

D. PIETRINI, T. GUEDJ
Centre Cornée Kératocône, PARIS.
docteurpietrini@gmail.com
tony.guedj@yahoo.fr

Le *crosslinking* du collagène cornéen dans le traitement du kératocône : où en sommes-nous ?

Le *crosslinking* du collagène est la seule thérapeutique connue à l'heure actuelle pour arrêter la progression du kératocône. L'efficacité du traitement, décrit au début sous le nom de "protocole de Dresde", vient d'être reconnue en France par la Haute Autorité de santé (HAS). La technique conventionnelle, décrite initialement, reste le seul protocole ayant fait la preuve scientifique de son efficacité, mais de nombreuses variantes se proposent parfois prématurément de modifier les paramètres du traitement pour simplifier, raccourcir, mais aussi sécuriser davantage les traitements futurs. Nous les passerons en revue.

II LE *CROSSLINKING* A FAIT LA PREUVE DE SON EFFICACITÉ

La technique du *crosslinking* cornéen (CXL) est une kératoplasie physicochimique visant à induire une photopolymérisation des fibres de collagène par action d'un rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde d'environ 370 nm, correspondant à son pic d'absorption sur une cornée préalablement imprégnée d'une molécule photosensibilisante : la riboflavine (vitamine B2). Cette exposition libère des espèces réactives de l'oxygène qui induisent, par un processus oxydatif, des ponts chimiques entre les acides aminés des fibrilles de collagène du stroma cornéen (*fig. 1*). Cette polymérisation augmente ainsi la rigidité biomécanique de la cornée (*fig. 2*).

Les cornées kératocôniques comportent autant de collagène qu'une cornée normale, mais la diminution de la stabilité cornéenne a été rapportée à des modifications de la structure du collagène cornéen prédominant dans le stroma antérieur et central, qui en diminue par deux la résistance biomécanique.

L'idée de proposer un traitement conservateur pour le kératocône est née en Allemagne dans les années 1990. La naissance du *crosslinking* repose sur la constatation du durcissement et

de l'épaississement du collagène avec l'âge, en rapport avec un *crosslinking* naturel.

Cet effet de la photopolymérisation a été démontré expérimentalement *in vitro*. Le choix de Seiler et Spoerl de combiner les UVA et la riboflavine permet un traitement simple, rapide et sûr, limité au stroma central antérieur, respectant la transparence cornéenne, cristallinienne, et évitant l'atteinte rétinienne potentielle des ultraviolets. La riboflavine est un produit non toxique (utilisé dans l'industrie alimentaire), soluble dans l'eau, pénétrant bien le stroma cornéen après retrait de l'épithélium cornéen. La riboflavine sert à la fois d'agent sensibilisant et d'agent protecteur absorbant la quasi-totalité des UV dans le stroma cornéen avant d'atteindre l'endothélium.

Les premiers traitements réalisés [1] remontent à la fin des années 1990, et ont fait l'objet d'une première étude pilote prospective : 22 patients porteurs d'un kératocône évolutif documenté, modéré à grave (kératométrie entre 48 et 72 dioptries [D]), d'âge moyen 31 ans, ont été traités par *crosslinking* sur un œil seulement. Avec un suivi atteignant 4 ans, aucun kératocône n'a progressé. Aucune perte endothéliale ni de transparence cornéenne ou cristallinienne n'a été constatée. Différentes études à long terme (F. Raiskup) confirment l'efficacité avec un suivi allant jusqu'à 10 ans en termes de stabilisation de la maladie ectasique, d'aplatissement cornéen et d'amélioration (modérée) de la meilleure acuité visuelle corrigée.

II INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU *CROSSLINKING*

Le *crosslinking* du collagène cornéen représente, à l'heure actuelle, la seule thérapeutique potentiellement capable d'arrêter l'évolutivité du kératocône. Il est indiqué dans tous les cas où le kératocône a fait la preuve de son évolutivité sous réserve

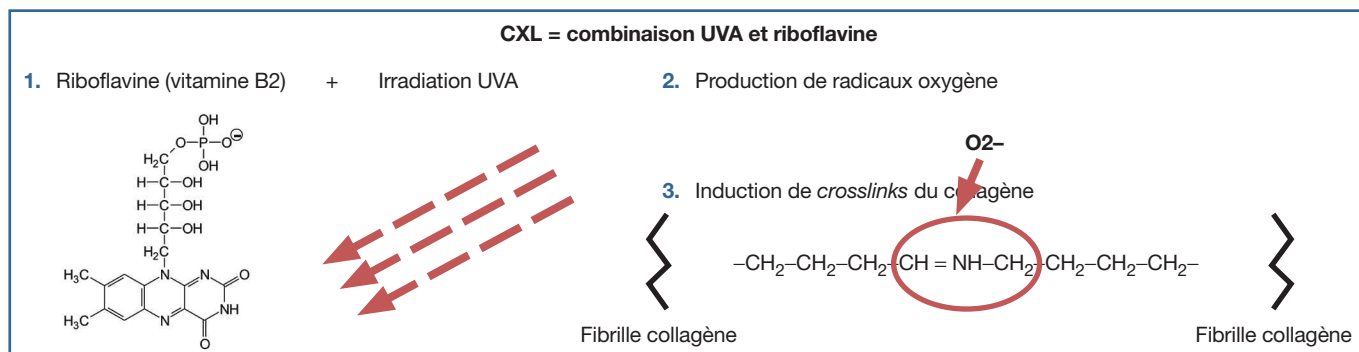


Fig. 1: Schéma du crosslinking UV-induit.

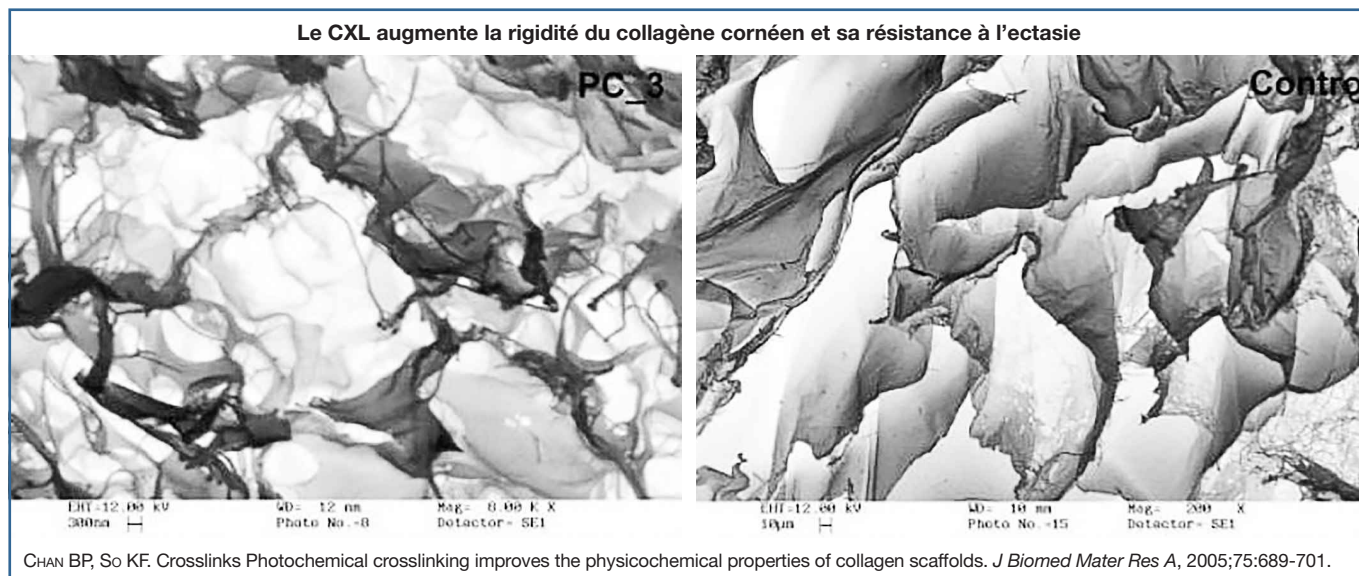


Fig. 2: Photo en microscopie d'une cornée avant et après CXL.

d'une pachymétrie suffisante, supérieure à 400 microns au point le plus mince. Il existe deux exceptions à cette règle pour lesquelles l'indication d'un CXL est posée dès la découverte du kératocône : lorsque le kératocône est découvert avant 20 ans, et en particulier chez l'enfant où il doit être réalisé rapidement, et également en cas d'ectasie cornéenne chez un patient préalablement opéré de LASIK. Il existe en effet, pour ces deux catégories de patients, une forte probabilité de progression rapide de la maladie.

Il n'existe pas de consensus absolu sur les critères d'évolutivité du kératocône. Il en résulte une difficulté à analyser les résultats de la littérature, tant pour définir les critères d'inclusion des patients que pour surveiller la stabilité de la maladie ectasique.

Les critères justifiant un CXL, retenus par le rapport de la Haute Autorité de santé pour définir la progression de la maladie, sont les suivants :

- une augmentation de la kératométrie maximale de 0.5 à 1D ;
- ou une baisse d'acuité visuelle ;
- ou une modification de la correction sphérique $\geq 0.5D$;
- ou une modification du cylindre $\geq 1D$;
- ou la nécessité d'adapter la lentille de contact sur une période de 2 ans.

Les objectifs revendiqués du CXL sur le kératocône sont :

- une stabilisation de la kératométrie,
- une conservation de la transparence cornéenne,
- une conservation de la meilleure acuité visuelle corrigée.

Les contre-indications sont représentées par :

- les cornées minces avec pachymétrie au point le plus fin inférieure à 400 microns, qui comportent un risque endothélial théorique. La littérature ne rapporte, à l'heure actuelle, aucune atteinte endothéliale, cristallinienne ou rétinienne lorsque la limite des 400 microns est respectée. L'analyse quantitative

de l'épithélium cornéen en préopératoire, et en particulier la réalisation d'un OCT cornéen avec *mapping* épithélial, permet de dépister et d'éliminer les patients dont l'amincissement stromal pourrait être masqué par un épaissement épithélial sus-jacent ;

- les antécédents de kératite herpétique, d'infection oculaire active ou de maladie auto-immune concomitante ;
- la sécheresse oculaire grave ;
- la présence d'opacités cornéennes cicatricielles ;
- les femmes enceintes.

II RÉALISATION PRATIQUE D'UN **CROSSLINKING** CORNÉEN SELON LE PROTOCOLE DE DRESDE (fig. 3)

Le principe de réalisation du *crosslinking* conventionnel, initialement décrit par Wollensak *et al.*, repose sur l'imprégnation du stroma cornéen par la riboflavine iso-osmolaire à 0,1 % (vitamine B2) après désépithélialisation. Le CXL est dit *epi-off*. La pénétration de la riboflavine sert à la fois d'agent sensibilisant pour produire la réaction oxydative mais également d'agent de protection des structures oculaires profondes, et en particulier de l'endothélium (la quasi-totalité des UV est absorbée avant d'atteindre l'endothélium). La cornée est ensuite exposée aux UVA pendant 30 minutes à la quantité fixée d'énergie capable de créer des ponts entre les fibrilles de collagène et ainsi rigidifier la cornée.

La technique du *crosslinking* est réalisée sous simple anesthésie topique (oxybuprocaine). L'épithélium est débridé sur une zone d'un diamètre de 9 mm. La solution de riboflavine iso-osmolaire à 0,1 % est ensuite instillée toutes les 2 minutes pendant 20 minutes. La pénétration de la riboflavine dans le stroma cornéen et dans la chambre antérieure (Tyndall jaune en chambre antérieure) est vérifiée à la lampe à fente, et la pachymétrie cornéenne est contrôlée à nouveau avant l'exposition aux UVA (une pachymétrie supérieure ou égale à 400 microns est indispensable

pour éviter une cytotoxicité endothéliale). La cornée est ensuite exposée aux UVA pendant 30 minutes sur une zone optique centrale de 8 à 9 mm pour préserver les cellules limbiques. À la fin de la procédure, une goutte d'antibiotique est instillée et une lentille pansement est posée et laissée en place 48 à 72 heures pour limiter les phénomènes douloureux.

Les suites sont marquées par des douleurs oculaires intenses au cours des heures suivantes puis par une réépithélialisation cornéenne en 2 à 3 jours. La récupération visuelle peut demander 3 à 4 semaines compte tenu d'un œdème cornéen lentement régressif. Un *haze* habituellement modéré peut apparaître dans les semaines suivantes (fig. 4), et régresse au cours des mois suivants.

II RAPPORT D'ÉVALUATION DE LA HAS, ANALYSE EXHAUSTIVE DE LA LITTÉRATURE, EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DU **CROSSLINKING**

L'objectif *princeps* du *crosslinking* est essentiellement la stabilisation de la maladie ectasique et non une disparition du kératocône. Compte tenu du nombre important d'études dans la littérature et de la difficulté de s'assurer de l'absence d'évolution du kératocône dont on connaît la variabilité individuelle, il est difficile d'étudier par les preuves son efficacité absolue. Dans un rapport récent, la Haute Autorité de santé a étudié l'efficacité du *crosslinking* dans la prise en charge du kératocône. Nous vous présentons dans cet article les extraits les plus pertinents des observations sur les résultats des études de la littérature, revues rétrospectivement [2]. Trois éléments ont été particulièrement étudiés : l'évolution de la kératométrie maximale (Kmax), les modifications de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et la sécurité de la procédure.

Les *tableaux I, II et III* présentent :

- les neuf études sélectionnées par la HAS,



Fig. 3: Réalisation pratique du *crosslinking*.

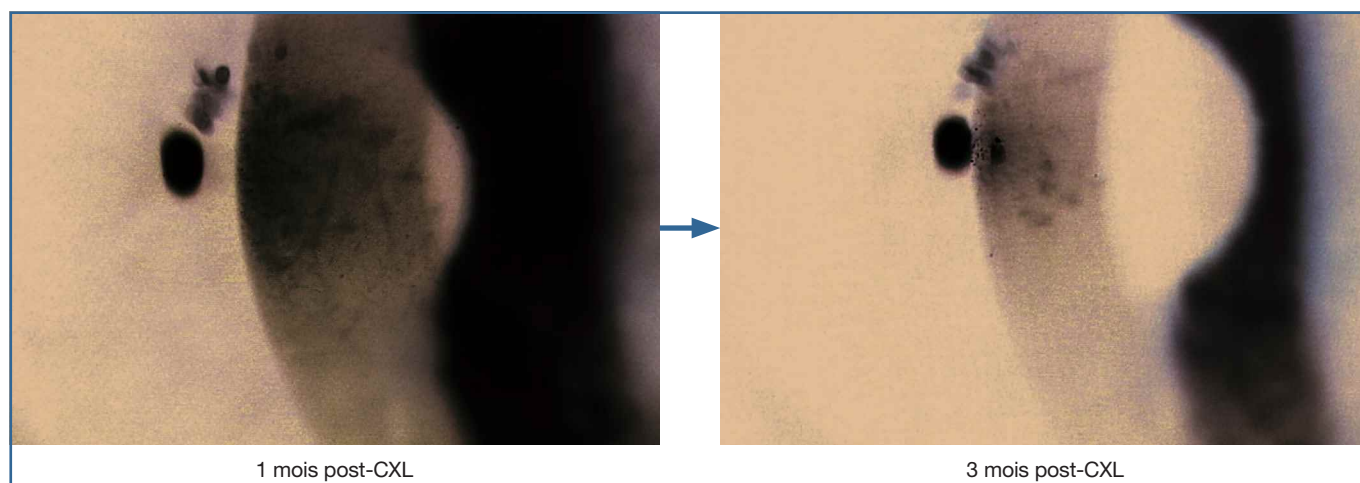


Fig. 4: Haze après CXL.

– les deux méta-analyses sélectionnées,
– et les quatre HTA (*Health technology assessment*) analysées rétrospectivement par la HAS.

1. Résultats sur la kératométrie maximale (source HAS, mai 2015)

L'effet attendu du CXL est une baisse du Kmax. Une diminution de plus de 1D du Kmax correspond à une amélioration

cliniquement pertinente pour le patient. Les valeurs du Kmax préopératoires étaient comprises entre 48.95D et 60.1D pour huit des neuf études.

À 1 an, seule une étude ne renseignait pas la valeur de la variation du Kmax, tandis que tous les résultats des autres études allaient dans le sens d'une diminution significative du Kmax ou d'une stabilisation de sa valeur. En effet, cinq études [28, 29, 31, 35, 36] montraient une diminution significative du Kmax comprise

Étude	Effectif	Pathologie / stade	Définition de la progression de la maladie
Koller <i>et al.</i> , 2009 [33]	117 yeux (99 patients)	Kératectasie progressive (DMP et kératocône)	Au moins 6 mois : ↗ Kmax > 1D
Caporossi <i>et al.</i> , 2012 [29]	77 yeux (152 patients)	Kératocône progressif Classification NR : 1 à 3	Dans les 3 derniers mois : au moins deux critères : ↗ MAVC ou AVNC ≥ 1 ligne, sphère/cylindre > 0.5D, Kmoyen > 0.5D, index asymétrie/symétrie de surface topographique > 0.5D, ↘ pachymétrie ≥ 10 µm.
Viswanathan et Males, 2013 [36]	51 yeux traités (35 patients)	Kératocône progressif Amsler-Krumeich : 1 à 3	↗ Kmax ≥ 1D, détérioration acuité visuelle et besoin adaptation lentilles > 1 × en 2 ans.
Lamy <i>et al.</i> , 2013 [35]	68 yeux (34 patients)	Kératocône progressif bilatéral Amsler-Krumeich : 1 et 2	Dans les 12 mois : Kmax ≥ 1D ou ↘ MAVC Avec ↘ astigmatisme ≥ 1D.
Poli <i>et al.</i> , 2013 [30]	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	Ectasie laïre ou laïre progressive (post-LASIK et "post-radial keratotomy") Krumeich : 1 à 3	Perte d'acuité visuelle > 1/10 ^e , et/ou ↗ sphère et/ou cylindre > 1D ou ↗ Kmax ou Kmin > 1D sur au minimum 6 mois.
Hashemi <i>et al.</i> , 2013 [34]	40 yeux (32 patients)	Kératocône progressif Amsler-Krumeich : 1 à 3	Dans les 12 mois : ↗ ≥ 1D Kmax ou ECM ou ESRM Ou ↘ ≥ 2 lignes de MAVC.
Wisse <i>et al.</i> , 2014 [31]	102 yeux (79 patients)	Kératocône progressif	Kmax ≥ 1D dans les 6 à 12 mois.
Soeters <i>et al.</i> , 2014 [32]	119 yeux (95 patients)	Kératocône progressif Krumeich : 1 à 4	Progression documentée dans les 1 à 3 mois (enfants) ou 6 à 12 mois (adolescents et adultes) .
Wittig-Silva <i>et al.</i> , 2014 [28]	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux témoins)	Kératocône progressif	Détérioration subjective vision et au moins un des critères suivants dans les 12 mois : ↗ Ksim max ou Kmax ≥ 1D. ↗ astigmatisme (réfraction subjective manifeste ≥ 1D ou ≤ 1 mm du degré de la zone optique arrière de lentille de contact.

Tableau 1: Présentation des neuf études portant sur le CXL retenues et analysées par la HAS.

Références	Chunyu <i>et al.</i> , 2014 [37]	Craig <i>et al.</i> , 2014 [38]
Nombre d'études incluses dans la méta-analyse	23	49
Nombre total d'yeux inclus dans la méta-analyse	1 557 yeux (1 171 patients) (min. 9 – max. 272)	NR
Objectifs de la méta-analyse	Déterminer l'efficacité et la sécurité pour traiter le kératocône.	Efficacité et sécurité du CXL- <i>off</i> dans le kératocône et les ectasies de la cornée.
Indications étudiées dans la méta-analyse	Traitement du kératocône progressif.	Traitement du kératocône et des ectasies secondaires de la cornée.
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Kératocône progressif.	Kératocône et ectasies secondaires de la cornée.
Type d'études incluses (ERC...) dans la méta-analyse	4 ECR 11 études prospectives contrôlées 8 études rétrospectives	4 ECR 25 séries de cas prospectives. 4 séries de cas comparatives prospectives. 7 séries de cas rétrospectives. 5 séries de cas.
Analyse critique des études originales par les auteurs	Score de Jadad pour les ECR et score de NOS pour les études prospectives et rétrospectives mais résultats non documentés. Selon les auteurs : faible qualité des études incluses.	Gradation qualité des articles : SIGN. 39 études : très faible preuve ; 6 : faible preuve ; 4 : preuve modérée.
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Principaux : AVNC, AVCD, astigmatisme, équivalent sphérique, Kmax, Kmoyen, pachymétrie au point le plus fin.	Topographie, AVNC, AVCD, astigmatisme et réfraction, pachymétrie au centre de la cornée.
Nombre d'études en commun par critères évalués	Kmax : 2 études en commun sur 17 études pour Craig <i>et al.</i> et 6 études pour Chunyu <i>et al.</i> AVC : 2 études en commun sur 22 études pour Craig <i>et al.</i> et 5 études pour Chunyu <i>et al.</i> AVNC : 1 étude en commun sur 18 études pour Craig <i>et al.</i> et 4 études pour Chunyu <i>et al.</i>	
Complications rapportées	Partiellement rapportées. Complication la plus courante : haze cornéen temporaire ne perturbant pas la vision. RR haze cornéen après la procédure = 0.14 (0.03-0.6) (p = 0,008, 6 essais : n = 359).	40 complications sévères (39 cas) reportées à partir de 49 études d'efficacité + 26 études de sécurité : • majeures : 8 infections (1 cas : ↘ acuité visuelle), 3 fontes cornéennes et perforations, 3 ulcères cornéens ou brûlures, 4 cas de cicatrices du stroma, 4 kératoplastie et 1 chirurgie (intolérance riboflavine), 5 kératites stériles (2 cas : ↘ acuité visuelle persistante), 1 haze cornéen, 11 œdème cornéens (6 non résolus, 1 cas avec très faible acuité visuelle). 7/40 cas, devenir du patient non renseigné • mineur : 20 kératites stériles, 1 érosion de la cornée. Et fréquents : haze cornéens, œdèmes cornéens, douleur et autres effets secondaires mineurs. La plupart des complications mineures résolues en quelques semaines.
Grille AMSTAR	Faible	Faible
Conclusions générales après analyse critique des méta-analyses	Pas de recherche de la littérature avant 2007. Études incluses de mauvaise qualité méthodologique selon les auteurs mais pas de précisions sur les critères non remplis. Le type de patients inclus diffère d'une étude à une autre (population, âge, stade de la maladie, mesures cliniques).	Études incluses de mauvaise qualité. L'hétérogénéité des résultats est évoquée dans la discussion, mais pas d'analyse de sensibilité réalisée. L'hétérogénéité des patients inclus selon les études non renseignée.
	Période de suivi et qualité des études. L'hétérogénéité des résultats est évoquée dans la discussion, mais insuffisamment discutée, pas d'analyse de sensibilité réalisée. Nombre de patients inférieur à 30 dans 9 sur 23 études incluses. Inclusion d'études rétrospectives (8/23) : source de biais importants. Résultats basés sur des données de faible niveau d'évidence.	Inclusion d'études rétrospectives (7/49), source de biais importants. Résultats basés sur des données de faible niveau d'évidence.

Tableau II : Présentation des deux méta-analyses portant sur le CXL retenues et évaluées par la HAS.

entre $-0.43D$ et $-1.3D$, et une étude rapportait une diminution non significative du Kmax. Parmi ces études, notons que l'essai contrôlé randomisé de Wittig *et al.* montrait, sur l'œil témoin non

traité, une augmentation significative du Kmax à 1 an et 3 ans de suivi, avec une différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin.

Six études ont suivi leurs patients au-delà de 1 an, et ont observé une diminution de la kératométrie maximale significative ou non. En effet, une diminution significative du Kmax comprise entre -0.76 D et -1.11 D était reportée dans quatre études avec des temps de suivi allant de $14,38 \pm 9,36$ mois à 3 ans, et deux autres études observaient à 3 et 5 ans une diminution non significative du Kmax.

Les résultats de la méta-analyse de Chunyu *et al.* allaient également dans le sens d'une diminution significative du Kmax à partir de 1 an (-0.15 D [0.02-0.28]) (**tableau II**). À 18 mois de suivi, la variation du Kmax était légèrement supérieure (-0.25 D [0.06-0.45]). La méta-analyse réalisée par Craig *et al.* montrait une diminution du Kmax dès 6 mois de suivi (-0.8 D [-1.06 -0.55]). À 1 an et 2 ans de suivi, la diminution significative du Kmax

était maintenue avec des valeurs de -1.03 D [-1.34 ; -0.71] et de -0.99 D [-1.53 ; -0.46] respectivement.

2. Résultats sur l'acuité visuelle corrigée (source HAS, mai 2015)

L'effet attendu est une stabilité ou éventuellement une amélioration de l'acuité visuelle. La stabilité est définie par une variation de ± 1 ligne de l'acuité visuelle. Toutes les études ayant mesuré l'acuité visuelle corrigée des patients lors du suivi ont montré une amélioration significative de ce critère exprimé en logMAR ou en lignes de Snellen. Les six autres études, pour lesquelles le temps de suivi allait au-delà de 1 an, montraient une amélioration significative de la vision à la dernière date de suivi ($14,38 \pm 9,36$ mois à 5 ans) comprise entre $-0,05$ logMAR et

Auteur, année Référence, pays	OHTAC 2011 [14]	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 [39]	Leggett <i>et al.</i> 2012 [40], Calgary	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health 2013 [41]
Type	Revue basée sur les preuves (plusieurs bases de données), consultation d'experts cliniques et représentants industrie.	Revue systématique de la littérature (4 bases + sites HTA) + lecteurs externes.	Revue systématique de la littérature (9 bases de données). Méta-analyse à partir d'études de cohorte prospectives + experts	Recherche limitée de la littérature (plusieurs bases de données) sur différentes périodes (plusieurs mises à jour).
Objectifs	Déterminer le rôle du CXL dans la prise en charge des maladies d'aminicissement de la cornée. Déterminer l'efficacité et la sécurité + comparaison à sécurité et efficacité des anneaux intracornéens.	Est-ce que le CXL est efficace pour stabiliser la cornée chez les patients avec kératocône et pour prévenir le besoin d'une greffe de cornée ?	Sécurité, efficacité clinique, impact social et valeur économique du CXL pour la prise en charge des maladies d'aminicissement de la cornée.	Efficacité clinique du CXL pour les patients atteints de kératocône et autres maladies d'aminicissement de la cornée + coût-efficacité.
Sélection littérature	1 lecteur pour sélection articles.	2 lecteurs pour sélection et concertation avec agence d'évaluation et groupe de travail.	2 lecteurs.	1 lecteur.
Critères d'inclusion	Études en anglais et sur l'humain, patients avec toute anomalie d'aminicissement de la cornée, CXL seul ou associé avec autre procédure, études originales avec méthodologie de l'étude définie, études incluant des mesures standardisées du succès de la technique, sécurité, efficacité, durabilité, qualité de vie liée à la vue et satisfaction des patients, revues systématiques, méta-analyses, ECR, études observationnelles, analyses rétrospectives, séries de cas ou rapport de cas pour complications et effets secondaires.	Patients caucasiens avec kératocône qui n'ont pas été traités chirurgicalement. CXL. Études avec groupe contrôle. Série de cas si ≥ 100 patients. Pas de revues de la littérature. Suivi ≥ 6 mois. Articles en anglais, allemand, suédois, norvégien, danois.	Kératocône, DMP, kératectasie. ECR ou études de cohortes observationnelles. Étude sur l'humain.	Kératocône. Études sur l'humain et en anglais. HTA / revue systématique / méta-analyses. ECR. Essais contrôlés non randomisés avec analyse coût-efficacité.
Critères d'exclusion	Revue non systématiques, lettres, commentaires et éditoriaux.	NR a priori (mais raisons pour exclusion des études).	CXL combiné avec un autre traitement.	Séries de cas, études contrôlées avant/après.

Tableau III : Les 4 HTA (Health technology assessment) portant sur le CXL retenues et évaluées par la HAS.

-0,23 logMAR. Les résultats des deux méta-analyses analysées montraient une amélioration significative de l'acuité visuelle corrigée aux différents temps de suivi.

Quant à la perte de ligne d'acuité visuelle : seulement trois études ont mentionné le pourcentage de patients ayant perdu des lignes d'acuité visuelle à la fin du suivi. À 1 an de suivi, 2,9 % [0,6 %-8,5 %] des patients de l'étude de Koller *et al.* avaient perdu 2 lignes d'acuité visuelle, et 3 % à 7 % des patients dans l'étude de Soeters *et al.* avaient perdu 2 lignes ou plus d'acuité visuelle selon la tranche d'âge (< 18 ans ; 18-26 ans ; > 26 ans).

3. Résultats concernant la sécurité du CXL

Les principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans les études analysées correspondaient à des cas

d'infections, d'infiltrats, d'œdèmes cornéens, de cicatrices cornéennes et de *hazes* cornéens (*fig. 5*).

• Infections

Des cas d'infections étaient reportés dans trois études avec des fréquences d'apparition faibles, comprises entre 1 % et 3,6 % (1 à 2 cas par étude).

• Infiltrats

Trois études ont mentionné la présence d'infiltrats postopératoires avec des fréquences d'apparition comprises entre 1,8 % et 7,6 %. La plupart des infiltrats se sont résorbés sous traitement.

La présence d'une opacité résiduelle mais sans impact négatif sur l'acuité visuelle était reportée chez un patient dans l'étude

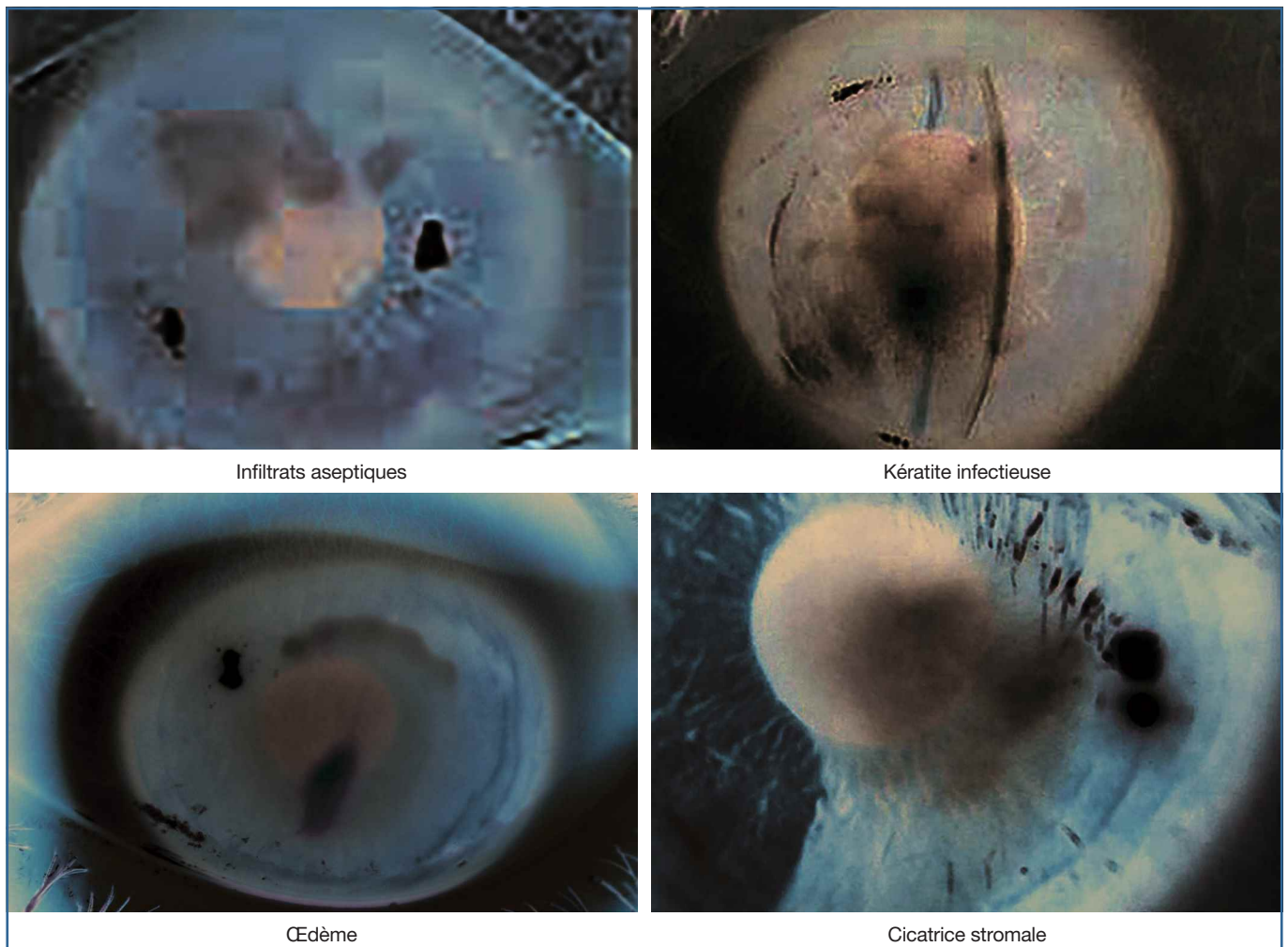


Fig. 5: Complications.

de Soeters *et al.* et dans l'étude de Wittig-Silva *et al.* Dans ce dernier cas, l'infiltrat était associé à un léger œdème lié à une reprise prématurée (à J3) du port de lentilles de contact rigide, et le patient a présenté à 1 an une légère cicatrice cornéenne, avec une MAVC stable de 0,00 logMAR.

• Œdèmes cornéens

Seulement deux études rapportaient des cas d'œdèmes cornéens postopératoires. Un cas d'œdème cornéen associé à un infiltrat dans l'étude de Wittig-Silva *et al.* était reporté dans le paragraphe précédant. L'étude de Caporossi *et al.* rapportait un taux d'œdème cornéen chez 55 % des patients, mais de nature transitoire (traitement de 4 à 6 semaines).

• Cicatrices cornéennes

Les fréquences d'apparition de cicatrices cornéennes étaient faibles parmi les études analysées. En effet, l'apparition de cicatrices cornéennes n'était reportée que dans deux études. Un cas précédemment cité était reporté dans l'étude de Wittig-Silva *et al.*, et l'étude de Koller *et al.* reportait une fréquence de cicatrices du stroma de 2,9 % avec une augmentation significative de l'acuité visuelle non corrigée.

• Hazes cornéens ou opacités cornéennes

La survenue d'un haze cornéen suite à la procédure était la complication la plus fréquemment reportée parmi ces études, mais était dans la majorité des cas transitoire.

4. Résultats d'efficacité et conclusion des résultats (source HAS, mai 2015)

Les résultats d'efficacité de ces études et ces méta-analyses allaient tous dans le sens d'une diminution significative ou non de la kératométrie maximale. Les taux d'échec de cette technique, provenant des résultats de quatre études, étaient compris entre 0 % et 11,5 %. Bien qu'une amélioration de l'acuité visuelle ne soit pas l'effet recherché du traitement, tous les résultats des études ayant mesuré ce critère ont rapporté une amélioration significative pour l'AVC et significative ou non pour l'AVNC.

La nature des principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans sept études correspondaient à des cas d'infections, d'infiltrats, d'œdèmes cornéens, de cicatrices cornéennes et de hazes cornéens. Les taux de complications étaient inférieurs à 10 %, sauf pour les œdèmes et hazes cornéens, très

fréquemment reportés et avec des taux très hétérogènes selon les études.

Rappelons que les études analysées ne concernaient que la méthode de CXL *epi-off*. C'est en considérant l'ensemble de ces résultats que la HAS conclut que "*le CXL constitue une modalité thérapeutique possible chez les patients porteurs d'un kératocône évolutif démontré sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie adéquate > 400 microns.*"

II LA TECHNIQUE DE *CROSSLINKING* PEUT-ELLE ÊTRE MODIFIÉE ?

Depuis son application au kératocône selon le protocole de Dresde, deux voies de recherche visent à raccourcir la durée de la procédure de *crosslinking* qui dure environ une heure dans sa version initiale, ou à réaliser le *crosslinking* sans retirer l'épithélium en réalisant un *crosslinking* dit *epi-on*, laissant l'épithélium intact pour diminuer le risque de complications dont la plupart sont en rapport avec la désépithélialisation, et simplifier les suites opératoires en réduisant les phénomènes douloureux.

II PEUT-ON ACCÉLÉRER LA PROCÉDURE DE *CROSSLINKING* ?

Lors de la réalisation d'un CXL selon le protocole de Dresde, un traitement de 30 minutes à une irradiance de 3 MW/cm² sur une zone désépithélialisée de 9 mm délivre une énergie totale de 3,4 J soit 5,4 J/cm². Cette combinaison de puissance d'irradiation de 3 MW/cm² et temps d'exposition de 30 minutes correspond à une rigidification maximale combinée au meilleur respect endothélial.

L'objectif du CXL accéléré est d'obtenir une rigidité cornéenne accrue en utilisant des irradiances plus élevées et des temps d'exposition plus courts. La loi de réciprocité de Bunsen-Roscoe est à la base des techniques de CXL dites accélérées : "*une réaction photochimique reste constante si l'énergie totale délivrée est constante*". Pour le CXL, cette loi semble vérifiée dans une certaine mesure. En effet, si l'on considère uniquement les chiffres d'énergie totale délivrée, 30 minutes d'exposition à une irradiance de 3 MW/cm² équivaldrait à une exposition de 3 minutes à 30 MW/cm². Si cela est vrai pour la quantité d'énergie délivrée, rien ne prouve que l'efficacité biomécanique soit équivalente.

Il existe, sur la base des données existantes, un consensus pour conserver la dose totale de 5,4 J/cm² initialement établie. Cette

fluence pourrait toutefois être délivrée de façon beaucoup plus rapide, entre 1 et 10 minutes, à condition d'une efficacité clinique identique. C'est ainsi qu'avant même tout résultat clinique, sont apparus des appareillages et des protocoles de traitement permettant de diminuer le temps de traitement en modifiant l'irradiance utilisée. Il est malheureusement très difficile, compte tenu du temps nécessaire, d'obtenir les preuves de l'efficacité d'un protocole.

Sur des cornées porcines, Schumacher *et al.* ont utilisé une irradiance de 10 MW/cm² pour une durée de 9 minutes, et ont retrouvé des résultats identiques à ceux d'une exposition classique. Une plus large étude sur des cornées porcines s'est intéressée aux irradiances comprises entre 3 et 90 MW/cm² avec des temps d'illumination allant de 1 à 30 minutes. Jusqu'à 45 MW/cm², les cornées traitées apparaissent rigidifiées, mais au-delà de 45 MW le CXL n'a plus aucun effet.

La loi de réciprocité Bunsen-Roscoe ne serait donc valide que pour des intensités d'illumination jusqu'à 40 MW/cm² et des temps d'exposition supérieurs à 2 minutes.

Sur l'œil humain, une étude de Beshtawi comparant des yeux traités selon le protocole de Dresde à des yeux traités par CXL accéléré à une fluence de 10 MW/cm² n'a pas trouvé de différence significative d'effets entre les deux groupes. En revanche, des préoccupations concernant la sécurité du traitement sont apparues pour des fluences plus élevées aux environs de 18 MW/cm². L'étude de Cingü *et al.* rapporte des lésions endothéliales transitoires, même si toutes étaient régressives en quelques mois. Enfin, dans une série de 23 patients traités pendant 10 minutes à une fluence de 9 MW/cm², Cinar *et al.* ont retrouvé des résultats efficaces sans toxicité endothéliale.

En conclusion, il n'existe à l'heure actuelle aucun protocole de traitement accéléré réellement validé. Au début de cette année 2016 et en l'absence d'études cliniques validant de façon formelle l'efficacité de ces différents protocoles accélérés, il semble raisonnable de déconseiller l'utilisation de fluences supérieures à 9 MW/cm².

■ PEUT-ON RÉALISER UN CROSSLINKING SANS RETIRER L'ÉPITHÉLIUM ? TECHNIQUE DU CROSSLINKING EPI-ON

La riboflavine est une macromolécule aux faibles capacités de pénétration cornéenne en présence d'un épithélium intact dont les jonctions intercellulaires limitent la pénétration transépithéliale.

L'épithélium agit comme une barrière forte à la pénétration intrastromale, comme l'ont montré Baiocchi *et al.*

Pour cette raison, le protocole initial comportait une large désépithélialisation cornéenne (CXL *epi-off*). Cette abrasion épithéliale contribue aux principaux effets secondaires, aux principales complications et aux douleurs postopératoires. L'objectif du CXL *epi-on* est donc le traitement du kératocône sans douleurs et sans complications liées à la désépithélialisation : infections, infiltrats, œdèmes cornéens, retards de cicatrisation, etc.

L'adjonction de molécules facilitant le passage (*enhancers*), comme l'EDTA ou le chlorure de benzalkonium, permet de rompre les jonctions intercellulaires pour laisser passer la riboflavine dans le stroma.

Les études animales retrouvent une capacité du CXL *epi-on* à augmenter la rigidité cornéenne, mais l'effet obtenu semble très inférieur à celui obtenu avec les techniques *epi-off*. La profondeur du traitement dans le stroma cornéen semble également moindre.

La comparaison chez l'homme de ces deux méthodes semble également retrouver un effet moindre des techniques *epi-on*. *In vivo*, la diminution de la densité kératocytaire postopératoire est moindre, l'œdème stromal est moindre et les lignes de démarcation en OCT sont plus rarement visibles, et lorsqu'elles sont présentes leur profondeur est moindre. Ces constatations cliniques posent la question de savoir si cette technique est malgré tout efficace et capable d'arrêter la progression d'un kératocône.

De nombreuses études prospectives aux résultats variables ont cherché à évaluer l'efficacité des techniques *epi-on*. Filippello retrouve, dans une étude prospective portant sur une série de 20 patients, une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle sans et avec correction, de la kératométrie maximale et des aberrations optiques sans aucun signe d'évolution de l'ectasie cornéenne. Plus récemment, l'étude prospective de Caporossi retrouve, avec 2 ans de recul sur 26 yeux, une amélioration des paramètres d'acuité visuelle au cours des 6 premiers mois, mais une diminution de ces paramètres puis une aggravation des indices d'ectasie cornéenne à 2 ans.

De nombreux adjuvants ont été ajoutés à la riboflavine pour améliorer sa pénétration épithéliale, essentiellement le BAC (chlorure de benzalkonium) et l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) ou une combinaison des deux. Le BAC est capable d'améliorer la pénétration de la riboflavine chez le lapin, mais il existe d'autres adjuvants prometteurs en cours d'évaluation. Enfin, deux études cliniques prospectives ont retrouvé un effet

du CXL *epi-on* moins prononcé qu'avec le CXL *epi-off*, mais favorable sur le plan des paramètres étudiés et l'efficacité à contrôler l'ectasie cornéenne.

Cette technique transépithéliale est certainement une des plus prometteuses dès qu'on saura apporter au stroma cornéen la riboflavine sans retirer l'épithélium. Les protocoles et les adjuvants utilisés sont en évolution constante. Elle permettra ainsi de faire disparaître les douleurs et les complications, et va entraîner une meilleure acceptation du traitement et une plus grande diffusion. La preuve est insuffisante aujourd'hui, mais il est probable que ces techniques auront un intérêt majeur dans la prise en charge du kératocône, en particulier pédiatrique. Cette population de jeunes patients est plus exposée aux effets du débridement épithélial : douleurs, risque infectieux et *haze* secondaire plus marqué. Malheureusement, les rares résultats cliniques publiés à ce jour pour ces patients pédiatriques sont contradictoires.

III CROSSLINKING EPI-ON PAR IONTOPHORÈSE (fig. 6 et 7)

La riboflavine est une molécule soluble dans l'eau, chargée négativement, dont le poids moléculaire est de 376,40 g/mol. C'est une excellente candidate à l'iontophorèse, technique ancienne

utilisée depuis le début du siècle, mais peu développée jusqu'à nos jours.

L'iontophorèse consiste à appliquer un faible courant électrique pour faciliter la pénétration d'une substance ionisée, donc électriquement chargée à travers un tissu. L'iontophorèse transcornéenne de riboflavine consiste à créer un courant électrique entre une électrode négative (cathode) au contact d'un réservoir de riboflavine (placé sur la cornée) et un patch positif (anode) collé sur le front du patient. L'iontophorèse améliore ainsi considérablement la pénétration transépithéliale de la riboflavine. Trois paramètres influencent la pénétration du produit dans le tissu cornéen : avant tout, l'intensité du courant mais aussi la concentration du produit et le temps d'application. Un temps d'application de 5 minutes est suffisant pour imprégner le stroma cornéen, ce qui raccourcit la procédure.

La technique est récente et la littérature encore limitée, mais dans une étude prospective portant sur 22 yeux traités en CXL *epi-on* réalisé par iontophorèse, Bikbova a retrouvé une bonne efficacité clinique en termes de réduction des valeurs kératométriques et d'astigmatisme cornéens, avec également une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée.

Une autre étude récente de Buzzonetti, réalisée chez des patients pédiatriques traités par iontophorèse puis exposés aux UVA

• Ricrolin + (riboflavine à 0,1 %)

Formulation unique et brevetée, spécialement conçue pour réaliser le CXL par procédure iontophorèse.

• Iontofo-CXL

Applicateur développé pour la délivrance de la riboflavine à positionner sur l'œil du patient et à remplir avec du Ricrolin +.

• Électrode de retour

Électrode à appliquer sur le front du patient pour fermer le circuit électrique et permettre la délivrance de la riboflavine.

• I-ON CXL

Générateur de courant continu de faible intensité de 0,5 à 1 mA nécessaire à la pénétration de la riboflavine.

• Machine Vega 10 MW

Machine optimisée pour délivrer une puissance de rayonnement UVA de 10 MW et réduire la phase d'irradiation.



Fig. 6: Crosslinking par procédure iontophorèse.



Fig. 7: Montage pour iontophorèse.

pendant 9 minutes à 10 MW/cm^2 – suivis et analysés pendant 15 mois – a permis de retrouver une ligne de démarcation assez profonde en OCT (180 microns) également en faveur de l'efficacité de ce mode de traitement. Aucun effet secondaire n'était rapporté.

L'étude de Franch *et al.* a comparé la concentration intrastromale de riboflavine après trois différentes procédures de *crosslinking* : avec désépithélialisation, transépithéliale et par iontophorèse. Les cornées de ces patients en attente de greffe ont été analysées par couplage chromatographie liquide et spectrométrie de masse. C'est avec la technique *epi-on* standard que la plus forte concentration de riboflavine intrastromale est obtenue avec la technique standard, puis la concentration décroît avec l'iontophorèse, et est la plus faible avec la technique transépithéliale simple.

La technique d'iontophorèse est certainement la technique transépithéliale qui permet aujourd'hui d'atteindre la meilleure concentration intrastromale de riboflavine. Le temps de pénétration est réduit, l'efficacité semble au rendez-vous avec des suites opératoires simples et indolores. Une étude de non-infériorité à la technique conventionnelle est toutefois souhaitable.

II CONCLUSION

Le *crosslinking* du collagène cornéen représente désormais une alternative thérapeutique incontournable, simple et peu invasive, dans la prise en charge du kératocône et des ectasies cornéennes. Cette thérapeutique est en cours de développement très rapide, et les procédures évoluent vers des traitements plus rapides et



plus sûrs. En France, ces avancées vont permettre à terme, grâce à une prise en charge plus précoce et plus systématisée, une amélioration de la qualité de vue et de vie des patients atteints ainsi qu'une forte diminution des indications de greffe de la cornée dans la prise en charge.

Pour en savoir plus

- WOLLENSAK G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006;17:356-360.
- PRON G, IERACI L, KAULBACK K; Medical Advisory Secretariat, Health Quality Ontario. Collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders: an evidencebased analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2011;11:1-89. Epub 2011 Nov 1.
- DHAWAN S, RAO K, NATRAJAN S. Complications of Corneal Collagen Cross-Linking. *J Ophthalmol*, 2011;2011:869015.
- Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*, 1984;28:293-322.
- KENNEDY RH, BOURNE WM, DYER JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 1986;101:267-273.
- WHEELER J, HAUSER MA, AFSHARI NA *et al.* The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord*, 2012 Jun 3;(Suppl 6). pii: 001.
- SCHUMACHER S, OEFTIGER L, MROCHEN M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:9048-9052.
- WERNLI J, SCHUMACHER S, SPOERL E *et al.* The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:1176-1180.
- BESHTAWI IM, AKHTAR R, HILLARBY MC *et al.* Biomechanical properties of human corneas following low- and high-intensity collagen cross-linking determined with scanning acoustic microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:5273-5280.
- CINGU AK, SOGUTLU-SARI E, CINAR Y *et al.* Transient corneal endothelial changes following accelerated collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014;33:127-131.
- CINAR Y, CINGU AK, TÜRKÜ FM *et al.* Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014;33:168-171.
- BAIOCCHI S, MAZZOTTA C, CERRETANI D *et al.* Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg*, 2009;35:893-899.

- PEREZ-SANTONJA JJ, ARTOLA A, JAVALOY J *et al.* Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 2009;35:1138-1140.
- RAMA P, DI MATTEO F, MATUSKA S *et al.* *Acanthamoeba* keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg*, 2009;35:788-791.
- KYMIONIS GD, PORTALIOU DM, BOUZOUKIS DI *et al.* Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2007;33:1982-1984.
- WOLLENSAK G, IOMDINA E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*, 2009;35:540-546.
- FILIPPELLO M, STAGNI E, O'BRART D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:283-291.
- CAPOROSI A, MAZZOTTA C, PARADISO AL *et al.* Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39:1157-1163.
- KISSNER A, SPOERL E, JUNG R *et al.* Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr Eye Res*, 2010;35:715-721.
- LECCISOTTI A, ISLAM T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*, 2010;26:942-948.
- KOPPEN C, WOUTERS K, MATHYSEN D *et al.* Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:1000-1005.
- SALMAN AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39:1164-1170.
- MAGLI A, FORTE R, TORTORI A *et al.* Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*, 2013;32:597-601.
- BIKBOVA G, BIKBOV M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol*, 2014;92:e30-e34.
- BUZZONETTI L, PETROCELLI G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg*, 2012;28:763-767.
- VINCIGUERRA P, RECHICHI M, ROSETTA P *et al.* High fluence iontophoretic corneal collagen cross-linking: in vivo OCT imaging of riboflavin penetration. *J Refract Surg*, 2013;29:376-377.
- BUZZONETTI L, PETROCELLI G, VALENTE P *et al.* Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea*, 2015;34:512-515.
- FRANCH A, BIRATTARI F1, DAL MAS G *et al.* Evaluation of Intrastromal Riboflavin Concentration in Human Corneas after Three Corneal Cross-Linking Imbibition Procedures: A Pilot Study. *J Ophthalmol*, 2015;2015:794256.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.