

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1556

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Kévin PIERNÉ

le 20 Octobre 2016

TRAITEMENT DU KÉRATOCÔNE
PAR CROSSLINKING DU COLLAGÈNE CORNÉEN
GUIDÉ PAR LA TOPOGRAPHIE CORNÉENNE :
RÉSULTATS CLINIQUES

Directrice de thèse : Dr Myriam CASSAGNE

JURY

Monsieur le Professeur François MALECAZE

Monsieur le Professeur Bernard FRAYSSE

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIÉ

Monsieur le Docteur Vincent SOLER

Madame le Docteur Myriam CASSAGNE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARRROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	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. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
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 Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIE Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Ollmer	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biologie Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépat-Gastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E)	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr VIDAL Marc
Pr STILLMUNKES André
Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOIGARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Veronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jili	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cecile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS.....	8
RÉSUMÉ.....	9
INTRODUCTION.....	10
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	11
DESIGN	
POPULATION INCLUSE	
EXAMEN DES PATIENTS	
PROCÉDURE CHIRURGICALE	
CRITÈRES D'ÉVALUATION	
ANALYSE STATISTIQUE	
RÉSULTATS.....	19
POPULATION	
MESURES TOPOGRAPHIQUES	
ACUITÉ VISUELLE	
LIGNE DE DÉMARCATIION	
MICROSCOPIE CONFOCALE	
SÉCURITÉ D'EMPLOI	
DISCUSSION.....	30
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAPHIE.....	35

ABRÉVIATIONS

CXL : Crosslinking du collagène cornéen

- C-CXL : Crosslinking du collagène cornéen conventionnel
- TG-CXL : Crosslinking du collagène cornéen guidé par la topographie cornéenne

D : Dioptrie(s)

Kmax : Kératométrie maximale

Kmin : Kératométrie minimale

Log (MAR) : Logarithme du minimum d'angle de résolution

MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée

MAVNC : Meilleure acuité visuelle non corrigée

MC : Microscopie confocale

mm² : Millimètre carré

MS : Microscopie spéculaire

OCT : Tomographie en cohérence optique

UVA : Ultraviolets-A

vs : Versus

µm : Micromètre

RÉSUMÉ

Objectif

Comparer le crosslinking du collagène cornéen sectoriel guidé par la topographie cornéenne (TG-CXL) au crosslinking conventionnel (C-CXL) dans le traitement du kératocône évolutif.

Méthodes

Essai clinique prospectif, non randomisé, incluant 60 patients : 30 yeux traités par TG-CXL et 30 traités par C-CXL, selon le protocole de Dresden. Pour le TG-CXL, après désépithélialisation ciblée en regard du cône, la riboflavine est instillée pendant 10 min puis exposée à des UV-A en mode pulsé (30mW/cm²), guidés par la localisation topographique de l'ectasie cornéenne. Le suivi des patients a été réalisé sur 12 mois. Les valeurs de kératométrie maximale (Kmax), de kératométrie moyenne de l'hémi-cornée inférieure (indice I), de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et les densités nerveuses et cellulaires mesurées en microscopie confocale ont été comparées en préopératoire et à 12 mois. La profondeur de la ligne de démarcation observée en tomographie par cohérence optique a été comparée en préopératoire et à 1 mois.

Résultats

Dans le groupe TG-CXL le Kmax et l'indice I ont diminué de façon statistiquement significative : -1.07D (p<0.001) et -0.97D (p<0.001) respectivement, alors qu'ils sont restés stables dans le groupe C-CXL : 0.4D (p=0.2598) et 0.5D (p=0.2815) respectivement. La MAVC s'est vue significativement améliorée dans le groupe TG-CXL (p<0.05) contrairement au groupe C-CXL (p=0.104). L'analyse stromale en microscopie confocale objectivait moins de dommages et une cicatrisation plus rapide dans la région opposée que dans la région du cône dans le groupe TG-CXL. Une ligne de démarcation stromale était apparente dans les 2 groupes à 1 mois, de profondeur similaire au sommet du cône (p=0.391) mais plus superficielle dans la région opposée en TG-CXL (p<0.0001).

Conclusions

A 12 mois le TG-CXL semble aussi sûr que le C-CXL avec un affaissement plus marqué du Kmax, de l'indice I et une amélioration significative de la MAVC. Le TG-CXL induit un gradient biologique entre le cône et la région opposée permettant une repousse nerveuse et cellulaire plus rapide.

INTRODUCTION

Le kératocône est une affection cornéenne évolutive à l'origine d'une ectasie détériorant la qualité optique en induisant un astigmatisme irrégulier ou des opacités cornéennes¹. Dans les cas les plus sévères un recours à la greffe cornéenne s'avère indispensable. Le crosslinking du collagène cornéen (CXL) est une technique chirurgicale décrite par Seiler et al en 2003², permettant de rigidifier la cornée et bloquer la progression du kératocone.³

Lors d'un CXL conventionnel (C-CXL), le stroma cornéen est imprégné d'une solution de riboflavine avant d'être exposé à un faisceau uniforme d'ultraviolets-A (UVA). Les récentes études sur la biomécanique cornéenne suggèrent que la zone de faiblesse serait électivement localisée sur le cône des cornées kératocôniques^{4,5}. Un CXL personnalisé pour renforcer spécifiquement cette région constituerait une stratégie intéressante afin de redistribuer les index de résistances biomécaniques de la cornée. Ce CXL guidé par la topographie cornéenne (TG-CXL) pourrait donc optimiser la procédure standard et contribuer à améliorer l'acuité visuelle en régularisant le rayon de courbure.⁶ Nous avons conduit un essai clinique prospectif afin de comparer le TG-CXL au gold standard C-CXL.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

DESIGN

Il s'agit d'un essai prospectif, comparatif, non randomisé mené dans le Centre de Référence National du Kératocône de Toulouse (Service d'Ophtalmologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France).

L'accord du comité d'éthique de la Société Française d'Ophtalmologie a été obtenu (IRB 00008855 Société Française d'Ophtalmologie IRB#1) et l'essai a été conduit en respectant les principes éthiques de la déclaration de Helsinki.

POPULATION

60 yeux de 60 patients ont été inclus entre Novembre 2014 et Juillet 2015. 30 ont bénéficié du traitement par TG-CXL. Après constitution du groupe d'étude, un groupe contrôle traité par C-CXL a été formé avec 30 yeux appariés selon l'âge, le sexe, le stade de kératocône, les kératométries maximales et minimales (Kmax and Kmin), la meilleure acuité visuelle corrigée et non corrigée (MAVC et MAVNC).

Les critères d'inclusion étaient :

- l'âge ≥ 16 ans
- la présence d'un kératocône évolutif, défini comme une progression du Kmax $> 1D$ dans les 12 mois précédents
- la mesure d'une pachymétrie centrale $\geq 400 \mu m$

Tous les patients devaient signer un formulaire de consentement avant d'être enrôlés dans l'étude. Il en était de même pour les patients de moins de 18 ans pour lesquels le consentement des parents ou tuteurs légaux a également été recueilli.

Etaient exclus les patients :

- atteints d'autre pathologie oculaire
- aphake ou pseudophake
- présentant un antécédent de brûlure chimique, de chirurgie cornéenne ou d'insertion d'anneau intra cornéen.

EXAMENS

Les contrôles post opératoires étaient réalisés le deuxième jour (J2) (pour retrait de la lentille thérapeutique et contrôle des complications précoces), puis à un (M1), trois (M3), six (M6) et 12 mois (M12) post opératoire.

Les visites de contrôle incluait

- une topographie cornéenne (WaveLight® Oculyzer™ II, Alcon, U.S),
- une tomographie en cohérence optique du segment antérieur, (OCT) (Spectralis®, Heidelberg, Germany),
- un examen en microscopie confocale (MC) (HRT® Rostock Cornea Module, Heidelberg, Germany),
- une microscopie spéculaire (MS) (SP 2000P, Topcon, Japan),
- une évaluation de la MAVC et MAVNC,
- un examen biomicroscopique du segment antérieur en lampe à fente.

PROCÉDURE CHIRURGICALE

Procédure C-CXL

Le C-CXL a été réalisé selon le protocole historique décrit à Dresden². Après instillation d'un anesthésiant topique (Tétracaïne[®], Novartis, Suisse), une désépithélialisation mécanique à la brosse (Amoils épithélial scrubber, Toronto, Canada) était effectuée sur les 9 mm centraux. Une goutte de riboflavine 0.1% (Ricola[®], Sooft, Italie) était ensuite instillée toutes les minutes pendant 20 minutes. Enfin le stroma cornéen était exposé sous lampe UVA délivrant une puissance de 3 mW/cm² pendant 30 minutes (VEGA CBM-X-Linker C.S.O. Srl, Florence, Italie).

Procédure TG-CXL

Après instillation d'un anesthésiant topique (Tétracaïne[®], Novartis, Suisse), une désépithélialisation mécanique limitée a été effectuée en regard de la région cornéenne désignée pour être exposée aux UVA. Une goutte de riboflavine 0.1% (VibeX Rapid[®], Avedro, USA) était ensuite instillée toutes les 2 minutes pendant 10 minutes. Enfin le stroma cornéen était exposé aux UVA grâce au dispositif ce marked (EU1507401) KXL II[®] device (Avedro, USA).

Le profil de délivrance des UV était personnalisé selon un motif en 3 disques concentriques superposés, centrés sur le point le plus haut des cartes topographiques d'élévation postérieure. Le disque le plus central devait englober l'ensemble de la région avec une élévation postérieure anormale et celle incluant la valeur du Kmax. Les deux cercles extérieurs ont été placés de façon à englober la surface restante présentant une courbure axiale antérieure anormale. Les transitions entre les différentes zones de traitement ont été placées dans les régions où s'effectuaient les plus grands changements sur les rayons de courbure axiale

antérieure. L'énergie totale dispensée variait entre $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ pour l'aire la plus périphérique à $15\text{J}/\text{cm}^2$ pour la plus centrale (Figure 1). Les UVA étaient délivrés à la puissance de $30\text{mW}/\text{cm}^2$, en mode pulsé, à 1 seconde d'intervalle.

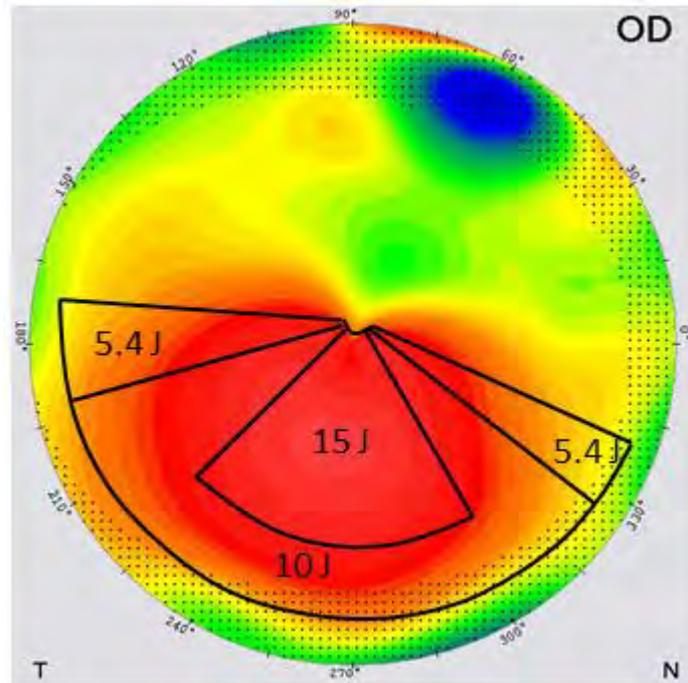


Figure 1. Exemple de carte thérapeutique personnalisée.

L'énergie maximum d'UVA délivrée est centrée sur le sommet du cône (15J) et progressivement dégressive (de 10J à 5.4J) vers la périphérie.

Au terme des procédures C-CXL ou TG-CXL, un antibiotique topique (Quinofree[®], Théa, France) et une lentille thérapeutique contact (AIR OPTIX[®] NIGHT & DAY[®] AQUA, Alcon, France) étaient appliqués. Le traitement en postopératoire incluait un antibiotique topique (Quinofree[®], Théa, France) pendant 7 jours et un anti inflammatoire topique (Ocufen[®], Horus Pharma, France) pendant 15 jours, débuté une semaine après la chirurgie.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Le critère d'évaluation principal était la comparaison des valeurs de Kmax mesurées à 12 mois et en préopératoire sur les cartes topographiques de courbure cornéenne axiale antérieure.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- Une analyse qualitative des modifications objectivées sur les cartes différentielles (entre les cartes de courbure axiale antérieure obtenues à 12 mois et en préopératoire)

- Une analyse quantitative des variations topographiques :

Nous avons défini

- un indice S (pour indice supérieur) correspondant à la kératométrie moyenne de 5 points de l'hémi-cornée supérieure, situés sur le cercle des 3mm centraux et croisant les axes à 30°, 60°, 90°, 120° et 150°)
- et un indice I (pour indice inférieur) correspondant à la kératométrie moyenne de 5 points de l'hémi-cornée inférieure situés sur le même cercle et croisant les axes 210°, 240°, 270°, 300° and 330°) (Figure 2). L'analyse normative correspondait à la variation des indices I et S à 12 mois comparés aux valeurs préopératoires.

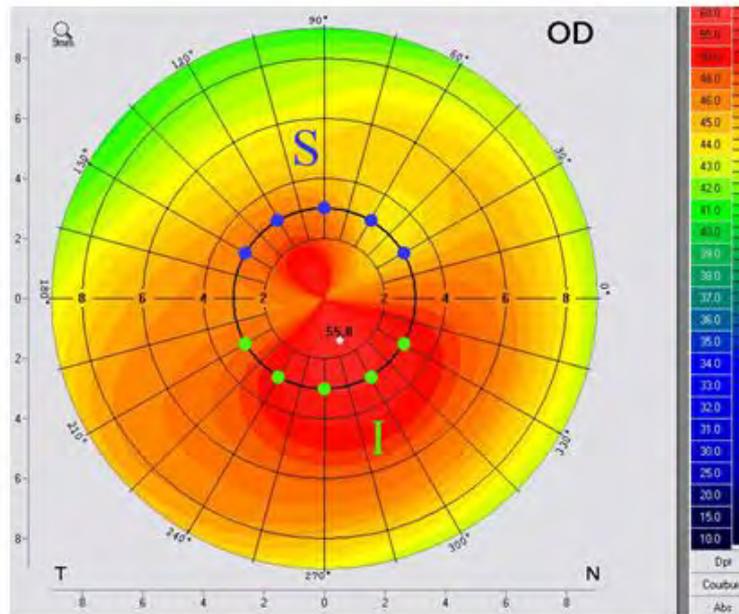


Figure 2. Localisation des points de valeurs kératométriques utilisées pour le calcul des indices I et S à partir de la carte topographique de courbure axiale antérieure.

- L'évolution des MAVC et MAVNC, mesurées dans des conditions standardisées à l'aide d'optotypes de Monoyer, projetés sur un écran à une distance de 5 m. L'acuité visuelle était ensuite convertie en logarithme du minimum d'angle de résolution, $\log(\text{MAR})$.

- La profondeur de la ligne de démarcation observée en OCT. Nous avons comparé la zone traitée adjacente au sommet du cône nommée "région du cône", à la cornée "épargnée" diamétralement opposée nommée "région opposée".

- Les densités nerveuses et cellulaires estimées en MC dans ces 2 mêmes régions. L'analyse a été effectuée en aveugle par deux examinateurs indépendants (M.C. et K.P.) en employant les logiciels Neuron J (National Institute of Health Bethesda, MD, USA) pour estimer la densité nerveuse et Image J⁷ (National Institute of Health Bethesda, MD, USA) pour mesurer la densité cellulaire.

ANALYSE STATISTIQUE

La présence d'une ligne de démarcation visualisée sur les coupes OCT était comparée en utilisant le test chi-carré.

Les comparaisons de tous les autres paramètres au sein de chaque groupe ou entre les 2 groupes ont été effectuées en utilisant le test T de Student.

Les données, exprimées en moyenne \pm déviation standard (moy \pm SD), étaient considérées comme statistiquement significative pour toute valeur de $p < 0.05$.

RÉSULTATS

POPULATION

Les groupes étant appariés, il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes selon les caractéristiques évaluées à l'inclusion (Tableau 1). Les 60 patients ont tous été examinés à 12 mois (30 traités par TG-CXL versus 30 traités par C-CXL).

Caractéristiques	TG-CXL, n=30	C-CXL, n=30	Valeur de p
Age, années (\pm SD)	23.90 (7.24)	23.17 (4.63)	0.36
Sexe, homme femme n(%)	21 (70) 9 (30)	24 (80) 6 (20)	0.82
Stade de kératocône, n (\pm SD)	2.21 (0.93)	2.16 (1.08)	0.27
Kmax, dioptries (\pm SD)	59.23 (7.54)	60.04 (9.69)	0.61
Kmin, dioptries (\pm SD)	47.12 (3.80)	47.02 (5.15)	0.86
MAVNC, log(MAR) (\pm SD)	0.7091 (0.4130)	0.7005 (0.3363)	0.93
MAVC, log(MAR) (\pm SD)	0.2996 (0.1907)	0.3028 (0.2317)	0.95

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et oculaires des patients

MESURES TOPOGRAPHIQUES

L'analyse qualitative des cartes différentielles objective un affaissement du cône. Une décroissance significative du Kmax était observée en TG-CXL à M6 et M12 (respectivement $-1.29 \pm 2.44D$, min -7.9 / max 4.7 , $p=0.0069$ et $-1.07 \pm 1.70 D$, min -4.4 / max 1.6 , $p<0.001$), et une majoration non significative en C-CXL (respectivement $0.44 \pm 1.61D$, min -3 / max 3.4 , $p=0.2282$ et $0.4 \pm 1.75 D$ min -3.3 / max 4.1 , $p=0.2598$), correspondant à une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p<0.01$). Le pourcentage d'yeux ayant perdu une dioptrie ou plus est significativement plus important en TG-CXL (45.2%) qu'en C-CXL (15.3%), $p<0.05$ (Figure 3).

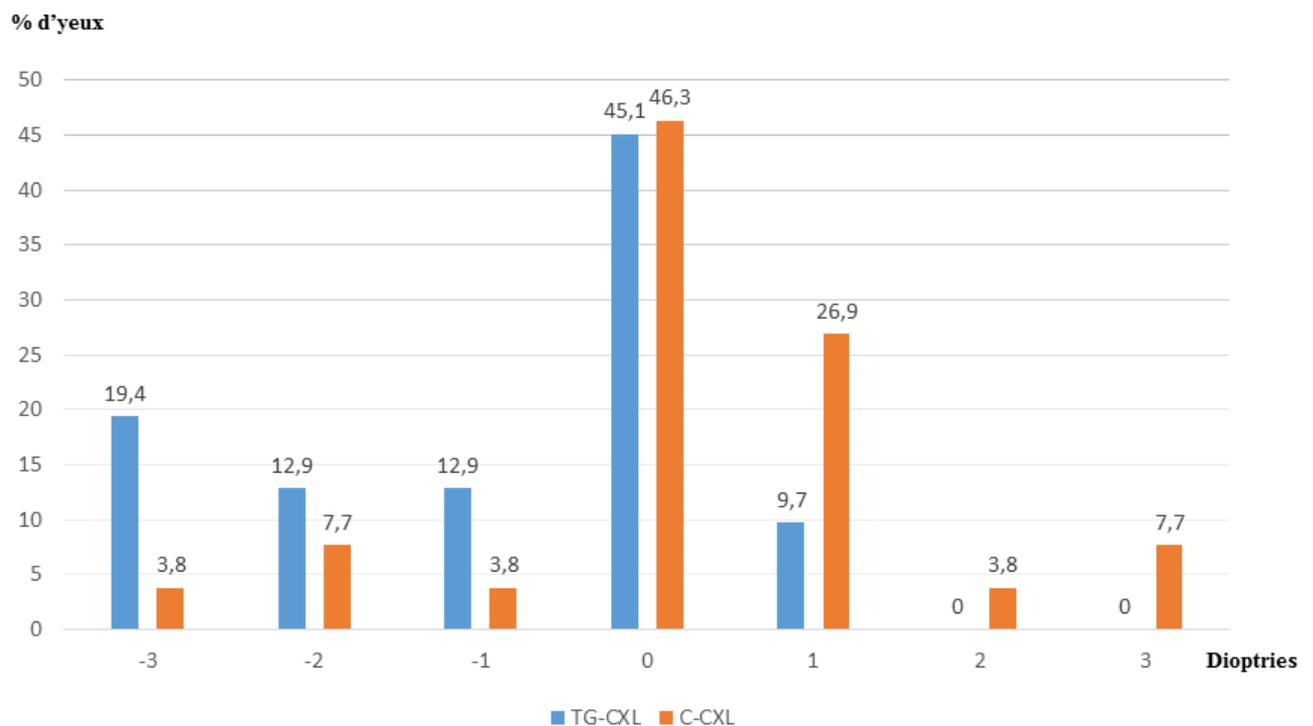


Figure 3. Histogramme des variations en dioptries des valeurs de Kmax à 12 mois.

En TG-CXL, nous avons observé une décroissance significative de l'indice I à M6 et M12 (respectivement -1.017 ± 1.367 , min -5.720 / max 0.6 , $p < 0.001$ et -0.966 ± 1.204 , min -3.83 / max 1.02 , $p < 0.001$) alors qu'il n'y avait pas de changement significatif de l'indice S (respectivement 0.063 ± 1.943 , min -8.02 / max 2.740 , $p = 0.859$ et 0.645 ± 1.832 , min -5.22 / max 7 , $p = 0.059$).

En C-CXL, aucun changement significatif n'a été mis en évidence que ce soit pour l'indice I (0.87 ± 2.369 , min -2.260 /max 8.360 , $p = 0.085$ à M6 et 0.5 ± 2.423 , min -2.450 /max 8.32 , $p = 0.281$ à M12) ou l'indice S (0.580 ± 2.03 , min -2.120 /max 8.94 , $p = 0.1748$ à M6 et 0.636 ± 2.242 , min -3.15 /max 9.88 , $p = 0.145$ à M12).

ACUITÉ VISUELLE

A M12, la MAVNC et la MAVC se sont améliorées respectivement de 0.6540 ± 0.4036 ($p=0.557$) et 0.2162 ± 0.2495 ($p<0.05$) log (MAR) en TG-CXL et 0.6149 ± 0.3515 ($p=0.197$) et 0.2648 ± 0.2574 ($p=0.104$) log (MAR) en C-CXL. 64.5% des yeux traités par TG-CXL et 45.6% de ceux traités par C-CXL ont été améliorés d'au moins une ligne d'acuité visuelle sur l'échelle de Monoyer. Aucun changement d'acuité visuelle n'a été observé chez 12.9% des yeux TG-CXL et chez 24.1% des yeux C-CXL (Figure 4). 22.6% des TG-CXL et 30.3% des C-CXL ont perdu au moins une ligne d'acuité visuelle sur l'échelle de Monoyer. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la MAVC.

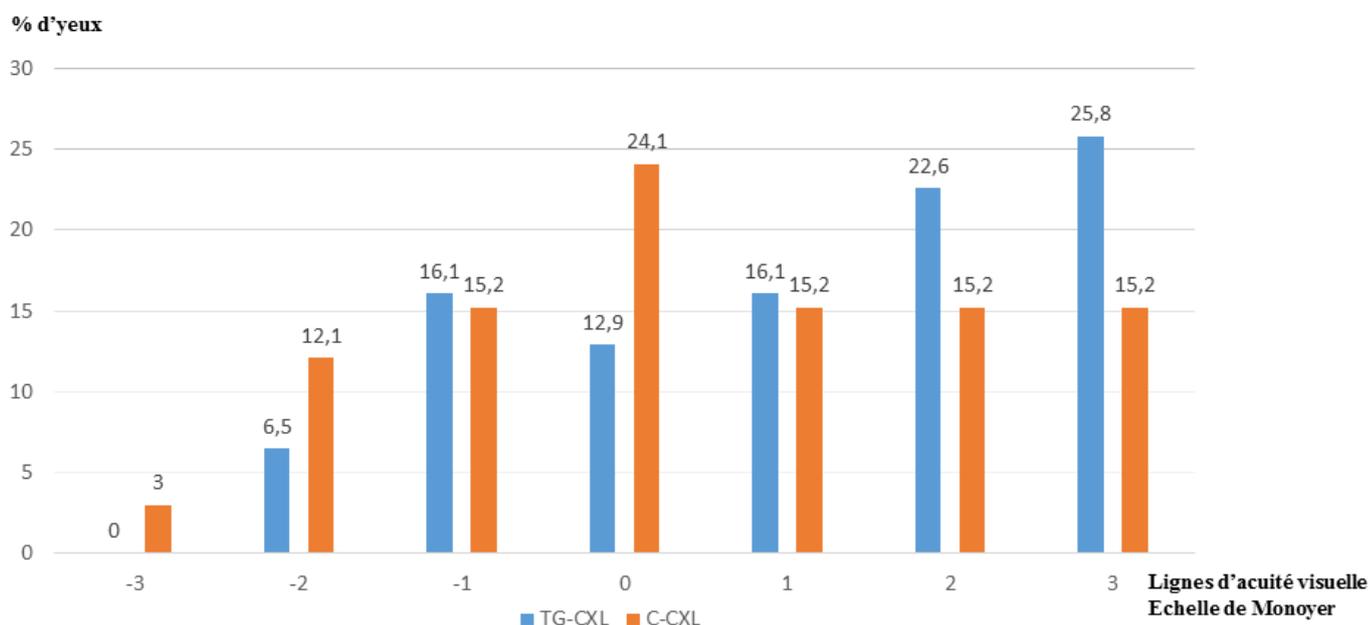


Figure 4. L'histogramme décrit les variations de meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois en termes de gain ou perte de lignes selon l'échelle de Monoyer.

LIGNE DE DÉMARCATIION EN OCT

Dans les deux groupes, une ligne de démarcation était individualisable à M1 avec une profondeur similaire dans la région du cône (Figure 5). En C-CXL, la profondeur moyenne était équivalente dans la région du cône et la région opposée (respectivement $232 \pm 43 \mu\text{m}$ et $245 \pm 73 \mu\text{m}$, $p=0.391$). A l'inverse, en TG-CXL, nous avons mis en évidence une ligne de démarcation plus profonde dans la région de cône que dans la région opposée (respectivement $242 \pm 46 \mu\text{m}$ et $182 \pm 59 \mu\text{m}$, $p<0.0001$). Après un mois, aucune ligne de démarcation n'était clairement visible dans aucun des 2 groupes.

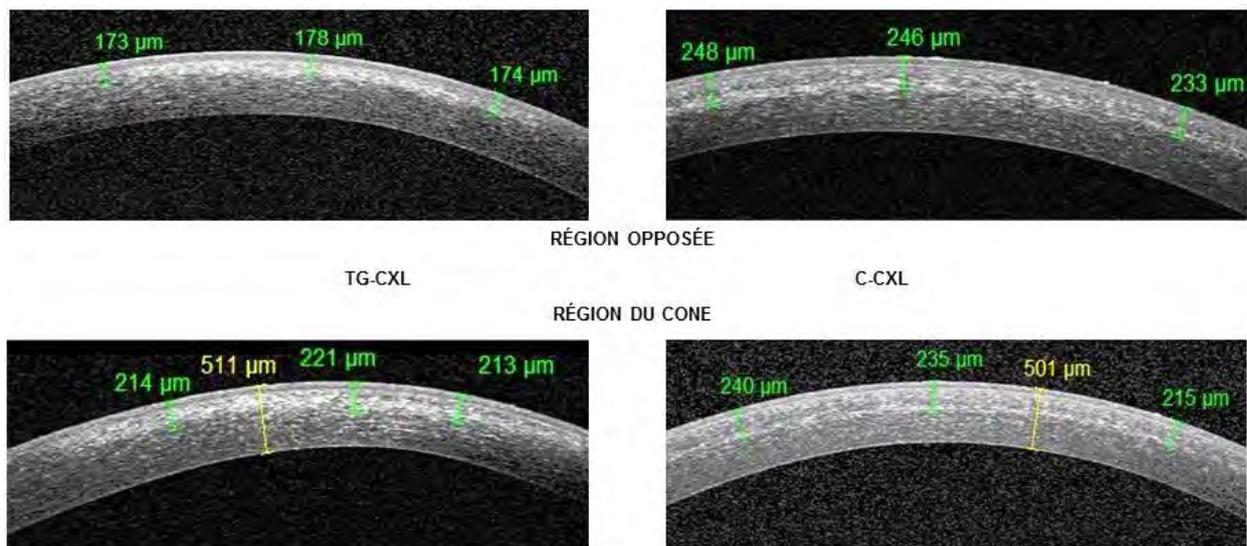


Figure 5. Exemples de lignes de démarcation stromale dans les 2 groupes à M1

En TG-CXL la profondeur moyenne de la ligne de démarcation est plus importante dans la région du cône que dans la région opposée, en C-CXL la ligne de démarcation apparaît aussi profonde dans la région du cône que dans la région opposée.

MICROSCOPIE CONFOCALE (Tableau 2)

Densité nerveuse

La densité nerveuse a diminué dans les deux groupes au sein de la région du cône. La repousse nerveuse a eu progressivement lieu au cours du suivi sans différence significative entre les patients traités par TG-CXL ou C-CXL à M1 (respectivement 1.94 ± 3.45 vs 1.81 ± 1.10 nerfs/mm², $p=0.900$), M3 (respectivement 2.02 ± 2.29 vs 2.58 ± 1.73 nerfs/mm², $p=0.574$), M6 (6.93 ± 3.59 vs 5.64 ± 3.44 nerfs/mm², $p=0.423$) et M12 (12.35 ± 3.02 vs 10.17 ± 1.02 nerfs/mm², $p=0.075$).

En TG-CXL, la densité nerveuse au sein de la zone non traitée était moins importante que la densité nerveuse préopératoire (5.90 ± 5.04 vs 13 ± 4.69 nerfs/mm², $p<0.01$) à M1. Cette dénervation était significativement moindre comparée à celle observée dans la région du cône en TG-CXL (1.94 ± 3.45 nerfs/mm², $p<0.001$) ou à la région opposée en C-CXL (2.52 ± 1.61 nerfs/mm², $p<0.001$) (Figures 6 A et B).

La densité nerveuse en C-CXL était similaire dans la région opposée et dans la région du cône à M1 (respectivement 2.52 ± 1.61 vs 1.81 ± 1.10 nerfs/mm², $p=0.144$), M3 (2.36 ± 1.65 vs 2.58 ± 1.73 nerfs/mm², $p=0.563$), M6 (5.77 ± 3.05 vs 5.64 ± 3.44 nerfs/mm², $p=0.862$) et M12 (10.1 ± 1.09 vs 10.17 ± 1.02 nerfs/mm², $p=0.713$).

En TG-CXL, la différence entre la région opposée et le cône était statistiquement significative à M1 (respectivement, 5.90 ± 5.04 vs 1.94 ± 3.45 nerfs/mm², $p<0.001$), et M3 (5.98 ± 4.65 vs 2.02 ± 2.29 nerfs/mm², $p<0.001$). Cette

différence n'était plus significative à M6 (7.29 ± 3.72 vs 6.93 ± 3.59 nerfs/mm², $p=0.617$) et M12 (12.01 ± 2.94 vs 12.35 ± 3.02 nerfs/mm², $p=0.285$).

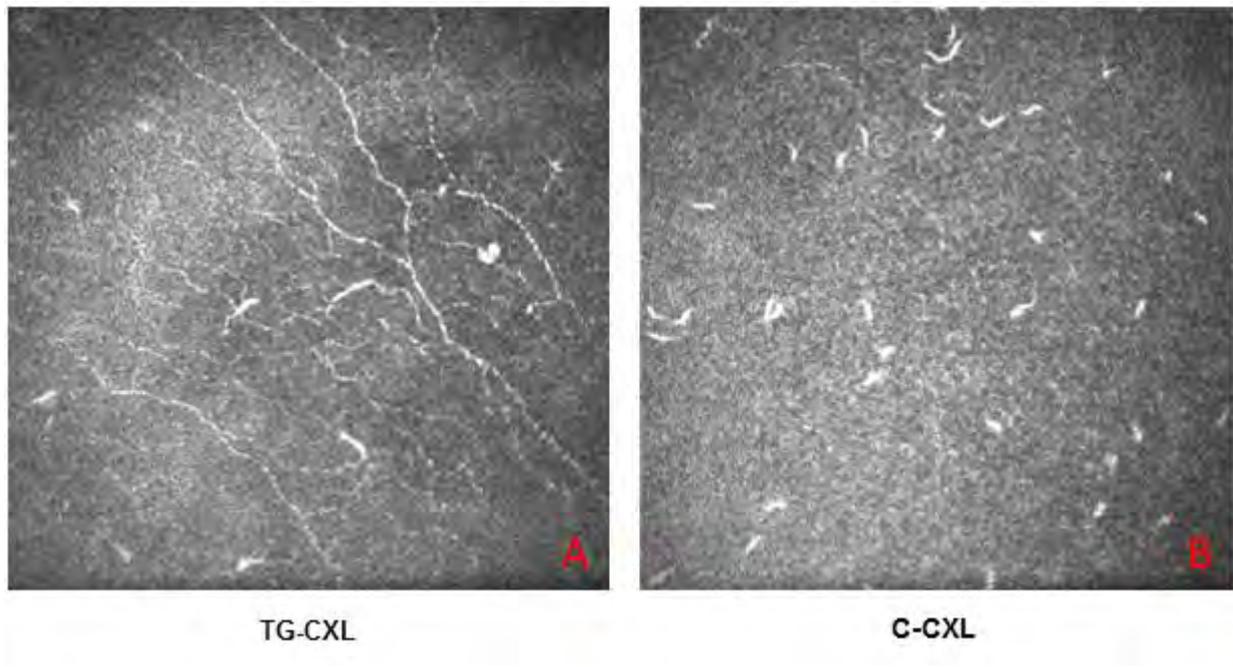


Figure 6.

A et B: Exemples d'images acquises à 1 mois en microscopie confocale reflétant la densité nerveuse dans la région opposée au cône dans chaque groupe.

En TG-CXL la densité nerveuse moyenne diminue moins qu'en C-CXL.

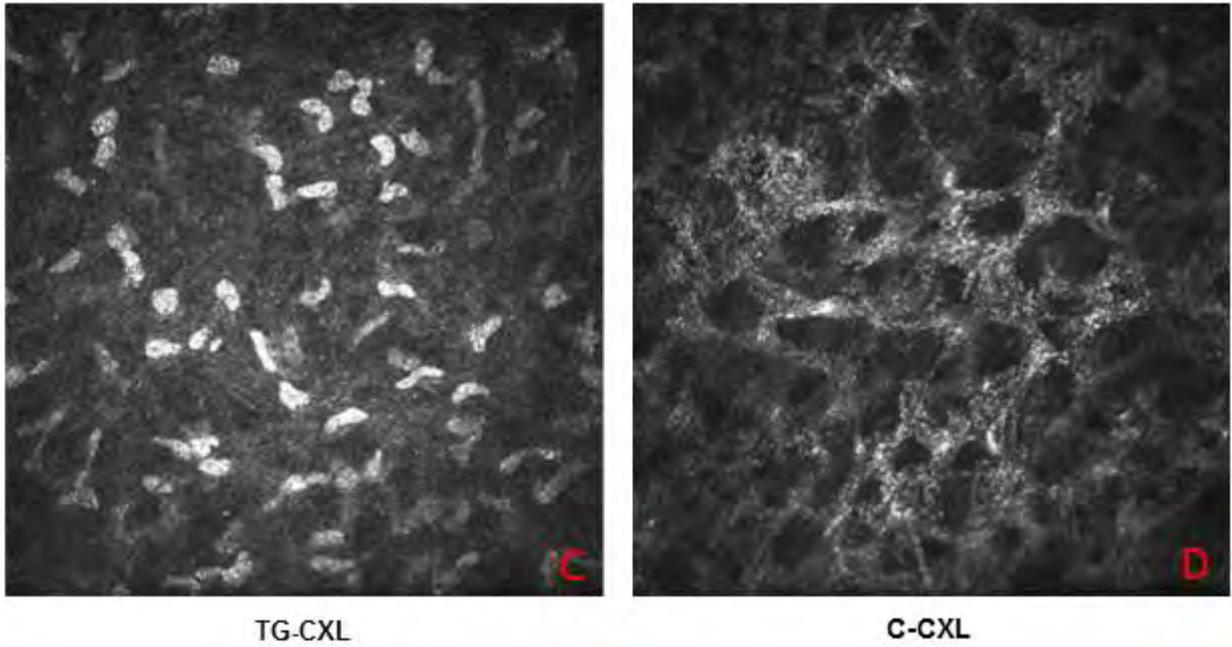
Densité cellulaire

Au sein de la région du cône, l'apoptose cellulaire était semblable entre les patients TG-CXL et C-CXL à M1 (respectivement 205.5 ± 70.1 vs 179.4 ± 77.4 cellules/mm², $p=0.335$), M3 (215.1 ± 71.1 vs 238.1 ± 40.2 cellules/mm², $p=0.489$), M6 (266.4 ± 63.4 vs 264.1 ± 111.4 cellules/mm², $p=0.95$) et M12 (309.7 ± 57.5 vs 286.6 ± 43.7 cellules/mm², $p=0.344$).

En TG-CXL nous avons observé une perte cellulaire à M1 en comparaison aux valeurs préopératoires au sein de la région opposée (respectivement 264.3 ± 84.5 vs 328.4 ± 116.6 cellules/mm², $p<0.02$). Cependant, cette apoptose cellulaire au sein de la région opposée était moins importante que dans la région du cône en TG-CXL (205.5 ± 70.1 cellules/mm², $p<0.001$) et que la région opposée en C-CXL (176.3 ± 65 cellules/mm², $p<0.01$) (Figures 6 C et D).

La densité cellulaire en C-CXL était similaire entre la région opposée et la région du cône à M1 (176.3 ± 65 vs 179.4 ± 77.4 cellules/mm², $p=0.787$), M3 (230.6 ± 36.4 vs 238.1 ± 40.2 cellules/mm², $p=0.528$), M6 (271.4 ± 72.8 vs 264.1 ± 111.4 cellules/mm², $p=0.683$) et M12 (295.5 ± 54.2 vs 286.6 ± 43.7 cellules/mm², $p=0.504$).

En TG-CXL, la différence entre la région opposée et la région du cône était statistiquement significative à M1 (respectivement 264.3 ± 84.5 vs 205.5 ± 70.1 cellules/mm², $p<0.004$) et M3 (271.3 ± 101.8 vs 215.1 ± 71.1 cellules/mm², $p<0.002$). Cette différence n'était plus significative à M6 (284.6 ± 46.9 vs 266.3 ± 63.4 cellules/mm², $p=0.443$) et M12 (310.6 ± 67.8 vs 309.7 ± 57.5 cellules/mm², $p=0.872$).



C et D: Exemples d'images acquises à 1 mois en microscopie confocale reflétant les populations de kératocytes antérieurs de la région opposée au cône dans chaque groupe.

En TG-CXL la densité cellulaire moyenne diminue moins qu'en C-CXL.

Traitement			TG-CXL	C-CXL
Densité nerveuse (nerfs/mm ²)	Région du cône	Pré-op	12.74 ± 7.06	12.16 ± 4.61
		M1	1.94 ± 3.45	1.81 ± 1.10
		M3	2.02 ± 2.29	2.58 ± 1.73
		M6	6.93 ± 3.59	5.64 ± 3.44
		M12	12.35 ± 3.02	10.17 ± 1.02
	Région opposée	Pré-op	13 ± 4.69	12.72 ± 3.87
		M1	5.90 ± 5.04	2.52 ± 1.61
		M3	5.98 ± 4.65	2.36 ± 1.65
		M6	7.29 ± 3.72	5.77 ± 3.05
		M12	12.01 ± 2.94	10.10 ± 1.09
Densité cellulaire (cellules/mm ²)	Région du cône	Pré-op	305.6 ± 94	278.7 ± 74.4
		M1	205.5 ± 70.1	179.4 ± 77.4
		M3	215.1 ± 71.1	238.1 ± 40.2
		M6	266.3 ± 63.4	264.1 ± 111.4
		M12	309.7 ± 57.5	286.6 ± 43.7
	Région opposée	Pré-Op	328.4 ± 116.7	295.8 ± 93.9
		M1	264.3 ± 84.5	176.3 ± 65
		M3	271.3 ± 101.8	230.6 ± 36.4
		M6	284.6 ± 46.9	271.4 ± 72.8
		M12	310.6 ± 67.8	295.5 ± 54.2

Tableau 2. Evolution des densités cellulaire et nerveuse observées en microscopie confocale

SÉCURITÉ D'EMPLOI

En TG-CXL, nous avons noté un haze asymétrique, plus prononcé dans la région du cône que dans la région opposée, (Figure 7) alors qu'il apparaît symétrique en C-CXL.

Des effets indésirables similaires ont pu être observés dans les 2 groupes à type de démangeaison, douleur, vision floue avec une amélioration rapide dans la première semaine de réépithélialisation. Nous n'avons pas noté d'effets indésirables oculaires persistants.

Le comptage endothélial était stable tout au long du suivi dans les groupes TG-CXL (2684 ± 276 cellules/mm² pré-op et 2855 ± 497 cellules/mm² à M12, $p=0.146$) et C-CXL (2669 ± 233 cellules/mm² pré-op et 2688 ± 281 cellules/mm² à M12, $p=0.917$).

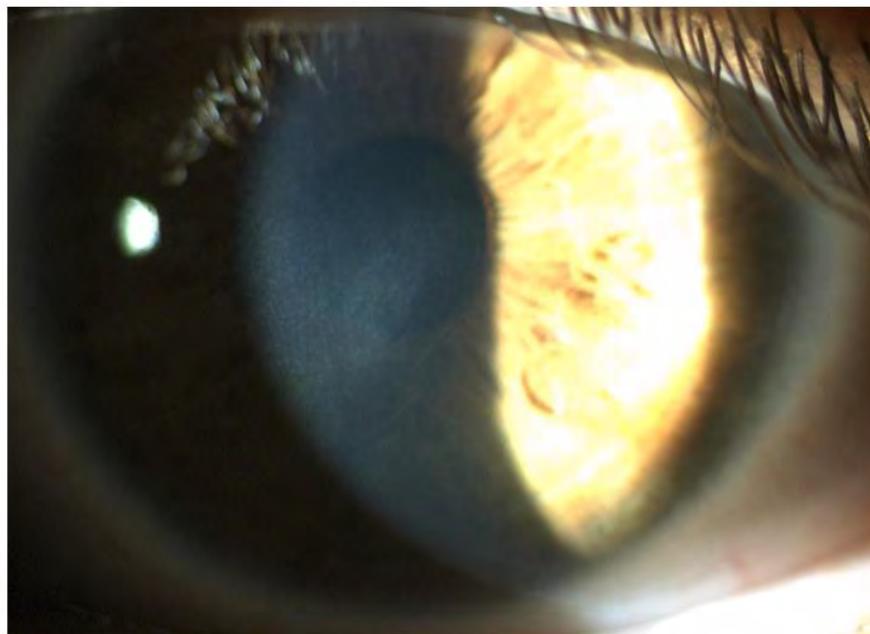


Figure 7. Photographie d'un haze asymétrique objectivé à 1 mois du traitement par TG-CXL.

DISCUSSION

Bien que l'analyse histologique des cornées kératocôniques fasse apparaître des modifications sur l'ensemble de leur surface,¹ les manifestations cliniques du kératocône sont classiquement limitées à l'hémi cornée inférieure,^{8,9} avec un rayon de courbure cornéen normal dans l'hémi cornée supérieure. De plus, les récentes études utilisant la biomicroscopie de Brillouin,^{4,5} une technique de mapping de la biomécanique cornéenne ex-vivo, suggèrent que le kératocône est une pathologie focale. Le C-CXL a permis de ralentir voire stopper l'évolution de cette maladie.^{10,11} Toutefois en 2015, l'analyse de la Cochrane avait conclu à un niveau de preuve insuffisant pour recommander de façon systématique l'utilisation du CXL dans la gestion du kératocône évolutif, du fait d'un manque d'études randomisées et contrôlées bien conduites.¹² Cependant, de récents travaux ont permis d'apporter des arguments directs^{13,14,15,16} et indirects¹⁷ en faveur de l'efficacité du CXL.

Ainsi, il semble logique de traiter électivement la région affaiblie de la cornée. C'est pourquoi nous avons mené une étude prospective comparant le TG-CXL au traitement de référence C-CXL. A notre connaissance, cette étude est la première rapportant des données sur le CXL customisé, guidé par la topographie cornéenne.

Une des singularités de cette technique est le modèle de diffusion des UVA, selon un motif en 3 zones circulaires concentriques centrées sur le point le plus haut des cartes topographiques d'élévation postérieure. Ce profil multisectoriel a pour but de mimer un gradient de traitement selon le modèle théorique proposé par Dupps et al, qui suggère que la variation spatiale de l'intensité des UVA génère des effets aplanissant plus marqués.¹⁸

Nos résultats ont permis de mettre en évidence que le TG-CXL aplati le cône à M6 et M12, avec une décroissance significative du K_{max} (respectivement -1.29 ± 2.44 D et -1.07 ± 1.70 D), alors qu'en C-CXL les yeux traités n'ont pas bénéficié du même effet. Quoiqu'il en soit, notre travail inclue des données sur 12 mois et nous allons continuer à suivre ces patients. Effectivement dans de nombreuses études^{14,15,16} la décroissance du K_{max} se poursuit dans le temps et peut être observée ultérieurement. On peut supposer que l'efficacité plus précoce du TG-CXL est liée à un traitement plus efficace de la zone pathologique qu'en C-CXL et/ou à une limite de la réponse cicatricielle retardant l'aplatissement.

L'analyse cornéenne normative, révélée par les indices I et S dérivés de la formule de Rabinowitz,^{19,20} nous a permis d'apprécier le remodelage cornéen. En TG-CXL, une décroissance statistiquement significative de l'indice I a été mise en évidence, sans majoration de l'indice S. Il y a donc affaissement du cône sans bombement induit dans la région diamétralement opposée.

L'aplatissement du cône en TG-CXL est associé à une amélioration significative de l'acuité visuelle. Optimiser le profil du traitement UVA pourrait induire un aplanissement plus prononcé et ainsi permettre un gain de MAVC plus important.

Un marqueur indirect de l'efficacité du CXL est la ligne de démarcation cornéenne observable en OCT.²¹ Elle est bien apparente à 1 mois et sa profondeur n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes au sein de la région du cône, objectivant une probable efficacité comparable de la nouvelle technique par TG-CXL. Le CXL épi-off induit des altérations significatives des composants du stroma.^{7,22,23,24} Dans les deux groupes d'étude, les densités nerveuses et cellulaires

de la région du cône ont diminué immédiatement après le traitement et se sont reconstituées progressivement. Si l'effet sur les densités cellulaires et nerveuses était similaire dans la région opposée et celle du cône en C-CXL, des différences biologiques notables ont pu apparaître entre ces deux régions en TG-CXL. En effet, dans la zone opposée des yeux traités par TG-CXL, à priori épargnée par les UVA, la ligne de démarcation apparaissait plus superficielle et moins prononcée que dans la région traitée, avec moins de dénervation et d'apoptose cellulaire. En outre, les pools cellulaires et nerveux se sont reconstitués plus rapidement dans la région opposée que dans la région du cône en TG-CXL. Etant donné que les paramètres de surface (tels que l'œil sec, le break up time, etc...) dépendent entre autre²⁵ du statut nerveux cornéen et du degré d'activation kératocytaire, nous nous attendions à une récupération plus rapide.^{7,26}

Finalement, il est assez surprenant d'observer des variations dans la région opposée en TG-CXL étant donné que cette région n'a ni été ni désépithélialisée, ni directement exposée aux UVA. Trois explications complémentaires pourraient expliquer cet effet de gradient biologique.

i. Il est reconnu que le CXL génère un relargage de chimiokines.²⁷ L'architecture du stroma cornéen est un réseau de collagène^{28,29,30} qui pourrait permettre aux chimiokines de diffuser dans la région cornéenne non traitée et induire des dommages locaux. Cet effet paracrine pourrait être assimilé à un effet "éponge", et est probablement insuffisant seul pour expliquer de telles altérations biologiques.

ii. La riboflavine pourrait avoir diffusé au sein du stroma cornéen et avoir été soumise à une exposition aux UV ; soit réfléchis de façon indirecte au cours du traitement, soit indirecte par exposition ambiante étant donné que les patients n'ont

pas reçu pour consigne de revêtir de lunettes de soleil dans les premières heures après le traitement.

iii. Une troisième explication pourrait être un biais mécanique dû à la taille de la tête optique du microscope confocal. Bien que la zone optique permette l'acquisition d'une image avec une résolution de $400 \times 400 \mu\text{m}^2$, la tête optique est trop volumineuse pour se focaliser sur une région très précise de la cornée.

Nous n'avons pas conduit d'étude randomisée en raison de la disponibilité limitée dans le temps du dispositif KXL II[®] dans notre service. Bien que les patients du groupe TG-CXL aient été appariés selon l'âge-, le sexe-, le stade de kératocône-, le Kmax-, le Kmin-, la MAVC- et la MAVNC- aux patients traités par C-CXL, le design de l'étude actuelle constitue une limite comparé à l'approche randomisée. D'autres études randomisées incluant des cohortes plus larges et un suivi plus long devraient confirmer ces résultats encourageants.

CONCLUSION

Notre étude a montré que le TG-CXL induisait un gradient biologique secondaire au traitement entre la région du cône et la région opposée, associé à un aplatissement significativement plus marqué qu'en C-CXL. Bien qu'un suivi plus long et des cohortes plus importantes soient nécessaires, cette technique, qui pourrait être optimisée dans le futur, semble prometteuse avec : une épargne de la région opposée biomécaniquement saine, un affaissement du cône plus marqué qu'en C-CXL et par conséquent une amélioration significative de l'acuité visuelle.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
E. SERRANO
3 09.2016

Pt François MALECAZE
Service Ophtalmologie
CHU Purpan - Hôpital Pierre Paul Riquier
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
2. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-627.
3. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):356-360. doi:10.1097/01.icu.0000233954.86723.25.
4. Scarcelli G, Besner S, Pineda R, Yun SH. Biomechanical Characterization of Keratoconus Corneas Ex Vivo With Brillouin Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4490-4495. doi:10.1167/iovs.14-14450.
5. Scarcelli G, Kling S, Quijano E, Pineda R, Marcos S, Yun SH. Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1418-1425. doi:10.1167/iovs.12-11387.
6. Sinha Roy A, Dupps WJ. Patient-Specific Computational Modeling of Keratoconus Progression and Differential Responses to Collagen Cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9174-9187. doi:10.1167/iovs.11-7395.
7. Bouheraoua N, Jouve L, Borderie V, Laroche L. Three Different Protocols of Corneal Collagen Crosslinking in Keratoconus: Conventional, Accelerated and Iontophoresis. *J Vis Exp JoVE.* 2015;(105). doi:10.3791/53119.
8. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2749-2757.
9. Holladay JT. Keratoconus detection using corneal topography. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2009;25(10 Suppl):S958-S962. doi:10.3928/1081597X-20090915-11.
10. O'Brart DPS, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1519-1524. doi:10.1136/bjo.2010.196493.
11. 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.* 2010;149(4):585-593. doi:10.1016/j.ajo.2009.10.021.
12. Sykakis E, Karim R, Evans JR, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD010621. doi:10.1002/14651858.CD010621.pub2.

13. Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, Sarig T, Shenhav L, Varssano D. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. January 2016. doi:10.1097/ICO.0000000000000723.
14. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2015;15. doi:10.1186/s12886-015-0070-7.
15. Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus--the Cretan study. *Cornea*. 2014;33(10):1071-1079. doi:10.1097/ICO.0000000000000248.
16. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):812-821. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.028.
17. Salmon HA, Chalk D, Stein K, Frost NA. Cost effectiveness of collagen crosslinking for progressive keratoconus in the UK NHS. *Eye Lond Engl*. 2015;29(11):1504-1511. doi:10.1038/eye.2015.151.
18. Sinha Roy A, Dupps WJ. Patient-Specific Computational Modeling of Keratoconus Progression and Differential Responses to Collagen Cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9174-9187. doi:10.1167/iovs.11-7395.
19. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 1995;11(5):371-379.
20. Nesburn AB, Bahri S, Salz J, et al. Keratoconus detected by videokeratography in candidates for photorefractive keratectomy. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 1995;11(3):194-201.
21. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25(9):1057-1059. doi:10.1097/01.ico.0000225720.38748.58.
22. Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CNJ. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*. 2014;121(2):469-474. doi:10.1016/j.ophtha.2013.09.014.
23. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012;28(11):769-776. doi:10.3928/1081597X-20121016-01.
24. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, et al. In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf*. 2015;13(4):298-314. doi:10.1016/j.jtos.2015.04.007.
25. Kolozsvári BL, Berta A, Petrovski G, et al. Alterations of tear mediators in patients with keratoconus after corneal crosslinking associate with corneal changes. *PLoS One*. 2013;8(10):e76333. doi:10.1371/journal.pone.0076333.

26. Parissi M, Randjelovic S, Poletti E, et al. Corneal Nerve Regeneration After Collagen Cross-Linking Treatment of Keratoconus: A 5-Year Longitudinal Study. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(1):70-78. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4518.
27. Chan CC, Squissato V. Keratoconus and crosslinking: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(12):1613-1624. doi:10.1517/17425255.2013.834886.
28. Lewis PN, White TL, Young RD, Bell JS, Winlove CP, Meek KM. Three-dimensional arrangement of elastic fibers in the human corneal stroma. *Exp Eye Res.* 2015;146:43-53. doi:10.1016/j.exer.2015.12.006.
29. Meek KM, Quantock AJ. The use of X-ray scattering techniques to determine corneal ultrastructure. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(1):95-137.
30. Meek KM, Boote C. The use of X-ray scattering techniques to quantify the orientation and distribution of collagen in the corneal stroma. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(5):369-392. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.005.

**TRAITEMENT DU KÉRATOCÔNE
PAR CROSSLINKING DU COLLAGÈNE CORNÉEN
GUIDÉ PAR LA TOPOGRAPHIE CORNÉENNE :
RÉSULTATS CLINIQUES**

RESUMÉ EN FRANÇAIS :

Essai clinique prospectif, non randomisé ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du crosslinking du collagène cornéen sectoriel guidé par la topographie cornéenne (TG-CXL) au crosslinking conventionnel (C-CXL) dans le traitement du kératocône évolutif. Le TG-CXL est une nouvelle procédure personnalisée avec desépithélialisation en regard du cône, imprégnation de riboflavine pendant 10 min et exposition à des UV-A délivrés en mode pulsé (30mW/cm²), guidés par la topographie. A 12 mois le TG-CXL semble aussi sûr que le C-CXL avec un affaissement plus marqué du cône : diminution significative de la kératométrie maximale (Kmax), de l'indice I (correspondant à la kératométrie moyenne de l'hémi cornée inférieure) et amélioration significative de la meilleure acuité visuelle corrigée. Le TG-CXL induit un gradient biologique entre le cône et la région opposée permettant une régénération stromale nerveuse et cellulaire accélérée.

**TITRE EN ANGLAIS :
CUSTOMIZED TOPOGRAPHY GUIDED CORNEAL CROSSLINKING
FOR KERATOCONUS : CLINICAL RESULTS**

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Crosslinking, Kératocône, Topoguidé, Kératométrie maximale, Indices de Rabinowitz, Ligne de démarcation OCT, Microscopie confocale, Haze.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Docteur Myriam CASSAGNE