

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1525

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anaïs THEVENIN-RICHARD

le 21 Avril 2016

CROSSLINKING DU COLLAGÈNE CORNÉEN PAR IONTOPHORESE
VERSUS PROCÉDURE CONVENTIONNELLE

Directeur de thèse : François MALECAZE

JURY

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE	Président
Monsieur le Professeur François MALECAZE	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE	Assesseur
Madame le Docteur Anne GALINIER	Assesseur
Madame le Docteur Myriam CASSAGNE	Suppléant



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépat-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépat-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STŌWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

A mon maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse, accepte pour cela mes plus sincères remerciements.

Je suis admirative chaque jour de ta technique et ton aisance chirurgicale.

Ton dévouement à l'ophtalmologie est un exemple.

Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide à l'élaboration de ce travail.

Soit assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon maître et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur François MALECAZE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Chef de Service Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger mon travail.

Votre dynamisme et votre savoir de renommée mondiale notamment dans le domaine de la chirurgie réfractive forcent l'admiration.

Veillez croire en mon respect le plus profond, et à ma reconnaissance.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger mon travail.

Votre vaste expertise en ophtalmologie inspire la plus profonde admiration.

Je vous prie de recevoir l'assurance de ma respectueuse considération.

A mon maître,

Madame le Docteur Anne GALINIER
Maître de Conférence des Universités
Praticien Hospitalier en Biochimie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger mon travail.

Votre gentillesse et votre disponibilité vous honorent.

Vous nous avez apporté une aide précieuse dans la compréhension des mystères
biochimiques du crosslinking.

Je vous prie de recevoir l'assurance de ma respectueuse considération.

A mon maître,

Madame le Docteur Myriam CASSAGNE

Chef de clinique en Ophtalmologie

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger mon travail.

Ta persévérance et ta rigueur forcent le respect.

J'admire ta patience et ta gentillesse envers les patients.

Je serais heureuse de continuer à apprendre à tes côtés.

A ma famille,

A **Benoit**, mon mari, tu as fait de ma vie mon conte de fées. Tu remplis ma vie chaque jour d'amour et de bonheur. Je nous souhaite que cette si belle histoire qui nous unit dure éternellement. Je t'aime...

A mon fils, **Augustin**, tu m'as fait découvrir que rien n'est plus fort que l'amour d'une maman pour son enfant. Je m'émerveille de chaque moment à tes côtés et je veillerai à toujours prendre soin de notre vie de famille dans ce quotidien parfois un peu surchargé.

A **ma mère**, tu m'as donné de l'ambition et tu m'as appris que le travail paye toujours. Tu es une maman aimante. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A **mon père**, tu m'as appris que rien n'est impossible et qu'il faut se battre pour réaliser ses rêves. Tu es un papa attentionné. Merci pour ton soutien sans relâche.

A **mes sœurs, Camille, Pauline et Justine**, merci pour tous ces bons souvenirs d'enfance toutes les 4 à la maison, ces fous rires et cette bonne humeur. Je suis heureuse de vous voir épanouies chacune dans votre voie. A **Paul**, bienvenue chez nous.

A **François**, merci de m'avoir adoptée dès le premier jour et de m'avoir élevée comme ta propre fille...

A **Anne-Marie**, pour ces belles vacances partagées à l'ombre des oliviers.

A **Dany et Roger**, devenus Maminette et Pépito. Vous êtes les beaux parents les plus formidables qu'une belle fille puisse rêver d'avoir. Je suis heureuse de faire partie de votre famille.

A **Claudia et Olivier**, à **Romain et Laura**, sans oublier le petit **Mathéo**, quelle super famille de fadas on forme !

A **ma mamie Gilberte**, merci de m'avoir couverte d'amour depuis mon premier jour... Une grande pensée pour papi.

A **mes grands parents, mémé Simone et pépé Roland, mamie Annie et papi Christian**, pour tous ces bons souvenirs de vacances, ces parties de pétanque ou de crapette...

A **Béatrice**, toujours attentionnée et bienveillante, tu es le petit ange qui a veillé sur moi...

A **Hélène et Guillaume**, pour ne jamais hésiter à traverser la France pour venir voir votre cousine !

A mes amis,

A mon amie **Aurore**, mon cœur est auprès de toi jour après jour dans ce dur combat. J'espère t'apporter tout le soutien possible. Je suis admirative chaque jour devant ta force et ton courage. Ton enthousiasme et ta joie de vivre sont un bonheur au quotidien. J'espère qu'**Apolline** et Augustin grandiront ensemble le plus longtemps possible. A **Sébastien**, pour soutenir sans faille ta petite guerrière !

A **Clara, Pauline et Chloé**, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Nous avons passé ces ECN ensemble. Finalement, ça n'était pas si « horrible » de partir à Toulouse ! Même si Lyon restera toujours dans mon cœur...

A **Constance, Pierre, Salomé et Gustave** je pense souvent à vous malgré la distance qui nous sépare.

A **Aurore Taylor**, ma petite moitié de Lyon dans la ville rose !

A **Emilie et Nicolas**, pour tous ces conseils échangés de jeunes parents et de bricoleurs du dimanche !

A **Fanny et Cédric**, pour toutes ces soirées épicuriennes !

A **Mathieu**, pour n'oublier aucune de toutes ces anecdotes à Llança !

A **Audrica et Benoit, Julien, Aurélie, Manu et Lucille** merci pour tous ces bons moments entre potes !

A tous les bébés, **Apolline, Yaël, Timéo et Louise**, et à ceux à venir, soyez aussi amis que nous !

A mes confrères et collègues,

A mes co-internes,

A **Cyrielle** et **Caroline**, pour le chemin parcouru ensemble et celui à venir.

David, Lénore, Sara, Jeanne, Aurélie, Lucie, les 2 Thomas, Loic, Alex, Antoine et à tous les autres, jeunes et vieux, merci pour cette bonne ambiance dans le service, et une pensée pour tous ces crosslinking réalisés!

A mes chefs et anciens chefs,

Emilie, Céline, Alexandre, Solange, Laurence Mahieu, Vincent Soler, Jacmine Pechmeja, Jean-Claude Quintyn et le Docteur Pagot Mathis, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A **Paul**, merci de ne pas avoir eu peur (ou de ne pas l'avoir montré) lors de ma première cataracte !

A **Marie**, pour m'avoir accompagnée en douceur vers le post-internat.

A **Monsieur Chapotot** pour votre aide précieuse dans l'analyse statistique.

Au **Docteur Stéphane Jaulerry** et à toute l'équipe du service d'ophtalmologie de Tarbes, pour m'avoir si bien accueillie lors de mon premier semestre en ophtalmologie.

Au **Professeur Philippe Galinier** et à toute l'équipe de chirurgie viscérale pédiatrique, j'ai fait mes premiers pas d'interne dans votre service et je garderai toujours une certaine nostalgie de ces 6 mois à vos cotés...

Au **Professeur Jean-Christophe Sol** et à toute l'équipe de neurochirurgie pour votre gentillesse et votre sympathie.

A toutes les **infirmières, aides soignantes, secrétaires, orthoptistes**, pour votre aide quotidienne.

A nos **patients**, sans qui rien de tout cela n'aurait de sens.

Table des Matières

I. Introduction	16
A. Le Kératocône	16
1. Définition.....	16
2. Epidémiologie.....	17
3. Etiologie	17
4. Diagnostic.....	17
5. Réhabilitation visuelle	19
B. Le crosslinking du collagène cornéen	21
1. Principe biochimique.....	21
2. La procédure conventionnelle	22
3. Indications thérapeutiques	23
4. Echecs et complications	23
5. Le futur du crosslinking	24
C. L'iontophorèse	26
1. Historique.....	26
2. Principe de l'iontophorèse	26
II. Matériels et Méthodes	28
A. Consultation d'inclusion et suivi	28
B. Evaluation per et post-opératoire	29
C. La procédure conventionnelle de crosslinking	30
D. La procédure de crosslinking par iontophorèse	30
E. Analyse statistique	32
III. Résultats	33
A. Comparabilité des groupes	33
B. Douleur	33
C. Kératite et ulcère	34
D. Ligne de démarcation	34
E. Meilleure acuité visuelle corrigée	34
F. Equivalent sphérique	35
G. Kératométries	36
H. Comptage cellulaire endothélial	38
I. Pachymétrie	39
IV. Discussion	40
A. Critique des résultats	40
B. Perspectives	42
V. Conclusion	44

Abréviations

- **CCE** : Comptage Cellulaire Endothélial
- **CXL** : Crosslinking du collagène cornéen
- **C-CXL** : Crosslinking du collagène cornéen conventionnel
- **ES** : Equivalent Sphérique
- **EVA** : Echelle Visuelle Analogique
- **I-CXL** : Crosslinking du collagène cornéen par iontophorèse
- **Kmax** : Kératométrie maximale
- **Kmin** : Kératométrie minimale
- **Kmoy** : Kératométrie moyenne
- **MAVC** : Meilleure acuité visuelle corrigée
- **OCT** : Tomographie par Cohérence Optique
- **UVA** : Ultraviolets A

I. Introduction

A. Le Kératocône

1. Définition

Le kératocône est une dystrophie cornéenne ectasiente, le plus souvent bilatérale, évolutive, se manifestant par un bombement non inflammatoire de la cornée (**Figure 1**). Cette déformation s'accompagne d'un amincissement progressif du stroma cornéen à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle par apparition d'un astigmatisme irrégulier et d'une myopie induits, voire d'opacités cornéennes à un stade tardif.

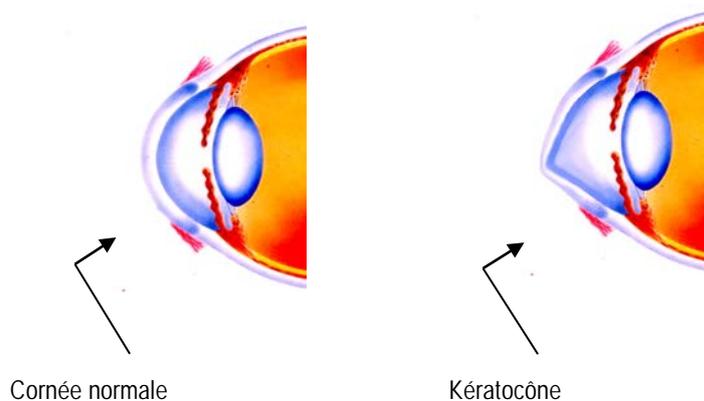


Figure 1 : Amincissement et bombement de la cornée kératocônique.

Elle débute généralement à l'adolescence, progresse pendant les premières décennies et se stabilise pendant la troisième ou quatrième décade, toutefois une aggravation est toujours possible plus tardivement (1) (**Figure 2**).

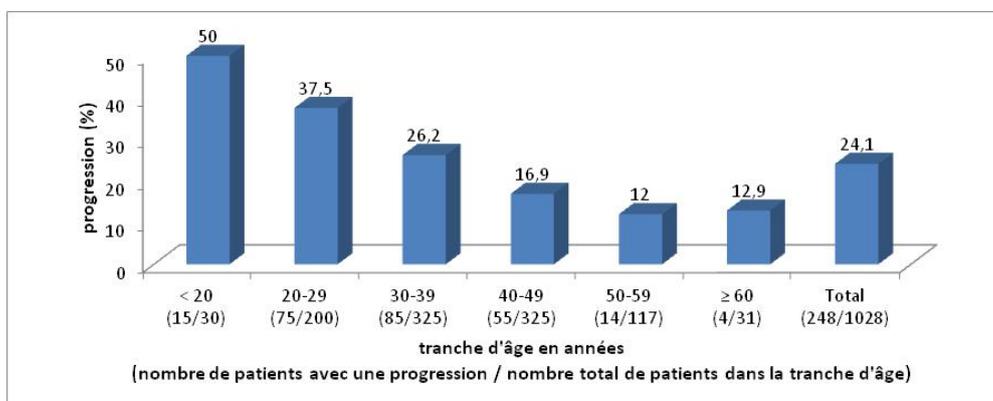


Figure 2 : Risque de progression du kératocône, définie par une augmentation d'au moins 3 dioptries de la kératométrie sur différentes tranches d'âge, d'après Mc Mahon et al.

2. Epidémiologie

L'incidence est estimée à 1/2 000 et la prévalence à 54/100 000 dans les populations caucasiennes européennes (2). Des variations importantes sont observées dans certaines régions du monde. Le kératocône touche indifféremment les hommes et les femmes. Si les formes unilatérales de kératocône sont rares, les formes asymétriques sont la règle (3).

3. Etiologie

En dépit de recherches intensives, l'étiologie exacte du kératocône reste encore inconnue. Son association avec d'autres pathologies fait évoquer une origine multifactorielle : génétique, environnementale, métabolique. Le frottement oculaire et l'atopie semblent être les seuls éléments communs identifiés. La majorité des cas sont sporadiques mais on observe également des formes familiales. Il a été décrit une transmission autosomique dominante avec pénétrance réduite et une transmission autosomique récessive (4). La prévalence du kératocône dans la trisomie 21 est 10 à 300 fois plus élevée que dans la population générale ce qui fait évoquer une implication du chromosome 21 dans la pathogénie.

4. Diagnostic

L'examen ophtalmologique peut être motivé par une symptomatologie fonctionnelle peu spécifique telle qu'un flou visuel, une photophobie ou une diplopie monoculaire. Il n'est pas rare non plus de porter le diagnostic lors d'un examen systématique, notamment lors d'un bilan préopératoire d'un patient demandeur de chirurgie réfractive. Les signes physiques à rechercher sont une protrusion excentrique de la cornée, un amincissement cornéen maximal au sommet du cône, une visibilité anormale des nerfs cornéens, un anneau de Fleisher, des stries de Vogt, des opacités cornéennes superficielles ou profondes. Les examens complémentaires cruciaux dans le diagnostic et le suivi du kératocône sont la topographie cornéenne révélant une augmentation de la kératométrie, un bombement cornéen et une perte de l'énantiomorphisme, et la pachymétrie cornéenne centrale, amincie et souvent inférieure à 500 μm . Rabinowitz a classé les différentes formes topographiques obtenues et a défini les patterns à risque (**Figure 3**).

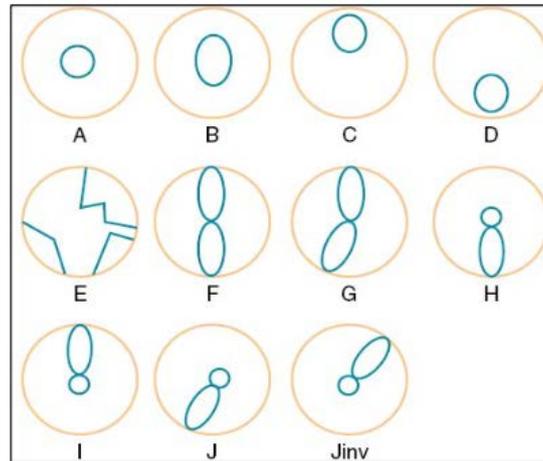


Figure 3 : Différents « patterns » topographiques décrits par Rabinowitz. Les formes à risque sont le D (bombement inférieur), le G (angulation excessive entre les deux héli-méridiens les plus bombés), le H (astigmatisme irrégulier) et le J (combinaison des patterns G et H) (5).

Le diagnostic repose donc sur un faisceau d’arguments cliniques et paracliniques. Plusieurs classifications tentant de les rassembler ont été proposées. La plus utilisée est la classification de Krumeich qui prend en compte la kératométrie topographique maximale des 3 mm centraux, la pachymétrie, la puissance réfractive manifeste de la sphère et du cylindre, et enfin la présence éventuelle d’opacités cornéennes (**Tableau 1**).

Stade	Caractéristiques
1	Myopie et/ou astigmatisme < 5 D Kératométrie maximale ≤ 48 D Stries de Vogt, pas de cicatrice Epaisseur cornéenne ≥ 500 μm
2	Myopie et/ou astigmatisme > 5 D < 8 D Kératométrie maximale ≤ 53 D Absence de cicatrice centrale Epaisseur cornéenne ≥ 400 μm
3	Myopie et/ou astigmatisme > 8 D < 10 D Kératométrie maximale > 53 D Absence de cicatrice centrale Epaisseur cornéenne 200 à 400 μm
4	Réfraction non mesurable Kératométrie maximale > 55 D Cicatrice centrale, perforation Epaisseur cornéenne < 200 μm

Tableau 1: Classification de Krumeich. Un seul critère suffit pour appartenir à un stade (6).

La stratégie thérapeutique est double : la stabilisation de la maladie et la réhabilitation visuelle.

5. Réhabilitation visuelle

Pour améliorer la qualité visuelle, plusieurs options sont possibles et proposées successivement en cas d'échec ou de résultat insatisfaisant de la technique précédente. Les verres correcteurs constituent le mode de correction initial du kératocône débutant ; mais rapidement les lentilles de contact permettent une meilleure qualité de vision pour la majorité des patients. L'adaptation est possible en lentilles rigides surtout, souples, en piggy-back, jumelées ou hybrides, ou en verres scléaux. Lorsque cette amélioration de l'acuité visuelle devient insuffisante ou que les lentilles sont mal tolérées, une prise en charge chirurgicale peut être proposée. L'implantation d'anneaux intra-cornéens permet une diminution de l'amétropie sphéro-cylindrique par un aplatissement du bombement cornéen (**Figure 4**). Les résultats retrouvent en moyenne un gain d'acuité visuelle dans 80% des cas avec une diminution de l'équivalent sphérique de trois dioptries et de la kératométrie de quatre dioptries (7,8).

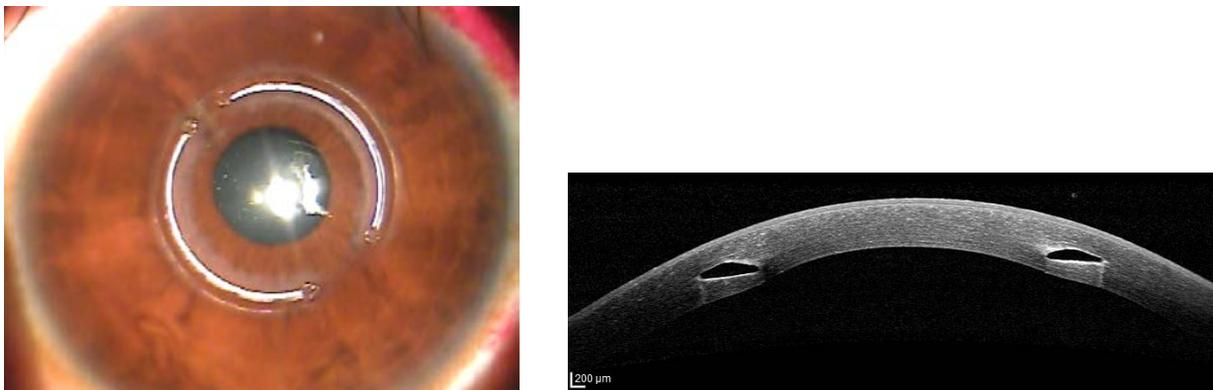


Figure 4 : A gauche : photo d'anneaux intra-cornéens. A droite : OCT cornéen après pose d'anneaux intra-cornéens.

En présence d'opacités cornéennes ou de pachymétrie inférieure à 400 μm , la greffe de cornée est la seule option pour retrouver une qualité de vision acceptable. Environ 10 à 20% des patients porteurs de kératocône auront recours à la greffe de cornée dans leur vie (1) et le kératocône représente 10 à 30% des indications de greffe. Longtemps considérée comme le traitement de référence dans le cadre du kératocône, la greffe transfixiante a perdu cette place au profit de la greffe lamellaire antérieure profonde (**Figure 5**).

Les avantages sont une meilleure résistance mécanique, une acuité visuelle et un astigmatisme post-opératoire identiques, mais surtout la conservation endothéliale (9,10) qui permet de diminuer le risque de rejet de greffe endothéliale évalué à 15 à 30 % des greffons à 5 ans après greffe transfixiante (11,12).

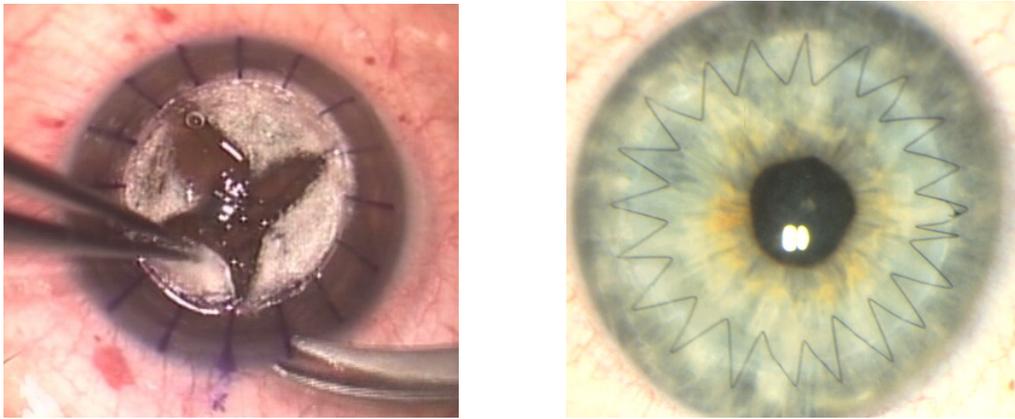


Figure 5 : A gauche : après la « big bubble », l'endothélium cornéen est conservé.

A droite : greffe lamellaire antérieure profonde avec surjet.

Cependant, même lamellaire, la greffe de cornée reste un traitement contraignant (suivi régulier et prolongé, instillation quotidienne de collyres) et avec un risque non négligeable de complication (rejet, cataracte et glaucome cortisonique).

La vitesse de progression du kératocône est variable d'un patient à l'autre, de plusieurs mois à plusieurs années, mais peut être rapide sur quelques mois. La stabilisation de cette maladie avant qu'elle n'atteigne les stades avancés est donc un enjeu thérapeutique important.

B. Le crosslinking du collagène cornéen

Stratégie développée initialement par l'équipe de Théo Seiler (13) à partir de 1999, les premiers traitements réalisés en France datent de 2006. Cette procédure s'est rapidement répandue puisqu'en France en 2010, environ 1000 crosslinking ont été réalisés. Le crosslinking du collagène cornéen (CXL) représente actuellement le seul traitement efficace pour ralentir voire stopper la progression du kératocône en rigidifiant la cornée. Plusieurs études ont montré sa relative innocuité (14) et surtout son efficacité (15–18) : la stabilisation de la maladie est obtenue dans environ 90% des cas et il est classique d'observer une diminution moyenne de la kératométrie maximale de 2 dioptries et parfois un gain d'1 à 2 lignes d'acuité visuelle. Cette procédure doit être proposée devant une évolutivité avérée et ce, quel que soit le stade de la maladie et quelle que soit la technique de réhabilitation visuelle proposée. En effet, il peut être associé avec la pose d'anneaux intra-cornéens ou la réalisation d'un laser excimer guidé par la topographie cornéenne.

1. Principe biochimique

Le CXL correspond à un « pontage » biochimique photo-induit des fibrilles de collagène entre elles par des liaisons covalentes (**Figure 6**). Les fibrilles de collagène de la matrice extra-cellulaire stromale ainsi solidarisées vont alors augmenter la rigidité du tissu cornéen antérieur.

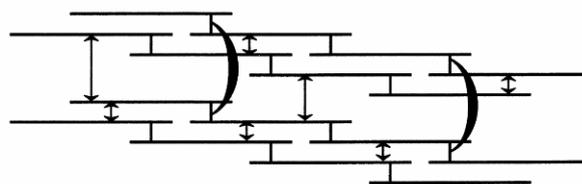


Figure 6. Réticulation des fibres de collagène qui aboutit à la formation de ponts intra et inter fibrillaires.

La cornée est imprégnée d'une substance photo-sensibilisante : la vitamine B2 = riboflavine. Une irradiation par rayons ultraviolets A (UVA) va entraîner la libération de radicaux libres oxygénés qui vont induire la formation d'une liaison covalente entre les terminaisons hydro-carbonées des fibrilles de collagène (19–22). Cette réaction est

naturellement constatée dans l'organisme lors du vieillissement. Le but est donc d'accélérer cette réaction de glycation par la technique du CXL : les UVA agissent comme catalyseur et la riboflavine comme photosensibilisant de cette réaction. Par ailleurs, la riboflavine, en assurant un rôle de filtre, bloque la transmission du rayonnement aux structures intra-oculaires. Cependant, la riboflavine ne peut pas pénétrer spontanément dans le stroma cornéen en raison de la barrière créée par les jonctions serrées présentes entre les cellules épithéliales cornéennes. La technique actuellement utilisée nécessite donc une désépithélialisation préalable à l'imbibition de riboflavine.

2. La procédure conventionnelle

Cette technique, pratiquée depuis plusieurs années selon le protocole de Dresde, est simple mais nécessite l'usage d'un bloc opératoire pour une durée d'environ 1H15 (**figure 7**). Après désépithélialisation cornéenne mécanique sur un diamètre de 8 à 9 mm de façon centrée sur la pupille, le stroma cornéen est imprégné par de la vitamine B2 (riboflavine) en instillant une goutte chaque minute pendant 30 minutes puis est irradié par rayonnement UVA de 3 mW/cm^2 pendant 30 minutes avec instillation d'une goutte de riboflavine toutes les 5 minutes.



Figure 7 : Les différentes phases du protocole conventionnel de crosslinking du collagène cornéen : après désépithélialisation, la riboflavine est instillée à la fréquence d'une goutte par minute pendant 30 minutes. Les UVA sont appliqués pendant 30 minutes avec instillation d'une goutte de riboflavine toutes les 5 minutes.

3. Indications thérapeutiques

Les indications du CXL se sont étendues depuis les débuts de ce traitement mais impliquent toujours une notion d'évolutivité de la maladie, qu'elle soit fonctionnelle et/ou anatomique. Cette dernière est mise en évidence par le suivi de la topographie, de la pachymétrie ou de l'aberrométrie cornéennes. Actuellement, l'indication communément admise est basée sur une augmentation de plus d'une dioptrie de la kératométrie maximale (Kmax), entre deux examens topographiques successifs réalisés à un an (ou moins) d'intervalle sur le même appareil. La transparence cornéenne centrale doit être conservée et la pachymétrie supérieure à 400µm, devant le risque de décompensation endothéliale.

Il ne semble pas, à l'heure actuelle et étant donné l'état des connaissances, raisonnable de proposer ce traitement à « visée préventive » chez tous les patients porteurs de kératocône. Le but du traitement étant de stabiliser un kératocône qui progresse, le bon sens est de ne pas traiter « inutilement » un kératocône stable. Il convient par contre d'avertir le patient de l'importance de la surveillance et de la possibilité de traiter en cas de progression.

Ces patients qui progressent peuvent bénéficier des mêmes techniques de réhabilitation visuelle que ceux qui ne progressent pas. Il n'existe pas de consensus sur la chronologie des actes (CXL avant pose des anneaux intracornéens ou vice versa...) ou sur les délais à respecter entre deux actes, mais il semble préférable de pratiquer le CXL en premier lieu suivi d'un autre traitement si nécessaire.

4. Echecs et complications

Le taux d'échecs, défini par une augmentation de plus de 1 dioptrie de la kératométrie maximale sur un an est en moyenne de 8 à 10% (23). Bien que les effets secondaires soient rares (environ 3%), le plus grand nombre de patients traités a permis « l'éclosion » de complications. Celles-ci vont des douleurs pendant les 48 premières heures post-opératoires au risque infectieux (dû à la désépithélialisation peropératoire et à la pose d'une lentille pansement) jusqu'à des cas de nécrose cornéenne avec perforation. Les cas de *Haze* cicatriciel postopératoires sont fréquents, voire systématiques (13,16,17,24), et le plus souvent régressifs en 3 à 12 mois sans retentissement sur l'efficacité post-opératoire du CXL (**Figure 8**). Il n'est cependant pas rare d'observer des pertes de ligne d'acuité visuelle

temporaires. Un certain nombre de cicatrices cornéennes a par contre été rapporté (25) suite à des kératites infectieuses bactériennes, amibiennes avec perforation cornéenne (26), et herpétiques (27) ou sur des infiltrats cornéens aseptiques (28). Une perforation cornéenne a également été décrite sur complication inflammatoire. Une toxicité cornéenne endothéliale a été observée (29) et nécessite de respecter une épaisseur cornéenne préopératoire d'au moins 400 microns, comme énoncé dans la description de la technique (30). Heureusement rares et souvent bénignes, ces complications nous rappellent qu'il s'agit d'une procédure chirurgicale codifiée avec ses risques potentiels et qu'il convient de ne pas banaliser.

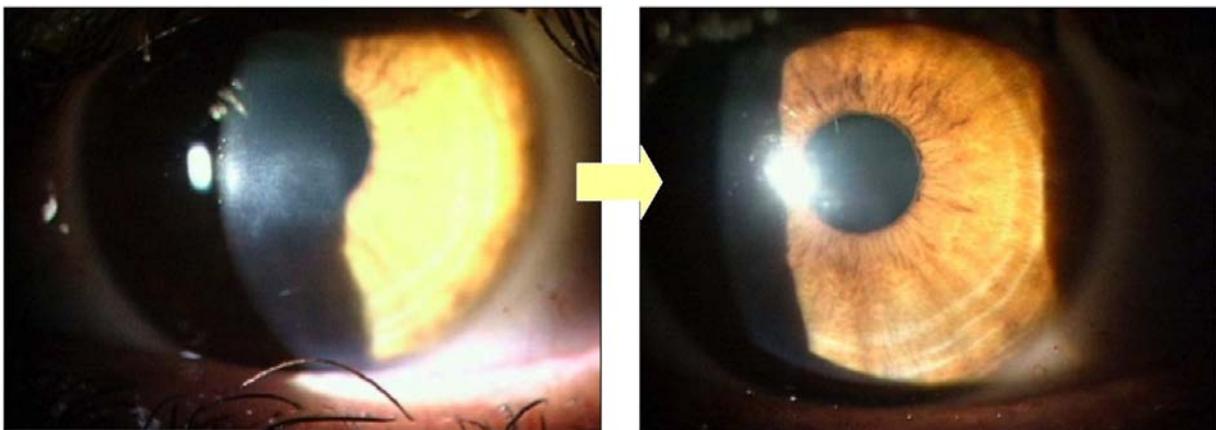


Figure 8 : Haze cornéen à 1 mois à gauche, puis régression à 3 mois à droite.

5. Le futur du crosslinking

L'avenir proche de la prise en charge du kératocône évolutif porte sur l'amélioration de la technique du CXL, afin d'étendre ses indications, réduire ses effets indésirables et alléger la procédure. La majeure partie des études visent à s'affranchir de la désépithélialisation, responsable des effets indésirables, de la lourdeur et du coût de la procédure ou à raccourcir le temps ou à modifier le profil d'irradiation par les UVA.

➤ Le CXL transépithélial

Le principe du CXL transépithélial est de favoriser la diffusion de la riboflavine par voie transépithéliale. Plusieurs « enhanceurs » ont été proposés. Les résultats des études cliniques sont contradictoires : certains rapportent une efficacité et d'autres non mais toutes s'accordent sur une pénétration moindre de la riboflavine transépithéliale (31–34). Récemment, Soeters et al. ont montré que la procédure conventionnelle de CXL est

significativement plus efficace que le CXL transépithélial, ce dernier ne stabilisant pas le kératocône dans 23% des cas (34).

➤ Optimisation du temps d'irradiation UVA

L'autre piste d'amélioration de la procédure de CXL est le raccourcissement du temps de rayonnement UVA à 10 minutes environ. En effet, la rigidification cornéenne induite est proportionnelle à la quantité totale d'énergie délivrée au niveau de la cornée. Ainsi, on peut induire un durcissement équivalent au CXL conventionnel en réduisant le temps d'irradiation tout en augmentant la puissance d'irradiation de façon à délivrer une quantité d'énergie totale équivalente sur la cornée (35,36).

➤ Optimisation du profil d'irradiation UVA

La modulation du profil d'irradiation par les UVA est également une piste des avancées pour le CXL. L'objectif du Topolink est de renforcer sélectivement le cône. Le traitement est guidé par les cartes topographiques cornéennes avec un profil d'irradiation UVA personnalisé non linéaire pour « traiter en miroir » les zones théoriques de moindre résistance biomécanique.

C. L'iontophorèse

1. Historique

L'iontophorèse a connu de nombreuses applications dans diverses spécialités notamment en dermatologie pour le traitement de l'hyperhidrose ou pour l'administration transcutanée de lidocaïne, de dexaméthasone ou de fentanyl, en ORL pour le traitement des otites moyennes chroniques ou des rhinites vasomotrices, en rhumatologie pour le traitement des ostéoarthrites et de la maladie de Lapeyronie ou en stomatologie pour les désensibilisations dentaires.

En ophtalmologie, l'iontophorèse transcornéenne a été utilisée pour la première fois en 1908 par l'allemand Wirtz pour le traitement des ulcères de cornée. Puis les essais se sont diversifiés avec le traitement de leucomes cornéens, de synéchies irido-cristalliniennes, de sclérites, du glaucome, de la cataracte, de kératites bactériennes, fongiques ou herpétiques ou encore de l'atrophie optique ou de névrites rétro-bulbaires. En 1947, Selinger décrit la technique d'iontophorèse transcornéenne à l'aide d'une lentille ou d'une cupule oculaire, notamment selon la charge de la molécule à administrer (37). L'iontophorèse transsclérale de corticostéroïdes a également été utilisée dans le traitement des uvéites, des rejets de greffe ou de syndromes secs. Malgré près d'un siècle de recherche, l'iontophorèse en ophtalmologie s'est peu développée.

2. Principe de l'iontophorèse

L'iontophorèse est une nouvelle technique séduisante micro-invasive d'application de la riboflavine sans désépithélialisation. Elle consiste à faire pénétrer une substance ionisée, la riboflavine chargée, à l'aide d'un faible courant électrique, à travers un tissu, la cornée. La riboflavine est une candidate parfaite pour l'iontophorèse oculaire par sa structure chargée négativement et son faible poids moléculaire. L'objectif de la procédure est de créer un courant électrique insensible entre une électrode négative, la cathode, placée dans le réservoir de riboflavine disposé sur la cornée et un patch positif, l'anode, collé sur la peau du front (**Figure 9**). La migration se faisant de l'anode vers la cathode, ce courant électrique (1 mA pendant 5 minutes) entraîne la riboflavine au travers de la cornée dans laquelle elle se dépose. Les UVA sont délivrés secondairement à 10 mW/cm² pendant 9 minutes.

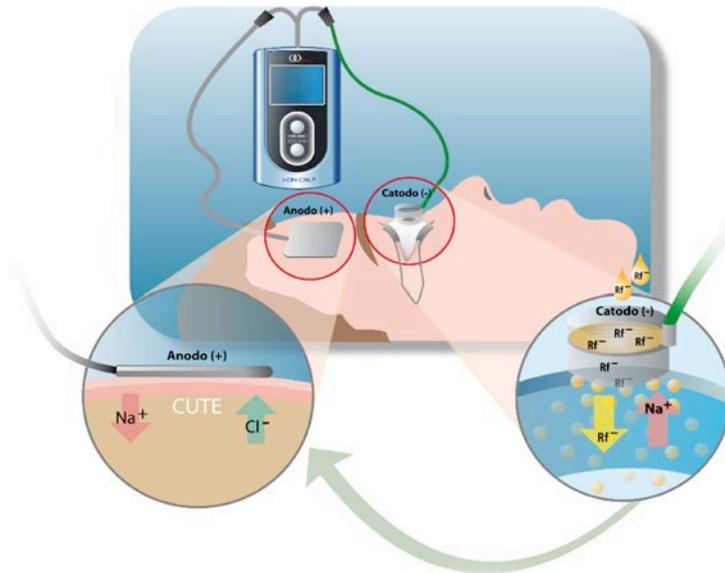


Figure 9 : Schématisation du principe d'iontophorèse chez l'homme.

D'après les études expérimentales menées chez l'animal ou sur des cornées humaines *ex vivo*, même si le CXL par iontophorèse permet une diffusion de riboflavine dans le stroma cornéen moindre, réduite d'un facteur 2 environ, elle semble suffisante pour induire des modifications stromales et une augmentation de la résistance mécanique cornéenne proches de celles du CXL conventionnel (38–42). De plus, elle permettrait de raccourcir la durée totale de la procédure à 15 minutes (5 minutes de iontophorèse + 9 minutes d'UVA).

Les résultats des premières études cliniques publiées réalisées chez l'homme rapportent une stabilité du kératocône sur des cohortes de patients cependant restreintes et sur une durée de suivi courte (43–48). Ces études ne sont pas comparatives et ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'efficacité de la technique.

Dans cette étude, nous avons comparé la procédure conventionnelle de crosslinking du collagène cornéen (C-CXL), en accord avec le protocole de Dresde, avec le CXL par iontophorèse (I-CXL) afin de démontrer son efficacité et sa sécurité dans le kératocône évolutif. Nous voulons mettre en évidence l'équivalence (ou la non infériorité) entre le I-CXL et le C-CXL pour stabiliser un kératocône progressif ainsi qu'une diminution des effets secondaires et des complications (douleur, *Haze* cicatriciel, infection) dans le I-CXL, en raison de l'absence de désépithélialisation.

II. Matériels et Méthodes

Quatre vingt yeux de 80 patients présentant un kératocône évolutif ont été randomisés entre Mars 2013 et Octobre 2014, en accord avec la Déclaration d'Helsinki, dans les centres hospitaliers universitaires de Toulouse et de Brest. Quarante yeux ont été traités par technique conventionnelle et 40 yeux ont été traités par iontophorèse. Tous les patients inclus dans l'étude avaient plus de 18 ans, une pachymétrie supérieure à 400 μm et présentaient un kératocône évolutif stade I à IV de la classification de Krumeich. Ils n'avaient pas d'antécédents d'autre pathologie cornéenne ou de chirurgie oculaire antérieure, pas de lésions cutanées du front, pas de neuropathie optique, pas d'implants électriques sensibles (type pacemaker). La progression a été définie par une augmentation de la kératométrie maximale topographique d'au moins 1 dioptrie, constatée sur deux topographies successives à un an d'intervalle ou moins, ou par une augmentation de l'équivalent sphérique manifeste réfractif de plus de 0,5 dioptrie ou de l'astigmatisme manifeste réfractif de plus de 1 dioptrie. Ces 2 derniers critères pouvaient être utiles en l'absence de topographies cornéennes antérieures pour ne pas retarder la mise en route du traitement.

A. Consultation d'inclusion et suivi

Tous les paramètres suivants ont été mesurés dans les 3 mois précédent le CXL puis à 1, 3, 6 et 12 mois (**Tableau 2**).

Nous avons évalué la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en vision de loin et l'équivalent sphérique (ES) sur l'échelle décimale de Monoyer. Nous avons réalisé un examen précis à la lampe à fente afin de rechercher la présence de stries de Vogt, d'un anneau de Fleisher, d'un œdème cornéen superficiel ou profond, d'une kératite, d'un ulcère, d'évaluer la transparence cristallinienne et d'éliminer une maculopathie au fond d'œil.

Une topographie spéculaire par TMS 4 a permis d'obtenir les valeurs de kératométrie maximale, minimale (Kmin) et moyenne (Kmoy) (TMS 4, Tomey, Nagoya, Japan). La stabilisation du kératocône est définie par une variation de la kératométrie maximale à +/- 1 dioptrie sur la topographie spéculaire à 1 an de la procédure. La progression est définie par une augmentation de plus de 1 dioptrie du Kmax à 1 an. L'amélioration est définie par une diminution de plus de 1 dioptrie du Kmax à 1 an.

Le comptage cellulaire endothélial (CCE) a été déterminé par microscopie spéculaire (SP 2000 Specular Microscope, Topcon Corp., Tokyo, Japan). L'épaisseur cornéenne au point le plus fin a été mesurée sur le pentacam par ultrasons (Pentacam, Oculus, Wetzlar, Germany). Il a été réalisé une tomographie par cohérence optique (OCT) de segment antérieur à 1 mois afin de rechercher la présence d'une ligne de démarcation cornéenne et de mesurer sa profondeur par 2 examinateurs (OCT Visante, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA).

B. Evaluation per et post-opératoire

La douleur a été évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10 pendant le CXL et à 3 jours post-opératoires lors de la consultation où avait lieu le retrait de la lentille thérapeutique. Les complications étaient recherchées par un examen minutieux à la lampe à fente à 3 et 7 jours (infection, ulcère, kératite, *haze*).

	Pré opératoire	CXL	J3	J7	M1	M3	M6	M12
Examen à la lampe à fente	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Echelle visuelle analogique de la douleur		✓	✓	✓				
Tomographie par cohérence optique de la cornée	✓				✓			
Meilleure acuité visuelle corrigée et équivalent sphérique	✓				✓	✓	✓	✓
Topographie cornéenne	✓				✓	✓	✓	✓
Comptage cellulaire endothélial	✓				✓	✓	✓	✓
Pachymétrie au point le plus fin	✓				✓	✓	✓	✓

Tableau 2 : Récapitulatif du suivi du patient.

C. La procédure conventionnelle de crosslinking

Cette technique a été réalisée conformément au protocole de Dresde. Après désinfection locale et sous anesthésie topique par Tétracaïne 1% collyre (Tetracaine; Novartis Corp., Blagnac, France), la cornée est désépithélialisée mécaniquement sur 8 à 9 mm de diamètre de façon centrée sur la pupille par une brosse épithéliale (Amoils). Le stroma cornéen est imprégné par de la vitamine B2 en instillant une goutte de solution de riboflavine 0,1% suspendue dans une solution de dextran T500 20% (Ricrolin®, Sooft, Montegiorgio, FM, Italia) chaque minute pendant 30 minutes puis est irradié par rayonnement UVA (C.S.O. Srl, Florence, Italy) de 3 mW/cm² pendant 30 minutes. La riboflavine est instillée toutes les 5 minutes durant l'irradiation. A la fin de l'intervention, l'œil est rincé avec une solution saline stérile (BSS). Une antibiothérapie topique préventive (Ciloxan, Alcon Laboratories, Fort Worth Texas) et une lentille thérapeutique sont appliquées. Le traitement post-opératoire comprend des larmes artificielles (Vismed; Chemedica AG, Munich, Germany), une antibiothérapie topique par ciprofloxacine 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours (Ciloxan, Alcon Laboratories, Fort Worth Texas) et un collyre anti-inflammatoire à partir du 8ème jour post-opératoire, 2 fois par jour pendant 15 jours (Ocufer, Horus).

D. La procédure de crosslinking par iontophorèse

Le CXL par iontophorèse utilise un dispositif spécialement conçu pour la délivrance transépithéliale de riboflavine (0,1%) : Iontofor-CXL® (Sooft, Italia) (**Figure 10**). Le traitement a été réalisé sous anesthésie topique, après mise en place d'un blépharostat. L'applicateur pour iontophorèse cornéenne est une électrode qui permet, grâce à un courant électrique de faible intensité, le passage rapide de la riboflavine à l'intérieur du stroma cornéen à travers l'épithélium intègre.

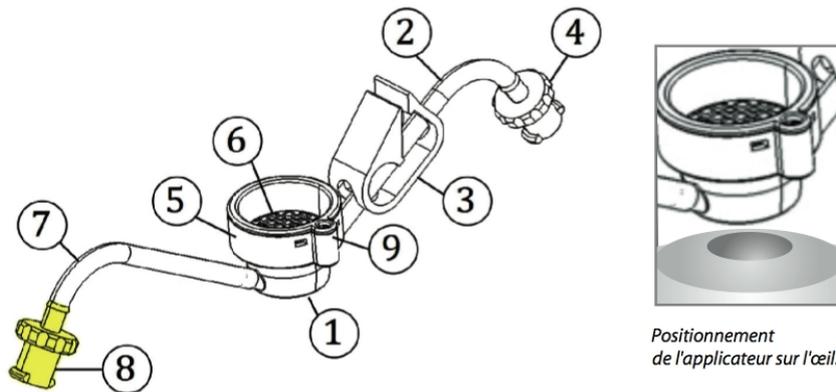


Figure 10 : Schéma de l'applicateur pour iontophorèse cornéenne à usage unique.

- Un anneau de succion **(1)** permet de fixer le dispositif sur la cornée pendant l'intervention.
- Un tube **(2)** sert à aspirer l'air, et peut être fermé à l'aide d'un clamp **(3)**.
- Un connecteur luer-lock femelle **(4)**, sert à relier la seringue d'aspiration à l'applicateur.
- Réservoir **(5)** à remplir avec du RICROLIN[®] +.
- Une électrode grillagée **(6)**, située dans la partie supérieure du réservoir **(5)**, transmet le courant à la solution de RICROLIN[®] +.
- Un autre tube **(7)** avec un connecteur luer-lock femelle de couleur jaune **(8)**, sert à remplir et vider le réservoir **(5)** de RICROLIN[®] +.
- Connecteur électrique **(9)** pour le branchement du générateur de courant I-ON CXL[®].

Un réservoir circulaire de 9mm de diamètre est entouré d'un anneau de succion périphérique qui permet de fixer le dispositif sur la cornée avec une petite aspiration. L'électrode principale (cathode) est une grille en acier inoxydable située dans la partie supérieure du réservoir à une distance minimale de 8mm de la cornée. Le réservoir était rempli avec une solution de riboflavine hypo-osmolaire 0,1% (Ricrolin[®] ; Sooft, Montegiorgio, FM, Italia). Elle est composée de 0,1% de riboflavine, 0,1% d'EDTA et 0,05% de Trometanol. L'électrode positive (anode) était collée sur la peau du front du patient. Un courant continu de 1mA était appliqué pendant 5 minutes grâce à un générateur de courant I-ON CXL **(Figure 11)**. Puis la cornée est irradiée par rayonnement UVA (C.S.O. Srl, Florence, Italy) de 10 mW/cm² pendant 9 minutes. A la fin de l'intervention, l'œil est rincé avec une solution saline stérile (BSS). Une antibiothérapie topique préventive (Ciloxan, Alcon Laboratories, Fort Worth Texas) et une lentille thérapeutique sont appliquées. Le traitement post-opératoire était le même que dans la procédure conventionnelle.

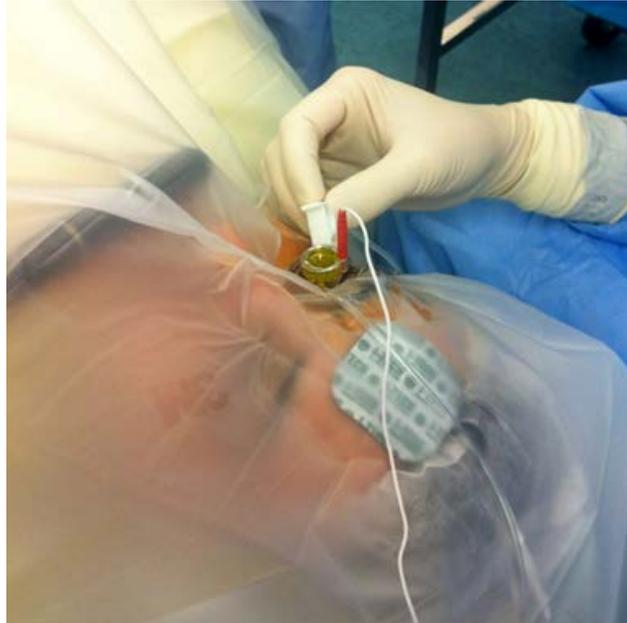


Figure 11 : Iontophorèse en cours de réalisation chez un patient : l'électrode principale est positionnée sur la cornée droite et l'électrode de retour sur le front.

E. Analyse statistique

Les valeurs de suivi post-opératoire à 1, 3, 6 et 12 mois de MAVC, équivalent sphérique, kératométries, pachymétrie et comptage cellulaire endothélial ont été comparées de façon appariée aux valeurs mesurées avant la procédure pour chaque patient. Les résultats sont exprimés par le couple moyenne - écart type pour les variables continues et en proportions (%) pour les variables discrètes. Pour les variables continues, le test *t* de Student a été utilisé pour comparer les paramètres des deux groupes et l'évolution des résultats pré et post-opératoires au sein de chaque groupe et entre les deux groupes. Pour les résultats binaires, le test Cochran X² stratifié a été utilisé pour la comparaison de proportions entre les groupes. La MAVC sur l'échelle de Monoyer a été convertie en unité logMAR pour l'analyse. Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs si *p* avait une valeur inférieure à 0,05.

III. Résultats

A. Comparabilité des groupes

Nos deux groupes étaient comparables à l'inclusion sur l'ensemble des paramètres à savoir l'âge, le sexe, le stade de kératocône selon Krumeich, la meilleure acuité visuelle corrigée, l'équivalent sphérique, les kératométries maximale, minimale et moyenne, la pachymétrie et le comptage cellulaire endothélial (**Tableau 3**).

	CXL Conventionnel, <i>n</i> =40	CXL Iontophorèse, <i>n</i> =40	Valeur <i>t</i>
Moyenne âge, année (SD)	24,93 (7,13)	25,70 (5,34)	0,550
Sexe, homme femme, <i>n</i> (%)	30 (75) 10 (25)	28 (70) 12 (30)	0,251
Stade de kératocône, 1 2 3 4 (%)	8 (20) 19 (47,5) 6 (15) 7 (17,5)	5 (12,5) 17 (42,5) 9 (22,5) 9 (22,5)	1,653
Moyenne MAVC (logMAR), (SD)	0,252 (0,232)	0,192 (0,143)	1,401
Moyenne ES (D), (SD)	-2,73 (2,56)	-2,92 (3,53)	0,268
Moyenne Kmax (D), (SD)	51,52 (4,78)	52,19 (5,28)	0,676
Moyenne Kmin (D), (SD)	45,62 (3,26)	46,74 (4,19)	1,529
Moyenne Kmoy (D), (SD)	49,22 (3,74)	50,35 (4,86)	1,192
Moyenne pachymétrie (µm), (SD)	475,3 (44,4)	456,7 (44,9)	1,836
Moyenne CCE (cells/cm ²), (SD)	2 679 (323)	2 564 (302)	1,434

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques oculaires et démographiques pré-opératoires entre les patients des 2 groupes.

B. Douleur

Il n'y a pas de différence significative de douleur per-opératoire entre les 2 procédures avec une EVA à $2,41 \pm 2,58$ dans le groupe C-CXL et à $2,74 \pm 2,38$ dans le groupe I-CXL, $p > 0,05$. Par contre, la douleur post-opératoire à 3 jours est de façon statistiquement significative plus importante dans le C-CXL : $2,33 \pm 2,90$, contre $0,29 \pm 0,61$ dans le I-CXL, $p < 0,02$.

C. Kératite et ulcère

La présence de kératite évaluée à 3 et 7 jours post-opératoires par un examen minutieux à la lampe à fente est similaire dans les 2 groupes (92,3% à 3 jours et 42,9% à 7 jours dans le C-CXL et 80% à 3 jours et 38,9% à 7 jours dans le I-CXL). Il en est de même pour la présence d'ulcère à 3 jours post-opératoires (23,1% dans le C-CXL et 6,7% dans le I-CXL). Il n'a été retrouvé aucun ulcère à 7 jours post-opératoires dans les deux groupes.

D. Ligne de démarcation

La ligne de démarcation, recherchée sur l'OCT de segment antérieur par 2 examinateurs à 1 mois post-opératoire, est vue dans 100% des procédures par C-CXL contre 46,4% des I-CXL ($p < 0,001$). La profondeur stromale cornéenne moyenne de la ligne de démarcation est de $258,8 \mu\text{m} \pm 49,5$ dans le C-CXL versus $231,2 \mu\text{m} \pm 57,2$ dans le I-CXL, sans différence significative entre les deux groupes (**Figure 12**).

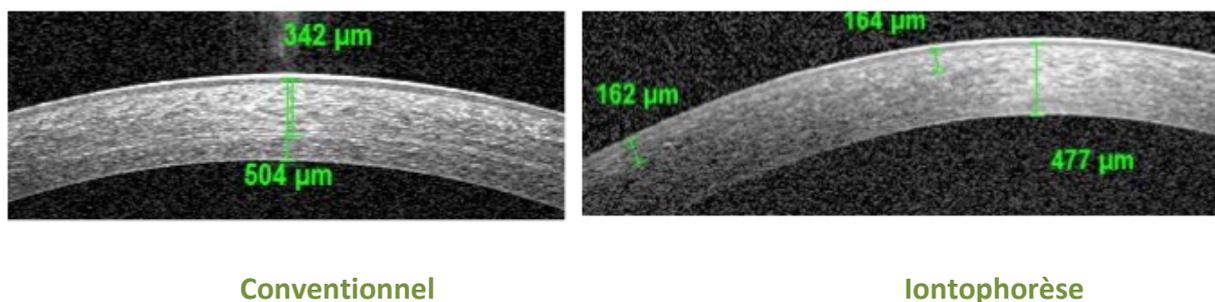


Figure 12 : Ligne de démarcation mesurée à l'OCT de segment antérieur à 1 mois post-opératoire.

E. Meilleure acuité visuelle corrigée

Durant tout le suivi sur un an, il n'y a pas eu de différence significative d'évolution de la MAVC, exprimée en unité logMAR, entre les deux groupes ($-0,091 \pm 0,183$ dans le C-CXL et $0,013 \pm 0,265$ dans le I-CXL à un an, $p > 0,05$) (**Figure 13**). Toutefois, l'acuité visuelle s'améliore de façon significative à 6 et 12 mois chez les patients traités par C-CXL ($-0,066 \pm 0,191$, $p = 0,05$ et $-0,091 \pm 0,183$, $p < 0,01$) alors qu'aucune variation significative par rapport aux valeurs pré-opératoires n'est observée chez les patients traités par I-CXL.

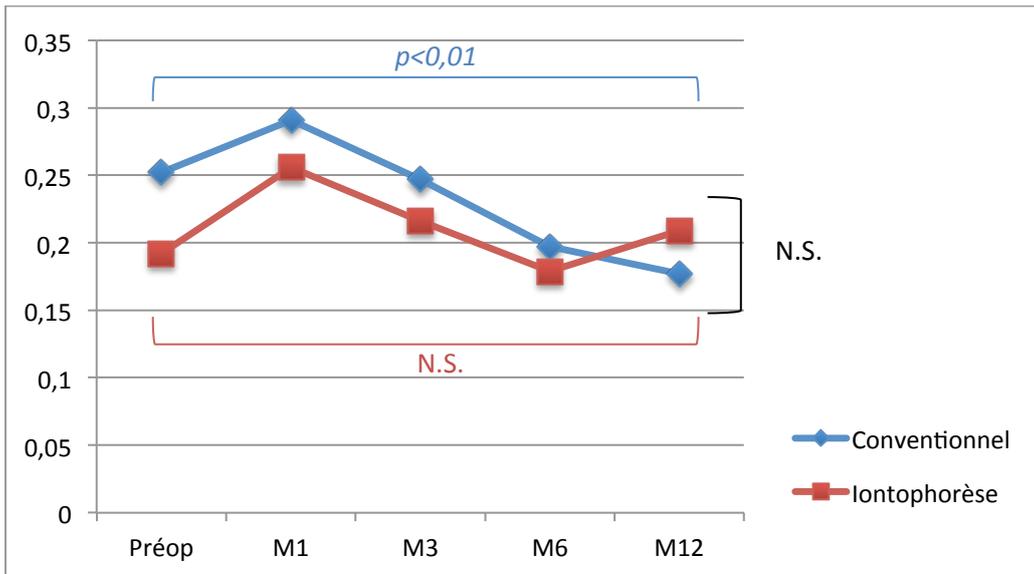


Figure 13 : Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée en logMAR sur 1 an.

F. Equivalent sphérique

Il n'y a pas eu de différence significative d'évolution de l'équivalent sphérique entre les deux groupes et au sein de chaque groupe sur 1 an ($-0,28 \pm 1,79$ dans le C-CXL et $-0,16 \pm 2,10$ dans le I-CXL à un an, $p > 0,05$) (**Figure 14**).

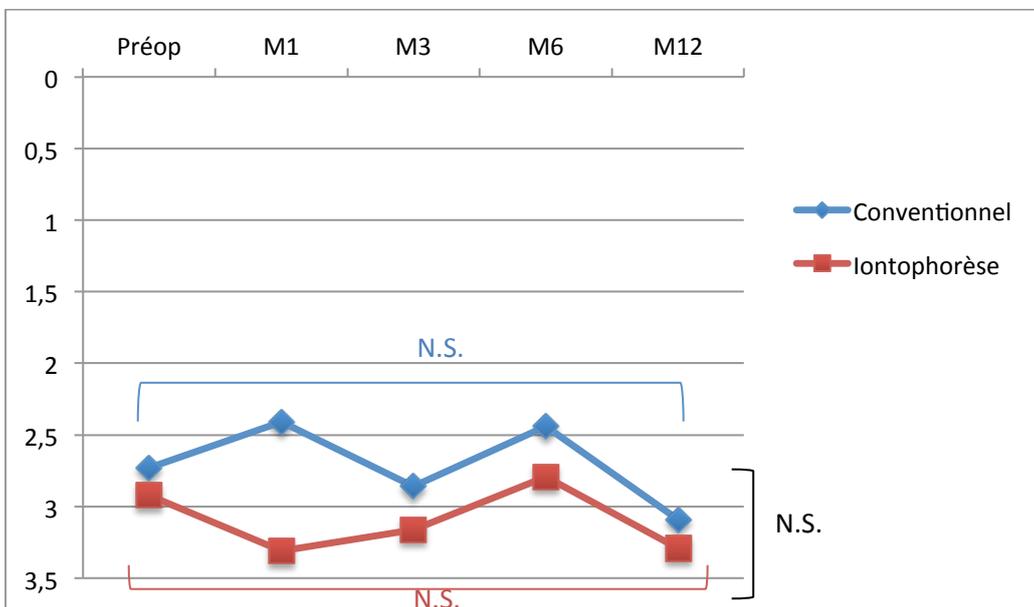


Figure 14 : Evolution de l'équivalent sphérique sur 1 an.

G. Kératométries

Nous n'avons pas observé d'évolution significative de la kératométrie maximale entre les deux groupes sur l'année qui a suivi le traitement ($-0,35 \pm 2,21$ dans le C-CXL et $0,15 \pm 1,49$ dans le I-CXL à un an, $p > 0,05$) (**Figure 15**). Néanmoins, nous relevons une aggravation significative du Kmax dans le groupe C-CXL à 1 mois ($1,02 \pm 2,42$, $p < 0,05$). C'est la seule variation significative observée au sein de chaque groupe.

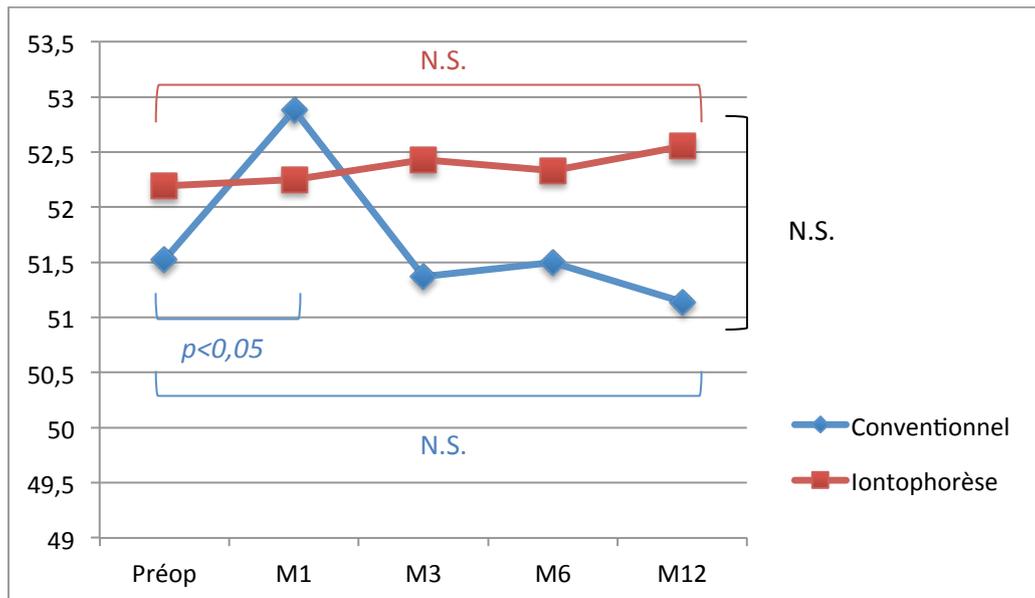


Figure 15 : Evolution de la kératométrie maximale sur 1 an.

La kératométrie minimale s'est révélée être significativement différente entre les 2 groupes à un an avec $-0,32 \pm 1,70$ dans le groupe C-CXL et $0,45 \pm 0,95$ dans le groupe I-CXL, $p < 0,05$. Aucune évolution significative n'a été observée chez les patients traités par C-CXL alors qu'une aggravation significative a été mise en évidence chez les patients traités par I-CXL à 1 an, $p < 0,02$ (**Figure 16**).

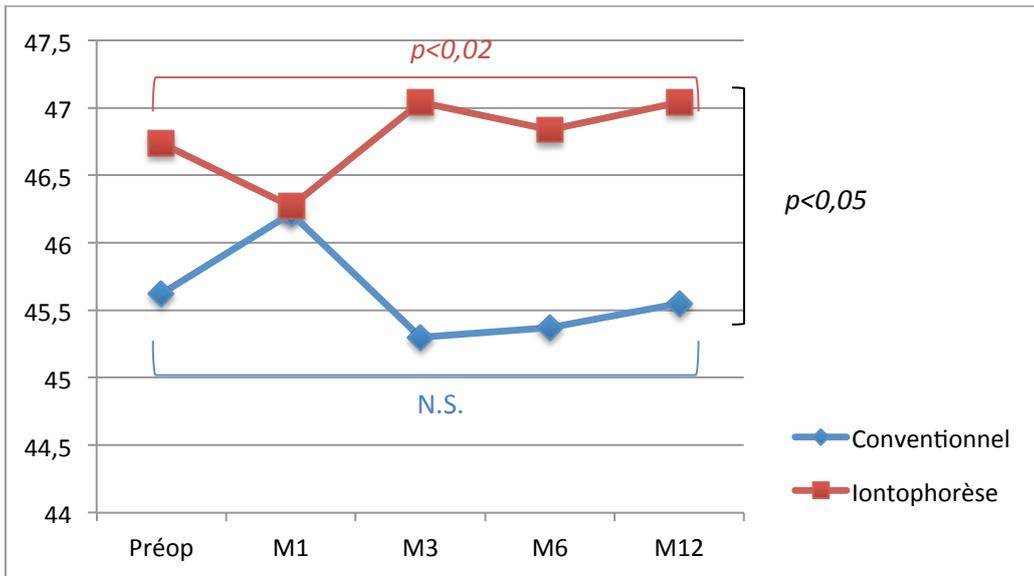


Figure 16 : Evolution de la kératométrie minimale sur 1 an.

Il n'y a pas eu de différence significative d'évolution de la kératométrie moyenne entre les deux groupes et au sein de chaque groupe sur 1 an ($-0,35 \pm 1,99$ dans le C-CXL et $-0,36 \pm 1,24$ dans le I-CXL à un an, $p > 0,05$) (**Figure 17**).

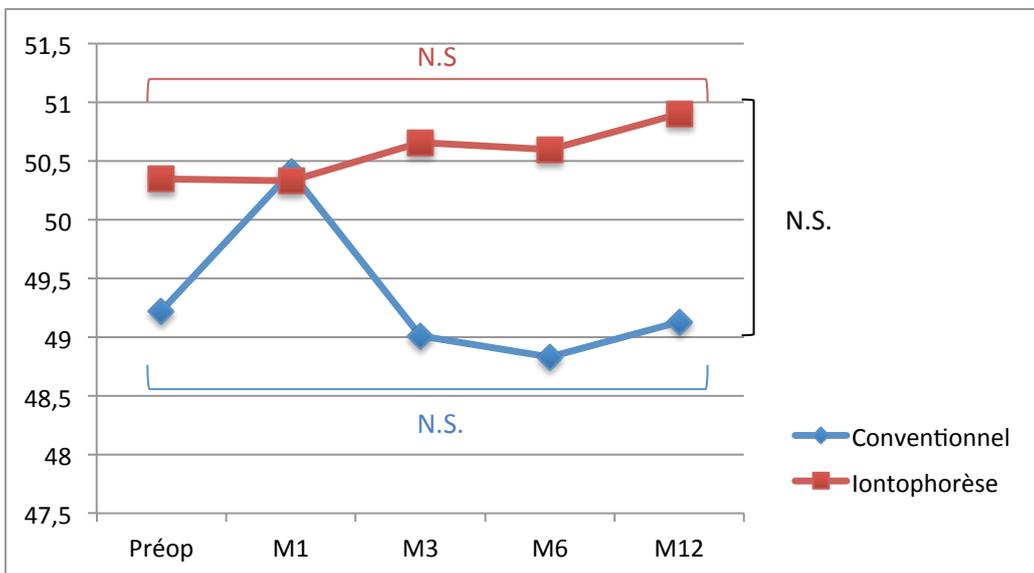


Figure 17 : Evolution de la kératométrie moyenne sur 1 an

Si nous nous concentrons sur le Kmax, on observe que 20% des patients traités par C-CXL progressent, contre 25% dans le groupe I-CXL. D'autre part, 37% des patients traités par C-CXL s'améliorent, contre 14% dans le groupe I-CXL. Il n'y avait

pas de différence significative entre les 2 groupes de progression, stabilisation ou amélioration du Kmax à 1 an (**Figure 18**).

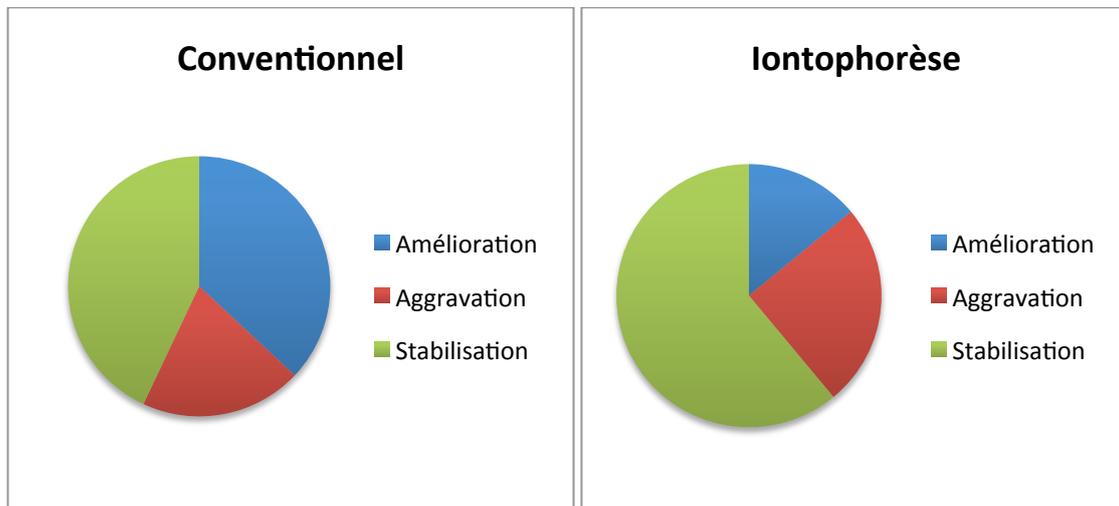


Figure 18 : Répartition entre amélioration, stabilisation et progression de la kératométrie maximale à 1 an du traitement.

H. Comptage cellulaire endothélial

A 1 et 3 mois de suivi, une perte cellulaire statistiquement significative est observée dans le C-CXL ($-111,24 \pm 260,65$ et $-114,42 \pm 290,16$), comparé au I-CXL ($48,33 \pm 202,80$ et $66,55 \pm 269,91$) ($p < 0,05$). A 6 et 12 mois, il n'y a plus de différence entre les deux groupes (**Tableau 4**). Aucune évolution significative au sein de chaque groupe n'a été mise en évidence.

Variation CCE Cells/cm ² (SD)	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
Conventionnel	-111,24 (260,65)	-114,42 (290,16)	44,23 (255,37)	-5,71 (313,77)
Iontophorèse	48,33 (202,80)	66,55 (269,91)	-25 (191,51)	20,92 (266,39)
<i>P value</i>	<i>P < 0,05</i>	<i>P < 0,05</i>	<i>N.S.</i>	<i>N.S.</i>

Tableau 4 : Variation du comptage cellulaire endothélial sur 1 an.

I. Pachymétrie

A 1 et 3 mois post-opératoires, il n'y a pas de variation significative de la pachymétrie. Cependant, une diminution plus importante de l'épaisseur cornéenne au point le plus fin a été observée dans le groupe C-CXL, comparée au groupe I-CXL de façon significative à 6 mois ($-26,09 \mu\text{m} \pm 38,63$ vs $-1 \mu\text{m} \pm 12,17$, $p < 0,001$) et à 12 mois ($-14,65 \mu\text{m} \pm 12,48$ vs $-4,91 \mu\text{m} \pm 11,03$, $p < 0,01$) (**Tableau 5**). Au sein de chaque groupe, on met en évidence une diminution significative de la pachymétrie à 1 an comparée aux valeurs pré-opératoires avec $p < 0,001$ dans le C-CXL et $p < 0,05$ dans le I-CXL.

Variation pachymétrie μm (SD)	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
Conventionnel	-8,57 (32,28)	-21,76 (45,21)	-26,09 (38,63)	-14,65 (12,48)
Iontophorèse	-6,08 (11,13)	-7,23 (21,04)	-1 (12,17)	-4,91 (11,03)
<i>P value</i>	<i>N.S.</i>	<i>N.S.</i>	<i>P < 0,001</i>	<i>P < 0,01</i>

Tableau 5 : Variation de la pachymétrie sur 1 an.

Pour résumer, les variations des différents paramètres mesurés à 1 an post-opératoire dans les deux groupes sont représentées dans le **Tableau 6** ci-dessous.

	C-CXL, n=40	I-CXL, n=40	<i>P Value</i>
Moyenne MAVC (logMAR), (SD)	-0,091 (0,183)	0,013 (0,265)	1,840
Moyenne ES (D), (SD)	-0,28 (1,79)	-0,16 (2,10)	0,233
Moyenne Kmax (D), (SD)	-0,35 (2,21)	0,15 (1,49)	1,027
Moyenne Kmin (D), (SD)	-0,32 (1,70)	0,45 (0,95)	$p < 0,05$
Moyenne Kmoy (D), (SD)	-0,35 (1,99)	0,36 (1,24)	1,436
Moyenne Pachymétrie (μm), (SD)	-14,65 (12,48)	-4,91 (11,03)	$p < 0,01$
Moyenne CCE (cells/cm ²), (SD)	-5,71 (313,77)	20,92 (266,39)	0,246

Tableau 6 : Comparaison des variations des différents paramètres étudiés entre les deux groupes à 1 an post-opératoire.

IV. Discussion

Le crosslinking du collagène cornéen avec imprégnation de riboflavine et irradiation par les UVA est la dernière technique de référence pour la stabilisation des ectasies cornéennes comme le kératocône. Récemment, le crosslinking cornéen transépithélial par iontophorèse a été introduit dans lequel un faible courant électrique permet d'entraîner la pénétration de molécules chargées électriquement dans un tissu. Le mécanisme exact et l'efficacité de la diffusion de riboflavine par iontophorèse n'est pas encore complètement élucidé. De nombreuses études ont été publiées avec des résultats prometteurs, mais aucune n'a d'évaluation à suffisamment long terme et une assez grande cohorte pour prouver la stabilisation du kératocône. C'est pourquoi le but de notre étude est de démontrer l'équivalence entre le I-CXL et le C-CXL pour stabiliser un kératocône progressif ainsi qu'une diminution des effets secondaires et des complications dans le I-CXL, en raison de l'absence de désépithélialisation.

A. Critique des résultats

Selon notre étude, la douleur per-opératoire est similaire dans les deux techniques, du fait peut être de l'anesthésie topique. En revanche, le I-CXL est moins douloureux au troisième jour après l'intervention. La douleur post-opératoire de l'iontophorèse est liée au risque d'abrasion épithéliale lors de la pose ou du retrait de l'applicateur cornéen et à l'œdème cornéen induit par la procédure. Pour être plus précis, nous aurions pu évaluer la douleur chaque jour après l'intervention jusqu'à un retour à une EVA de 0. C'est ce qui a été étudié par Maurin *et al.* et qui retrouvent une douleur significativement moins importante dans l'iontophorèse à partir du 2^{ème} jour post opératoire (49). Un contrôle strict des prises médicamenteuses renforcerait également la validité de ces résultats. L'application d'une lentille thérapeutique en post-opératoire a pu minimiser l'écart de douleur entre les deux groupes compte tenu de son caractère antalgique mais ne pas poser de lentille dans le I-CXL aurait pu entraîner un biais de confusion.

Le I-CXL induit parfois comme le C-CXL des ulcères post-opératoires. Cependant, nous avons remarqué que les ulcères sont souvent plus petits. Nous pouvons penser que trois jours après le traitement, les ulcères sont souvent déjà cicatrisés. Si nous voulons approfondir sur les ulcères induits par les deux différentes techniques, nous devrions examiner les patients plus tôt, à 1 ou 2 jours post-opératoires et mesurer sa taille.

Une diminution du comptage cellulaire endothélial à 1 et 3 mois post-opératoires a été observée dans le groupe C-CXL, mais il s'est normalisé à 1 an. On peut penser qu'il se normalise grâce à une réorganisation cellulaire par migration. La densité cellulaire endothéliale est restée inchangée dans le groupe I-CXL, comme rapporté dans la littérature (43,45,46,47,48,50).

Nous avons observé une diminution de la pachymétrie à 1 an dans les 2 techniques. Néanmoins, l'amincissement de l'épaisseur cornéenne au point le plus fin dans le C-CXL à 6 et 12 mois post-opératoire était significativement plus important que dans le I-CXL. Bouheraoua, Buzzonetti, Vinciguerra, Li et Magli n'ont pas rapporté de modification significative de la pachymétrie dans le I-CXL (45,46,47,48,50), contrairement à Bikbova et Bikbov qui retrouvent une diminution significative de 30 μm à 6 mois (43).

Les patients traités par I-CXL ont présenté moins de douleurs post-opératoires avec une cicatrisation plus rapide, sans complications et en préservant le comptage cellulaire endothélial et la pachymétrie. Tous ces éléments vont en faveur d'une sécurité de ce traitement.

Sur le plan de l'acuité visuelle, même si aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes au cours de l'année de suivi, nous observons une amélioration de la MAVC chez les patients traités par C-CXL d'une ligne à 1 an, que nous ne retrouvons pas chez les patients traités par I-CXL. De la même façon, Bikbova et Bikbov n'ont pas rapporté de modification significative de la MAVC à 1 an dans le I-CXL (43). En revanche, Buzzonetti et Vinciguerra observent une amélioration de l'acuité visuelle (46,47). D'autre part, comme eux, nous ne retrouvons pas de modification significative à 1 an de l'équivalent sphérique.

Si l'on se concentre sur l'analyse des kératométries, même si les valeurs sont plutôt stables, on observe une tendance à l'amélioration dans le C-CXL et à l'aggravation dans le I-CXL. En effet, le Kmin à 1 an s'aggrave de façon significative dans le I-CXL alors qu'il a plutôt tendance à s'améliorer dans le C-CXL, et ce avec une différence significative entre les 2 groupes. Cette tendance à l'amélioration des kératométries à 1 an chez les patients traités par C-CXL et à l'aggravation chez les patients traités par I-CXL se retrouve également dans le Kmax et le Kmoy sans significativité. Les mêmes tendances sur le Kmax à 6 mois sont ressorties de l'étude de Bouheraoua *et al.* avec une absence de différence significative mais

un Kmax qui évolue vers une diminution dans le C-CXL et vers une augmentation dans le I-CXL (45). Par contre, Buzzonetti, Vinciguerra et Li n'observent aucune modification des kératométries maximale, minimale et moyenne (46,47,48). A l'inverse, Bikbova et Bikbov rapportent une amélioration significative des kératométries à 1 an (43). On peut supposer que sur un suivi à plus long terme une différence serait mise en évidence sur la kératométrie maximale, comme pour la kératométrie minimale à 1 an. D'autre part, on peut penser que l'aggravation initiale du Kmax à 1 mois dans le C-CXL est le témoin d'un remaniement épithélial plus important et donc d'une efficacité supérieure. Néanmoins, trois patients traités par I-CXL ont été retraités par C-CXL en raison d'une aggravation.

Un des résultats cliniques indirects de l'efficacité du CXL est la ligne de démarcation cornéenne. La profondeur moyenne de traitement du C-CXL est d'environ 300 μm avec une visibilité maximale à 1 mois notamment sous la forme d'une ligne hyper réfléchive à l'OCT (51,52). Elle a été interprétée comme un changement de la structure du collagène du stroma cornéen (52). La profondeur de la ligne de démarcation a été corrélée à l'efficacité du traitement par CXL car un traitement plus profond induit plus de modifications du collagène et la cornée est supposée être rigidifiée (51,53). Cependant cette supposition n'a jamais été clairement mise en évidence. Mastropasqua *et al.* ont récemment suggéré que la ligne de démarcation pourrait également être la conséquence d'une réaction inflammatoire non spécifique (54). Nous retrouvons, comme Bonnel et Bouheraoua (44,45), une ligne de démarcation plus rarement après I-CXL. Nous avons également remarqué qu'elle était souvent moins visible et donc plus difficile à analyser comme une discrète hyperréflexivité inhomogène. Le I-CXL semble donc « moins profond ».

B. Perspectives

A l'heure actuelle, un patient traité par CXL par iontophorèse doit être prévenu que la technique est en évaluation, avec moins de recul, qu'elle présente moins de risques, même si ceux-ci sont rares, avec par contre le risque d'une efficacité moindre et la nécessité de surveiller. En cas d'aggravation, un CXL conventionnel peut toujours être réalisé. Le I-CXL peut être employé dans certaines « indications limites » qui font parfois hésiter devant les complications possibles du C-CXL, telles que les pachymétries fines entre 350 et 400 μm correspondant à des kératocônes sévères, les patients avec une « bonne » acuité visuelle $> 8/10^{\text{ème}}$ correspondant au contraire à des kératocônes peu sévères, et les patients de plus

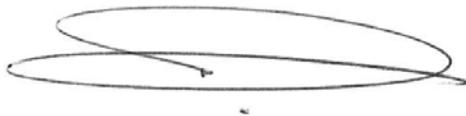
de 35 ans qui progressent plus lentement. En effet, le C-CXL requiert une pachymétrie minimale de 400 μm afin de protéger les cellules endothéliales cornéennes. Face à une pachymétrie fine, il faut coupler un OCT cornéen pour évaluer le rapport épaisseur stromale/épaisseur épithéliale.

D'autre part, si les paramètres de l'iontophorèse définis chez le lapin s'avéraient insuffisants chez l'homme, ils pourraient être modulés pour augmenter l'intensité du courant délivré ou la durée de la procédure afin de gagner en efficacité tout en préservant la tolérance. On peut considérer qu'une petite partie (15-20%) des rayonnements UV est absorbée par l'épithélium cornéen. Cela pourrait être compensé par une augmentation du temps d'application des UV d'environ 20%.

V. Conclusion

Le crosslinking du collagène cornéen par iontophorèse est une technique séduisante car moins douloureuse, plus rapide et moins à risque de complications. Les résultats expérimentaux sont encourageants. Toutefois, il convient de rester prudent devant les résultats cliniques préliminaires. Seule la procédure conventionnelle a fait la preuve d'un certain degré d'efficacité. Un plus grand nombre de patients traités, avec un recul plus long, en comparaison avec la technique de référence sont encore nécessaires pour évaluer l'effet du crosslinking par iontophorèse avec les paramètres actuels (1 mA pendant 5 min) à la technique de crosslinking conventionnel de référence.

vu, le Président du Jury
Pi. Fournie
Le 22/03/2016



Pr Pierre FOURNIE
Service Ophtalmologie
396 PURPAN - Hôpital Pierre Paul Riquet
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Bibliographie

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* févr 1998;42(4):297-319.
2. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord Curr Res.* 3 juin 2012;(Suppl 6).
3. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea.* oct 2002;21(7):671-9.
4. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 28 août 2000;93(5):403-9.
5. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol.* juill 1996;80(7):610-6.
6. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* avr 1998;24(4):456-63.
7. Ertan A, Kamburoğlu G. Intacs implantation using a femtosecond laser for management of keratoconus: Comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg.* sept 2008;34(9):1521-6.
8. Ferrara G, Torquetti L, Ferrara P, Merayo-Llodes J. Intrastromal corneal ring segments: visual outcomes from a large case series. *Clin Experiment Ophthalmol.* juill 2012;40(5):433-9.
9. Cheng YYY, Visser N, Schouten JS, Wijdh R-J, Pels E, van Cleynenbreugel H, et al. Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology.* févr 2011;118(2):302-9.
10. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* janv 2011;118(1):209-18.
11. Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, Stulting RD, Waring GO, Wilson LA, et al. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. Allograft rejection and survival. *Ophthalmology.* août 1987;94(8):935-44.
12. Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye Lond Engl.* 1990;4 (Pt 5):673-88.

13. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* mai 2003;135(5):620-7.
14. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* mai 2007;26(4):385-9.
15. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* août 2006;17(4):356-60.
16. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* mai 2008;34(5):796-801.
17. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol.* avr 2010;149(4):585-93.
18. Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, Azzolini C, Trazza S, Morengi E, et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology.* mai 2013;120(5):908-16.
19. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* janv 1998;66(1):97-103.
20. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* janv 2010;51(1):129-38.
21. Brummer G, Littlechild S, McCall S, Zhang Y, Conrad GW. The role of nonenzymatic glycation and carbonyls in collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 2011;52(9):6363-9.
22. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 2012;53(4):2360-7.
23. Sloot F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* août 2013;39(8):1141-5.
24. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg.* déc 2010;36(12):2105-14.
25. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* août 2009;35(8):1358-62.

26. Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg.* avr 2009;35(4):788-91.
27. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* nov 2007;33(11):1982-4.
28. Vinciguerra P, Albè E, Romano MR, Sabato L, Trazza S. Stromal opacity after cross-linking. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. mars 2012;28(3):165.
29. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonou VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* janv 2012;153(1):24-8.
30. Spoerl E, Hoyer A, Pillunat LE, Raiskup F. Corneal cross-linking and safety issues. *Open Ophthalmol J.* 2011;5:14-6.
31. Raiskup F, Pinelli R, Spoerl E. Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. *Curr Eye Res.* mars 2012;37(3):234-8.
32. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* févr 2012;38(2):283-91.
33. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* août 2013;39(8):1157-63.
34. Soeters N, Wisse RPL, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* mai 2015;159(5):821-8.e3.
35. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. déc 2014;30(12):837-42.
36. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. déc 2014;30(12):843-9.
37. Selinger E. Iontophoresis with contract lens type and eyecup electrodes some points of the theory and technic of ion transfer. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1929. nov 1947;38(5):645-53.

38. Arboleda A, Kowalczyk L, Savoldelli M, Klein C, Ladraa S, Naud M-C, et al. Evaluating in vivo delivery of riboflavin with coulomb-controlled iontophoresis for corneal collagen cross-linking: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 2014;55(4):2731-8.
39. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy SD, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 18 mars 2014;
40. Lombardo M, Serrao S, Carbone G, Lombardo G. Corneal light backscattering after transepithelial corneal crosslinking using iontophoresis in donor human corneal tissue. *J Cataract Refract Surg.* mars 2015;41(3):635-43.
41. Lombardo M, Serrao S, Rosati M, Ducoli P, Lombardo G. Biomechanical changes in the human cornea after transepithelial corneal crosslinking using iontophoresis. *J Cataract Refract Surg.* oct 2014;40(10):1706-15.
42. Mastropasqua L, Lanzini M, Curcio C, Calienno R, Mastropasqua R, Colasante M, et al. Structural modifications and tissue response after standard epi-off and iontophoretic corneal crosslinking with different irradiation procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 2014;55(4):2526-33.
43. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol (Copenh).* févr 2014;92(1):e30-4.
44. Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, Bedubourg G, Sendon D, Froussart-Maille F, et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ 1995.* janv 2015;31(1):36-40.
45. Bouheraoua N, Jouve L, Sanharawi M El, 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.* nov 2014;55(11):7601-9.
46. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea.* mai 2015;34(5):512-5.
47. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg Thorofare NJ 1995.* nov 2014;30(11):746-53.
48. Li N, Fan Z, Peng X, Pang X, Tian C. Clinical observation of transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin in treatment of keratoconus. *Eye Sci.* sept 2014;29(3):160-4.

49. Maurin C, Daniel E, Bonnin N, Pereira B, Monneyron N, Peltier C, et al. [Assessment of postoperative pain after corneal collagen cross-linking by iontophoresis vs the rapid epithelium-off technique in progressive keratoconus patients]. *J Fr Ophtalmol*. déc 2015;38(10):904-11.
50. Magli A, Chiariello Vecchio E, Carelli R, Piozzi E, Di Landro F, Troisi S. Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up. *Int Ophthalmol*. 24 déc 2015;
51. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TTJM, Webers CAB, Nuijts RMMA. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol*. déc 2009;148(6):844-51.e2.
52. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. oct 2006;25(9):1057-9.
53. Yam JCS, Chan CWN, Cheng ACK. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT After CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. juill 2012;28(7):475-81.
54. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L, et al. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea*. juin 2013;32(6):855-61.

CROSSLINKING DU COLLAGENE CORNEEN PAR IONTOPHORESE VERSUS PROCEDURE CONVENTIONNELLE

Thèse soutenue à Toulouse le 21 Avril 2016

Résumé :

Objectif : Comparer l'efficacité et la sécurité du crosslinking du collagène cornéen (CXL) transépithélial par iontophorèse avec la procédure conventionnelle à 1 an dans le traitement du kératocône évolutif.

Méthode : 80 yeux ont été randomisés et traités par CXL par iontophorèse ou par CXL conventionnel. La solution de riboflavine a été administrée par iontophorèse pendant 5 min suivi d'une irradiation par UVA à 10 mW/cm² pendant 9 minutes. Les patients ont été examinés avant la chirurgie puis à 1, 3, 6 et 12 mois post-opératoires. Les kératométries, la meilleure acuité visuelle corrigée, l'équivalent sphérique, le comptage cellulaire endothélial et la pachymétrie étaient mesurés.

Résultats : A un an, on ne rapporte pas de différence significative d'évolution entre les 2 groupes de la meilleure acuité visuelle corrigée, de l'équivalent sphérique, des kératométries maximale et moyenne et du comptage cellulaire endothélial. La kératométrie minimale a, par contre, significativement progressé à 1 an dans le I-CXL ($0,45 \pm 0,95$) comparativement au C-CXL ($-0,32 \pm 1,70$), $p < 0,05$.

Conclusion : Même si ces résultats préliminaires sont encourageants (moins de douleurs, plus rapide, moins à risque de complications), il convient de rester prudent en attendant une cohorte plus grande et un suivi plus long.

TITRE EN ANGLAIS : Transepithelial corneal collagen crosslinking using iontophoresis in progressive keratoconus: 1 year results

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : kératocône, crosslinking, iontophorèse, riboflavine, transépithélial

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur François MALECAZE