hanna C. Proliferation and migration of epithelial cells during corneal wound repair in the rabbit and the rat. *Am J Ophthalmol.* 1966;61(1):55-63.
- Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol.* 1986;103(1): 49-62
- Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: Implications on epithelial stem cells. *Cell.* 1989;57(2):201-209.
- Ebato B, Friend J, Thoft RA. Comparison of limbal and peripheral human corneal epithelium in tissue culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(10):1533-1537.
- Skeens HM, Brooks BP, Holland EJ. Congenital aniridia variant: minimally abnormal irides with severe limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1260-1264.
- Holland EJ, Schwartz GS. Iatrogenic limbal stem cell deficiency. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997;95:95-107.
- Chan CC, Holland EJ. Severe limbal stem cell deficiency from contact lens wear: patient clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(3):544-549.
- Holland EJ, Schwartz GS. Changing concepts in the management of severe ocular surface disease over twenty-five years. *Cornea.* 2000;19(5):688-698.
- Schwartz GS, Gomes JAP, Holland EJ. Preoperative staging of disease severity. In: Holland EJ, Mannis MJ, eds. *Ocular Surface Disease: Medical and Surgical Management.* New York (NY): Springer; 2002:164.
- Strampelli B. Osteo-odontocheratoprosesi. *Annali di Oftalmologia e Clinica Oculistica,* 1963;LXXXIX:1039-1044.
- Barraquer J. In: *The Cornea World Congress.* King JH, McTigue JW, editors. Washington (DC): Butterworths; 1965.
- Daya SM, Chan CC, Holland EJ; Members of The Cornea Society Ocular Surface Procedures Nomenclature Committee. Cornea Society nomenclature for ocular surface rehabilitative procedures. *Cornea.* 2011;30(10):1115-1119.
- Chan CC, Holland EJ. Keratolimbal allograft. In: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, eds. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film.* Philadelphia (PA): Elsevier; 2013:341-346.
- Biber JM, Skeens HM, Neff KD, Holland EJ. The Cincinnati Procedure: technique and outcomes of combined living-related conjunctival limbal allografts and keratolimbal allografts in severe ocular surface failure. *Cornea.* 2011;30(7):765-771.
- Chan CC, Biber JM, Holland EJ. The Modified Cincinnati Procedure: combined conjunctival limbal autografts and keratolimbal allografts for severe unilateral ocular surface failure. *Cornea.* 2012;31(11):1264-1272.
- Ang AY, Chan CC, Biber JM, Holland EJ. Ocular surface stem cell transplantation rejection: incidence, characteristics, and outcomes. *Cornea.* 2013;32(3):229-236.
- Holland EJ, Mogilishetty G, Skeens HM, et al. Systemic immunosuppression in ocular surface stem cell transplantation: results of a 10-year experience. *Cornea.* 2012;31(6):655-661.
- Greiner MA, Li JY, Mannis MJ. Longer-term vision outcomes and complications with the Boston type 1 keratoprosthesis at the University of California, Davis. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1543-1550.
- Heur M, Bach D, Theophanous C, Chiu GB. Prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem scleral lens therapy for patients with ocular symptoms of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(1):49-54.

Divulgarion : Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

La publication d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce au soutien éducatif de
Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. et Alcon Canada

© 2015 Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, seul responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto. ^{MD}*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration d'un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Ophthalmologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements d'ordonnance approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.