

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1569

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Safa EL HOUT

le 06 Septembre 2017

ETUDE PILOTE DU CROSSLINKING CORNEEN TRANS-EPITHELIAL
DANS LE TRAITEMENT DE LA MYOPIE FAIBLE

Directrice de thèse : Dr Myriam CASSAGNE

JURY

Monsieur le Professeur François MALECAZE

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE

Monsieur le Professeur Vincent SOLER

Madame le Docteur Myriam CASSAGNE

Madame le Docteur Cyrielle PELISSIER

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GÉDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUJEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DJFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE 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 BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépat-Gastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREELW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
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. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
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		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	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. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
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. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et 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. MALAVAUD 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. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
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. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

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	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
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
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDUIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADCAUDE Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUJAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

A notre maître et président du jury,

Monsieur le Professeur MALECAZE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en ophtalmologie

Chef de service hospitalier

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

La passion dont vous faites preuve à l'égard de la chirurgie réfractive et votre immense renommée ne peuvent que susciter le respect.

Apprendre à vos côtés est un privilège.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde admiration.

A notre maître,

Monsieur le Professeur FOURNIE
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier en ophtalmologie

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

Tes vastes connaissances en ophtalmologie et ta technique chirurgicale sont impressionnantes et stimulantes.

Je suis profondément reconnaissante de la grande disponibilité que tu nous accordes tout au long de notre formation.

Je tiens à t'exprimer ici mon plus grand respect.

A notre maître,

Monsieur le Professeur SOLER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en ophtalmologie

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

Ton sens de la pédagogie et ton savoir-être professionnel sont une source d'inspiration.

Ton enseignement médical en rétine et chirurgical m'a été d'un grand bénéfice.

Sois assuré de ma grande considération.

A notre maître et directrice de thèse,

Madame le Docteur CASSAGNE

Chef de clinique en ophtalmologie

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.

Tu es toujours de bon conseil, que ce soit dans ce travail, ou dans l'enseignement médical et chirurgical de notre spécialité.

Ta rigueur, ta persévérance et ta patience sont des exemples à suivre.

Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance et mon respect.

Je te souhaite tout le bonheur pour l'heureux événement à venir.

A notre juge,

Madame le Docteur PELISSIER
Chef de clinique en ophtalmologie

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

Ton enseignement et ton soutien durant ces derniers mois m'ont été d'un grand apport et m'ont rendu le quotidien moins stressant.

Ton honnêteté en toutes circonstances et ta droiture professionnelle et morale sont des qualités très appréciables.

Sois assurée de ma sincère amitié.

A Toni, ma plus belle rencontre,

En ce jour si spécial, je vous souhaite un bon anniversaire de mariage et que notre complicité dure éternellement. *You raise me up to more than I can be...*

A Clara, mon bébé,

Ce n'est pas toujours facile de concilier travail et vie de maman. Mais ton visage d'ange est ma source de motivation au quotidien. Quel régal de te voir grandir !

A ma famille,

A Papa, car tu es tout simplement un exemple de sagesse pour moi !

A Maman, pour ta force d'esprit et ton énergie, dont je prends de plus en plus conscience jour après jour. Tu es une mère formidable.

A Mazen, pour nos interminables discussions existentielles. Je sais qu'on pourra toujours compter l'un sur l'autre. Beaucoup de bonheur avec la douce Emilie.

A Samar, pour ton sens infailible de l'écoute, ton empathie et ton humour. Je suis contente que nous partagions le même parcours.

A Souzie, pour ton sens du service depuis ton plus jeune âge. Je crois en toi, et je suis certaine que tu atteindras ton objectif. A Ludo, car tu supportes Suzana.

A Ziad, pour nous avoir enseigné l'amour inconditionnel depuis bientôt 17 ans. Je veillerai toujours sur ton bien-être.

Rien ne remplacera tous les fous rires partagés à 7 à Beyrouth et ici. Je vous aime, que rien au monde ne nous sépare.

A ma belle-famille,

A Pauline, Nassif, Sara et Elie, merci pour toutes ces occasions célébrées chez vous, pour les journées à Disneyland, et surtout pour votre soutien sans égal et toutes vos attentions. Quelle belle famille vous formez ! Nous avons de la chance de vous avoir à nos côtés.

A mes amis,

A Rana et Lucas, pour tous nos souvenirs du lycée. Pour notre voyage en Italie, le meilleur que je n'ai jamais fait ! Que la vie vous réserve que de belles surprises.

A Youmi, ma confidente, pour ton énergie, et ton ambition sans limite.

A ma Toutouille, pour ces innombrables moments passés ensemble, les hauts, les bas...et le ventre mou du chat. Beaucoup de bonheur *at&ar* !

A ma Lisou d'amour, un rayon de soleil, une petite flamme de folie, si on savait comme la vie s'en éclaire. <3

A Valou chou, je suis ravie de t'avoir retrouvé en ophtalmo. Avec toi, les semestres sont moins rudes. Que le royaume des *namnam chou* reste à jamais !

A Jess, la meilleure pâtissière, pleine de douceur, avec toi les bons moments et les fous rires sont toujours garantis. Que la vie vous gâte avec Max.

A Cécile, notre urgentiste préférée et fêtarde inégalée, hâte de vous revoir parmi nous à Toulouse avec Clément et votre p'tit bout à venir.

A Maryia, pour tous nos souvenirs de l'externat. « Uf », il est temps de rentrer de votre île perdue ! Beaucoup de bonheur à Guillaume et à toi.

A Clément, l'homme parfait, la fin du cursus t'a bien réussi. Mais ne contraries pas trop ta jolie Clémentine. Bon périple en Nouvelle Calédonie.

A Remi, calme et fou, c'est toujours agréable de passer du temps avec toi. Tu fais bien de revenir près de nous.

A Dorian, très souvent absent mais toujours dans nos discussions ! Beaucoup de bonheur et de réussite.

A Lucie et Julien, à votre voyage au Liban, à nos centaines d'heures de discussions, à tous les goûters, à notre amitié.

A Pauline, pour toutes les fois où tu m'as réveillé à la résidence, pour toutes les fois où tu m'as logé dans la capitale et pour tous tes précieux conseils d'amie.

A Santiago, l'exotique, pour tout ce qu'on a partagé depuis notre arrivée en France et en particulier notre joyeux anniversaire.

A Hikmat et Micha, pour tous les bons moments partagés avec vous et pour nous avoir transmis le mode d'emploi de « jeunes parents ». A Elena et Angela.

A Elodie et Pauline D, à notre amitié depuis les rangs des amphis de P1.

A Mathilde, ma belle rencontre du semestre tarbais.

A Chlochlo pour toutes ces après-midis à dicter des courriers sans fin dans la joie et la bonne humeur.

A Xavier, pour avoir accepté d'être mon cobail dans le cadre de cette étude. A Charlotte qui aurait voulu en faire partie, si elle était myope.

Au service d'ophtalmologie de Toulouse,

Au Docteur Pagot Mathis et au Docteur Mahieu pour votre précieux enseignement en rétine.

A Jacmine, pour ton enseignement en ophtalmo-pédiatrie. Sympathique et compétente, c'est une chance de t'avoir dans le service. J'espère pouvoir continuer à apprendre à tes côtés.

Au Docteur Quintyn, pour ton enseignement.
Au Docteur Ollé pour tous les avis uvéite.

A mes co-internes de promo,
Valérie, Amélie, Thomas et Thibault, pour la bonne ambiance qui a toujours régné entre nous. Je vous souhaite à tous une bonne continuation.

A mes aînées,
A Samira, pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris.
A Marie, Anaïs, Caroline et Jeanne, merci d'être si bienveillantes et toujours prêtes à donner un avis en consultation ou un coup de pouce au bloc.
A Benjamin, Thibault M, Alexandre, Rima, Sara...

Aux plus jeunes,
A Thomas SDG, pour ton aide précieuse dans ce travail et ta rigueur, mille merci.
A Kevin pour ton soutien et tes conseils.
A Cam et Biba, les chargées planning et événementiel, que faire sans vous ?
A Lucie, Manue, Fanny, Laurianne, Antoine, Alex, Pierre K, Pauline, Gabriel, Edouard, Felix, Pierre D, Saleh, Gisèle, Vanessa, Jeremy, PA, Julien, Clément (mon binôme porte-bonheur) pour votre motivation et votre bonne humeur en toutes circonstances. C'est bien agréable de partager le quotidien avec vous.

A tous les orthoptistes du service, et en particulier Claire, Corinne, Marie Pierre, Emilie et Marie Laure pour votre immense aide dans le recueil des données.

A toutes les infirmières, aides-soignantes et secrétaires, pour votre collaboration au quotidien.

A mes maîtres et confrères des autres services,

Au Docteur Jaulerry et à tout le service d'ophtalmologie de Tarbes, pour votre accueil si chaleureux et votre accompagnement pendant mes débuts en ophtalmologie.

Au Professeur Hanaire et à tout le service de Diabétologie, où j'ai appris la relation médecin-malade.

Au Professeur Calvas et à tout le service de génétique, pour m'avoir accueillie pendant un semestre et enseignée les secrets de la CGH-array.

Table des matières

RESUME	15
ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION.....	17
MATERIELS ET METHODES.....	19
DESIGN	19
POPULATION	19
PROCEDURE CHIRURGICALE.....	20
CRITERES D'EVALUATION	23
<i>EFFICACITE</i>	23
<i>SECURITE</i>	25
VISITES DE SUIVI	26
ANALYSE STATISTIQUE	27
RESULTATS	28
L'EQUIVALENT SPHERIQUE.....	28
L'AVSC	29
LA MAVC.....	30
LES MESURES TOPOGRAPHIQUES	30
LA LIGNE DE DEMARCATION	32
LE COMPTAGE CELLULAIRE ENDOTHELIAL	35
LA SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES.....	36
DISCUSSION.....	37
CONCLUSION.....	45
BIBLIOGRAPHIE	46

RESUME

Objectif

Evaluer l'efficacité et la sécurité du crosslinking cornéen intrastromal photoréfractif trans-épithélial (TE-PiXL) dans le traitement de la myopie faible.

Méthode

Dix-neuf yeux de 19 patients ont été inclus de septembre 2016 à février 2017. Ils présentaient une myopie non évolutive allant de -1.00 à -2.50 D. La riboflavine (Paracel[®] Part 1 et 2, Avedro Inc., USA) a été instillée pendant dix minutes sans désépithélialisation cornéenne suivie d'une irradiation pulsée d'UV-A (Mosaïc, Avedro Inc., USA, marquage CE EU1504407) centrée sur la pupille, dans un milieu enrichi en oxygène. L'équivalent sphérique, l'acuité visuelle sans correction (AVSC) et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), les topographies cornéennes, le comptage cellulaire endothélial et la ligne de démarcation à l'OCT du segment antérieur étaient évalués à 1, 3 et 6 mois.

Résultats

A 6 mois, une réduction de la myopie de $0,72 \pm 0,42$ D ($p < 0,001$) est objectivée. Une amélioration de l'AVSC de $0,35 \pm 0,21$ logMAR ($p < 0,001$) est observée ainsi qu'une diminution de la kératométrie moyenne de $0,74 \pm 0,54$ D ($p < 0,001$). La profondeur moyenne de la ligne de démarcation à M1 était de $366,1 \pm 104,8$ μ m. Aucune complication n'a été relevée avec notamment une MAVC et un comptage endothélial stables.

Conclusion

Le TE-PiXL montre des premiers résultats encourageants pour la correction des myopies faibles. Il permet une économie tissulaire et une rigidification de la biomécanique cornéenne. Il pourrait ainsi trouver un intérêt dans le traitement de la myopie faible sur des cornées fines ou suspectes de kératocône. Une optimisation de la délivrance des UV pourrait en augmenter l'efficacité.

ABBREVIATIONS

AVSC : Acuité Visuelle Sans Correction

BSS: Balanced salt solution

CXL: Crosslinking

D : Dioptries

ES : Equivalent sphérique

Kmax : Kératométrie maximale

Km : Kératométrie moyenne

L/min : Litres par minute

LASIK : Laser in situ keratomileusis

LogMAR : Logarithme du minimum d'angle de résolution

µm : micromètre

MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

M1, M3, M6 : visites post-opératoires à 1, 3, 6 mois

N.S : Non significatif

OCT : Tomographie par cohérence optique

PiXL : Photorefractive intrastromal Crosslinking

PKR : PhotoKératectomie Réfractive

PO : Pré-opératoire

SC : sans conservateurs

TE : Transépithélial

UVA : Ultraviolets type A

INTRODUCTION

Le crosslinking (CXL) du collagène cornéen est une stratégie développée par l'équipe de Seiler pour le traitement du kératocône,¹ pathologie dégénérative caractérisée par un amincissement et un bombement de la cornée induisant à un stade avancé une baisse irréversible de l'acuité visuelle. Le CXL a pour but de rigidifier une cornée biomécaniquement instable par la création de liaisons covalentes photo-induites.² La technique conventionnelle décrite par le protocole de Dresde³ repose, après abrasion de l'épithélium cornéen, sur l'instillation d'une goutte par minute d'une solution de Riboflavine à 0,1% pendant 30 minutes sur le stroma cornéen, suivie d'une irradiation d'Ultraviolets-A (UVA) de 365 nm à une fluence de 3 mW/cm² pendant 30 minutes.

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'efficacité du CXL³⁻¹⁴ et ont démontré la stabilisation de la maladie kératocônique dans 90 % des cas après un CXL, ainsi que la réduction de la kératométrie maximale (K max) allant jusqu'à 2 dioptries (D). Cet aplatissement de la cornée s'accompagne d'un gain d'une à deux lignes d'acuité visuelle dans 20 à 60 % des cas selon les études.

Les nouvelles avancées dans le domaine du CXL ont permis d'améliorer la technique. Certaines ont visé à améliorer la technique d'imprégnation de la cornée en riboflavine : le CXL trans-épithélial (TE-CXL), également appelé CXL épithélium-on, a gagné une attention particulière car il permet d'améliorer le confort du patient et de minimiser le risque de complications liées à la désépithélialisation telles que la kératite infectieuse. D'autres ont visé à

optimiser l'irradiation par les UVA : des études récentes ont montré que le CXL guidé par la topographie cornéenne avec une délivrance des UVA centrée sur le cône permettait un affaissement plus marqué du K max avec une amélioration significative de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC).¹⁵⁻¹⁷

En se basant sur ces avancées avec un aplatissement cornéen localisé, induit par une irradiation d'UVA personnalisée, une nouvelle application du CXL a vu le jour. Baptisée CXL intrastromal photoréfractif (PiXL, Avedro, Inc.), elle consiste en un remodelage intrastromal planifié pour la correction ciblée d'erreurs réfractives.

A ce jour, la technique de chirurgie réfractive de référence pour la correction de la myopie faible est la photokératectomie réfractive (PKR). Néanmoins, elle nécessite une désépithélialisation cornéenne avant l'application du laser Excimer. Ceci expose aux risques de complications liées à l'ulcération cornéenne, de la même façon que le CXL conventionnel.¹⁸ De plus la correction est obtenue par une photo-ablation tissulaire pouvant occasionner une fragilisation de la biomécanique cornéenne.¹⁹ Le TE-PiXL présenterait donc l'avantage d'éviter la désépithélialisation et ses complications et permettrait également une épargne tissulaire par rapport à la technique de référence.

En conséquence, nous avons voulu mener une étude pilote prospective pour étudier l'efficacité et la sécurité du TE-PiXL dans le traitement de la myopie faible sur des yeux sains (non kératocôniques).

MATERIELS ET METHODES

DESIGN

Il s'agit d'une étude clinique pilote prospective, non randomisée, menée dans le Service d'Ophtalmologie de l'hôpital Pierre Paul Riquet à Toulouse, ayant reçu l'avis favorable du comité de protection de personnes et l'autorisation de l'agence nationale française du médicament (ID-RCB : 2015-A01526-43). L'essai a été conduit dans le respect des principes éthiques de la déclaration de Helsinki.

POPULATION

Les patients inclus dans notre étude étaient des candidats à la chirurgie réfractive. L'œil non dominant était choisi pour le traitement par TE-PiXL. Le deuxième œil, a été traité par PKR le même jour.

Les critères d'inclusion étaient :

- un âge supérieur ou égal à 18 ans,
- une réfraction subjective avec un équivalent sphérique allant de -1.00 à -2.50 D, et une composante cylindrique ne dépassant pas 0,75 D
- une myopie non évolutive (stable depuis plus de 2 ans)
- une pachymétrie cornéenne supérieure à 480 μm
- une disponibilité pour toutes les visites de suivi.

Tous les patients avaient signé le formulaire de consentement éclairé avant l'inclusion dans l'étude.

Etaient exclus les patients :

- présentant un kératocône
- présentant un antécédent cornéen prédisposant l'œil traité aux complications post opératoires : herpès oculaire, dystrophie cornéenne, kéralgie récidivante...
- présentant une pathologie locale ou générale pouvant potentiellement interférer avec le déroulement per-opératoire ou les suites opératoires.
- Grossesse, allaitement

PROCEDURE CHIRURGICALE

L'intervention se déroulait en ambulatoire au bloc opératoire de chirurgie réfractive. Après désinfection oculaire et cutanéomuqueuse à la bétadine, l'anesthésie topique était instillée : 3 gouttes de chlorhydrate d'oxybuprocaine®, (Théa, France) à 5 minutes d'intervalle et une goutte de Tétracaine®, (Théa, France).

Un masque à oxygène spécialement conçu pour l'étude (Avedro Inc, USA), était positionné au-dessus de l'œil (Figure 1) et raccordé à une prise murale d'oxygène doté d'un débitmètre.

Une solution de riboflavine à 0,2% associée à 0,02% de chlorure de

benzalkonium diluée dans de l'hydroxypropyl de méthylcellulose (Paracel[®] Part 1, Avedro Inc., USA) était instillée toutes les 90 secondes pendant 3 minutes. A partir de la quatrième minute, une autre solution de riboflavine isotonique à 0,2% (Paracel[®] Part 2, Avedro Inc., USA) était instillée toutes les 90 secondes pendant 6 minutes. L'imprégnation cornéenne était ainsi obtenue en 10 minutes.



Figure 1. Masque à Oxygène positionné sur l'œil en début de procédure chirurgicale

L'arrivée d'oxygène est réglée à un débit de 1,5 L/min deux minutes avant la fin de la phase d'imprégnation. Une mesure de la concentration en oxygène dans la chambre à oxygène était réalisée à l'aide d'un capteur. Cette mesure devait excéder 95 % pour pouvoir initier l'irradiation d'UVA. Ensuite, le patient était positionné sous le dispositif d'irradiation des UVA (Mosaïc, Avedro Inc, USA, marquage CE EU1504407) (Figure 2), muni d'un système d'Eye-tracking. Pour pallier aux mouvements oculaires, il réagissait d'une manière active lorsqu'il pouvait les suivre, ou de manière passive lorsque ceux-ci dépassaient

les limites acceptables (> 3 mm) ; ainsi l'irradiation était automatiquement arrêtée et l'alignement devait être réglé manuellement à nouveau. Les UVA (365 nm de longueur d'onde) étaient délivrés à haute fluence ($30\text{mW}/\text{cm}^2$) en mode pulsé 1 seconde « on » et 1 seconde « off », par un spot de 6 mm de diamètre centré sur la pupille, pendant une durée de 16 minutes et 40 secondes, soit une dose totale de $15\text{ J}/\text{cm}^2$.

Une goutte de solution saline équilibrée (BSS) était instillée toutes les 2 minutes durant toute la durée d'irradiation pour éviter l'amincissement cornéen par déshydratation. La procédure s'achevait par un lavage abondant au BSS de la surface cornéenne. Une nouvelle mesure de la concentration en oxygène était réalisée avant le retrait du masque pour vérifier le maintien d'une concentration supérieur à 95%. Au terme de la procédure, un antibiotique topique (Quinofree[®], Théa, France) était appliqué.

Le traitement postopératoire consistait en l'instillation d'un antibiotique topique sans conservateurs (SC) trois fois par jour pendant une semaine (Quinofree[®], Théa, France), d'un anti-inflammatoire non stéroïdien topique SC trois fois par jour pendant 2 jours (Ocufen[®] unidoses, Horus Pharma, France) et de collyres lubrifiants SC à base d'acide hyaluronique à la demande (Vismed[®] unidoses, Horus Pharma, France).

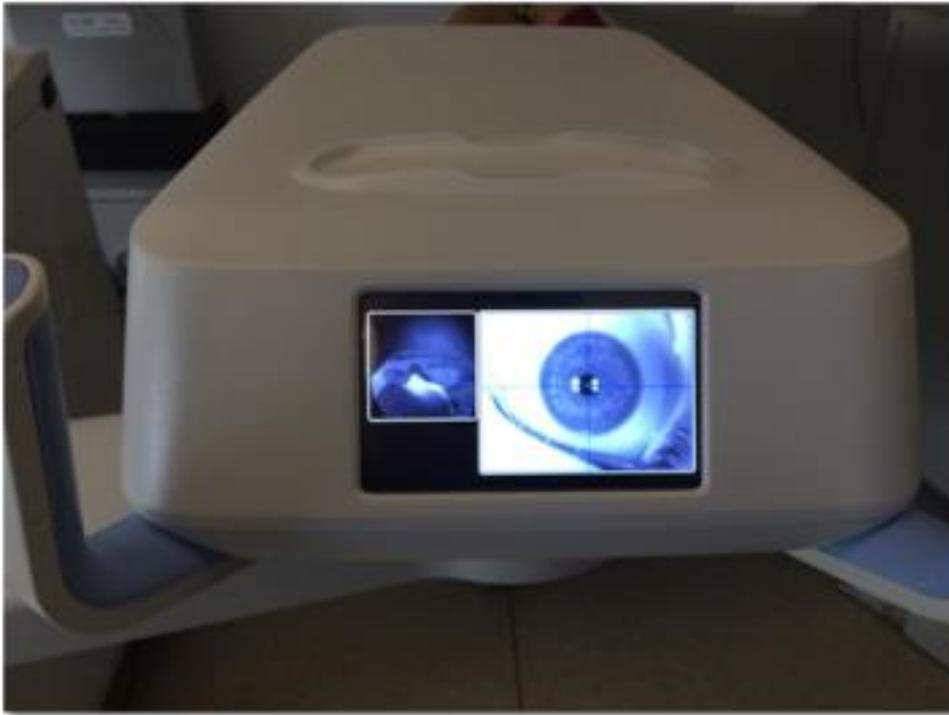


Figure 2. Dispositif utilisé pour la délivrance des UVA (Mosaïc, Avedro, USA) muni d'un Eye tracker

CRITERES D'EVALUATION

EFFICACITE

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'évolution de l'équivalent sphérique (ES) subjectif déterminé grâce à la mesure de la réfraction sphéro-cylindrique objective à l'auto-réfractomètre automatique (Tonoref III, Nidek®, Japan) suivie par une réfraction subjective par la méthode du brouillard. La réfraction subjective était vérifiée en préopératoire et au moins une fois en post-opératoire par une réfraction sous cycloplégie par cyclopentolate (Skiacol® 0,5% collyre, Novartis, France). L'ES est calculé à

partir de la formule sphéro-cylindrique de la réfraction subjective comme suit :

ES= sphère + cylindre /2.

Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité étaient :

- L'évolution de l'acuité visuelle sans correction (AVSC), mesurée dans des conditions standardisées à l'aide d'optotypes de l'échelle 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, logMAR.
- L'évolution de la valeur de la kératométrie moyenne (Km) en D mesurée sur les cartes topographiques de courbure cornéenne axiale antérieure obtenues par imagerie Scheimpflug (Pentacam HR[®], Oculus, Germany).
- La profondeur de la ligne de démarcation observée en tomographie par cohérence optique (OCT-SA) du segment antérieur (Spectralis[®], Heidelberg, Germany) mesurée manuellement au centre de la cornée et sur 4 points périphériques (supérieur, inférieur, nasal et temporal) situés sur un cercle de 6 mm de diamètre (Figure 3).

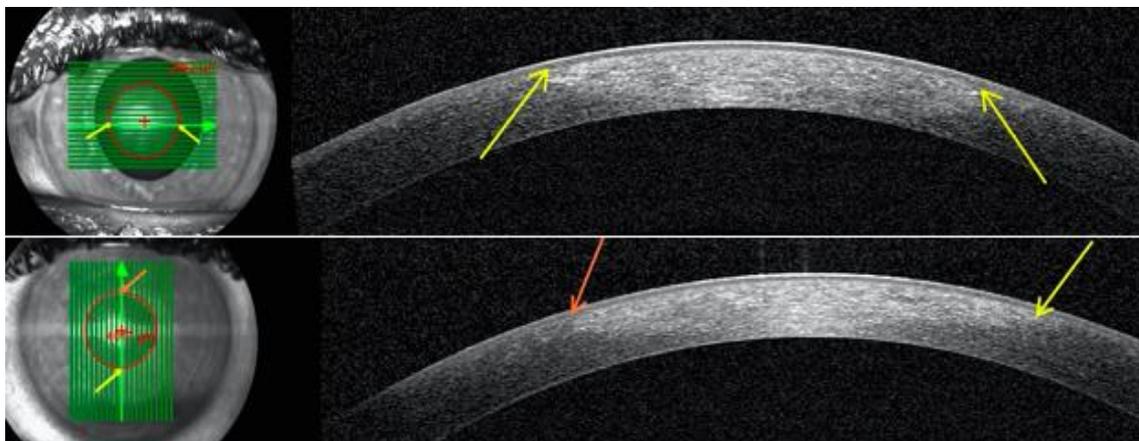


Figure 3 : Exemple de mesures périphériques de la ligne de démarcation

SECURITE

Les critères d'évaluation de la sécurité de la procédure étaient :

- L'évaluation de la MAVC mesurée dans des conditions standardisées à l'aide d'optotypes de l'échelle de Monoyer, projetés sur un écran à une distance de 5 m. L'acuité visuelle était ensuite convertie en logMAR.
- Le comptage des cellules endothéliales par microscopie spéculaire (SP 2000P, Topcon, Japan)
- Le recensement des effets indésirables par l'interrogatoire et l'examen biomicroscopique. Un interrogatoire précis répertoriait à chaque visite les signes fonctionnels oculaires suivants : picotements, brûlures, démangeaisons, sensation de sécheresse ou de corps étranger, larmoiement, sécrétions, photophobie, flou visuel. L'intensité de ces différents symptômes étaient quantifiée sur une échelle graduée de 0 à 10, où le zéro représente l'absence de gêne et le 10 la gêne maximale supportable. A l'examen physique, les signes recherchés étaient une kératite ponctuée superficielle, un ulcère cornéen, un haze, un œdème de cornée, une insuffisance limbique, des infiltrats périphériques ou centraux, une kératite infectieuse amibienne, bactérienne ou fongique, une réactivation de kératite herpétique, une opacification cristallinienne ou tout autre complication non pré-existante.

VISITES DE SUIVI

Les contrôles post opératoires étaient réalisés le deuxième jour (J2) pour le retrait de la lentille thérapeutique sur l'œil opéré par PRK, à une semaine (J7) pour le contrôle des complications précoces, puis à un (M1), trois (M3) et six (M6) mois post opératoire. Le **Tableau 1** récapitule les examens pratiqués pendant chacune des visites

	pré-op	J7	M1	M3	M6
Interrogatoire	√	√	√	√	√
Auto réfracto-tonomètre	√	√	√	√	√
AVSC	√	√	√	√	√
MAVC	√	√	√	√	√
Réfraction sous cycloplégie	√		√		
Topographie cornéenne	√	√	√	√	√
OCT SA	√		√	√	√
Comptage cellulaire	√	√	√	√	√
Examen biomicroscopique	√	√	√	√	√

Tableau 1. Récapitulatif du suivi du patient

ANALYSE STATISTIQUE

Les comparaisons des paramètres entre les différentes visites 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 .

RESULTATS

19 yeux de 19 patients (9 femmes, 10 hommes) ont reçu un TE-PIXL sur l'œil non dominant de septembre 2016 à février 2017.

L'âge moyen des patients inclus était de $28,2 \pm 4,8$ ans.

L'EQUIVALENT SPHERIQUE

Nous avons observé une diminution statistiquement significative ($p < 0,001$) de l'équivalent sphérique à chaque visite de suivi (Figure 4). Nous avons noté une tendance non significative à la poursuite de l'amélioration de l'ES au fil des visites (**Tableau 2**).

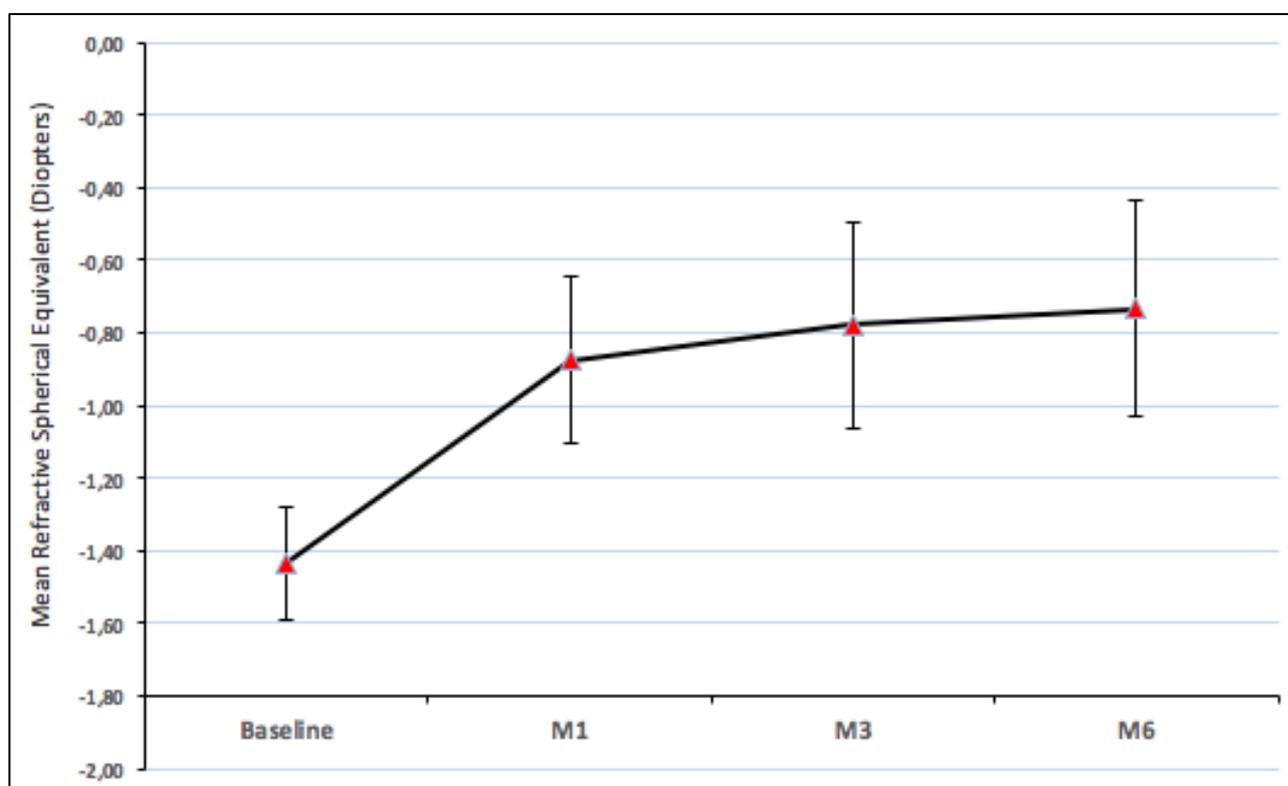


Figure 4. Evolution de l'ES (D) sur 6 mois

Table 2. MRSE outcomes over time.				
Parameter	Baseline	Postoperative		
		1 month	3 months	6 months
Mean MRSE \pm SD (D)	-1.43 \pm 0.31	-0.88 \pm 0.46	-0.78 \pm 0.57	-0.73 \pm 0.59
Mean change \pm SD versus baseline (D)	-	0,55 \pm 0.30	0,65 \pm 0.41	0,72 \pm 0.42
P value (t-student test)		P < .001	P < .001	P < .001

MRSE= Manifest Refraction Spherical Equivalent

L'AVSC

Nous avons noté une amélioration statistiquement significative ($p < 0,001$) de l'AVSC à M1, M3 et M6 (Figure 5). L'AVSC était améliorée dès M1 et est restée stable sur toutes les visites de suivi (**Tableau 3**).

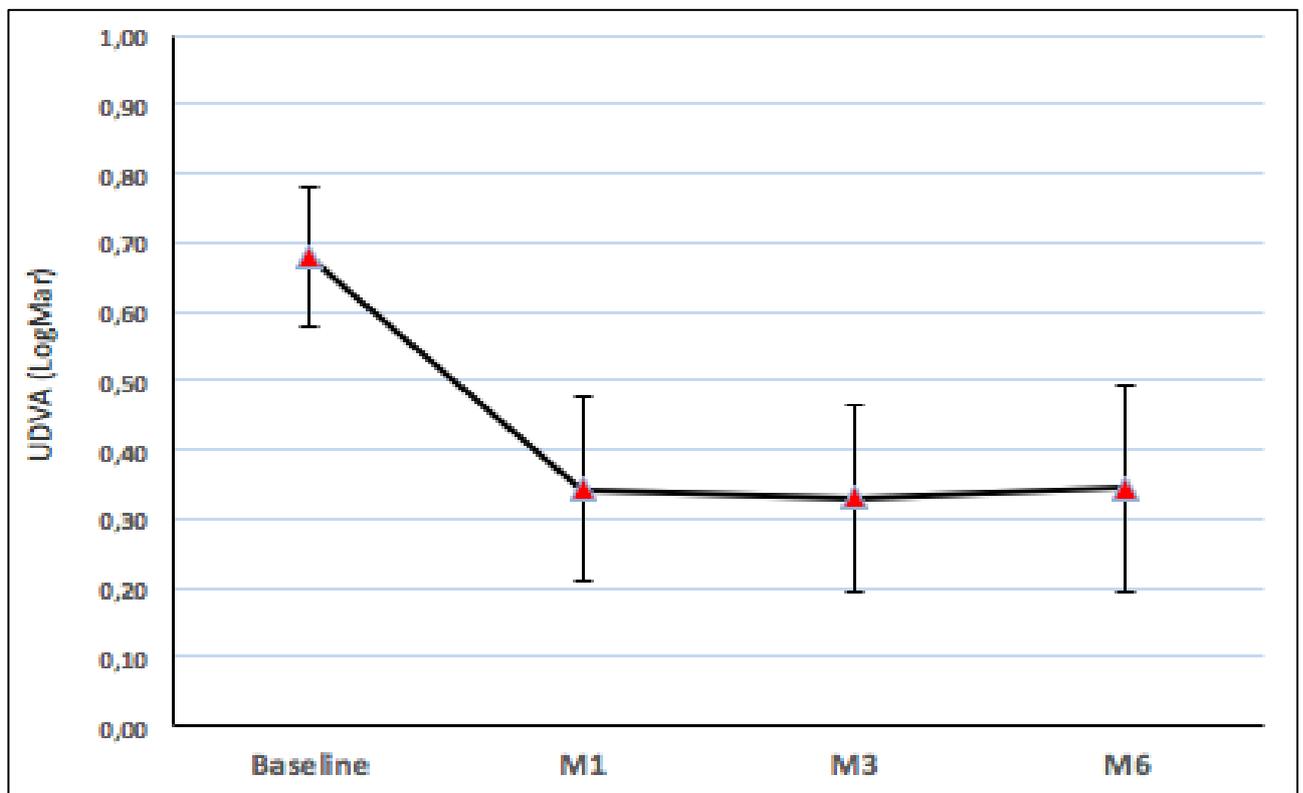


Figure 5. Evolution de l'AVSC en logMAR sur 6 mois

Table 3. UDVA outcomes over time.				
Parameter	Baseline	Postoperative		
		1 month	3 months	6 months
Mean UDVA ± SD (LogMar)	0.68 ± 0.20	0.34 ± 0.27	0.33 ± 0.27	0.35 ± 0.3
Mean change ± SD versus baseline (LogMar)	-	-0.34 ± 0.17	-0.35 ± 0.19	-0.35 ± 0.21
P value (t-student test)		P < .001	P < .001	P < .001

UDVA=Uncorrected Distance Visual Acuity

LA MAVC

Aucune modification de la MAVC par rapport à la visite pré-opératoire n'a été observée à M1, M3 et M6. Celle-ci a été chiffrée à 10/10 sur l'échelle de Monoyer (LogMAR=0) chez tous les patients à toutes les visites.

LES MESURES TOPOGRAPHIQUES

Nous avons observé une réduction statistiquement significative du Km ($p < 0,01$) à toutes les visites de suivi par rapport aux mesures pré-opératoires (Tableau 4 et Figure 6).

Table 4. Km outcomes over time.				
Parameter	Baseline	Postoperative		
		1 month	3 months	6 months
Mean Km ± SD (D)	43.49± 1.43	42.73 ± 1.64	42.87 ± 1.66	42.82 ± 1.48
Mean change ± SD versus baseline (D)	-	-0.76 ± 0.72	-0.62 ± 0.68	-0.74 ± 0.54
P value (t-student test)		P < .001	P < .01	P < .001

Km= mean Keratometry

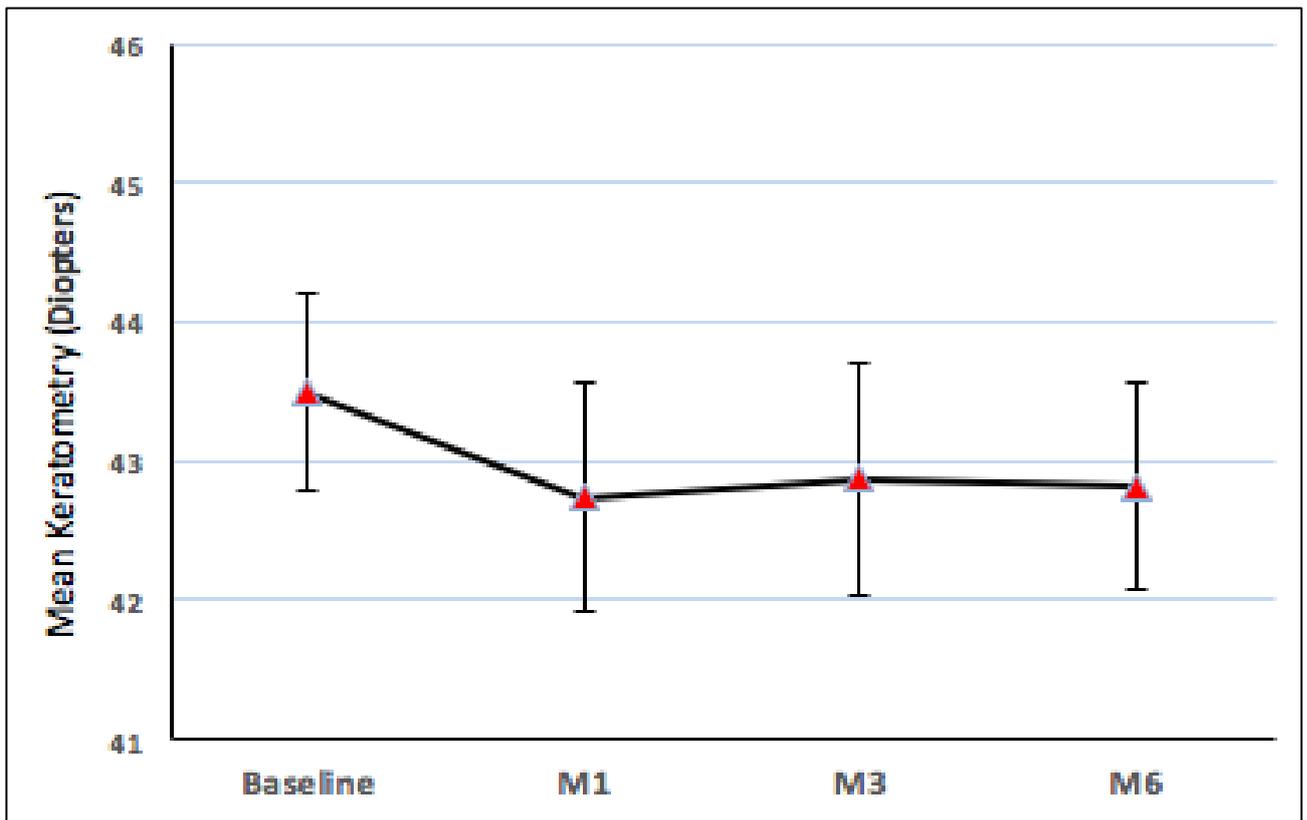


Figure 6. Evolution du Km (D) sur 6 mois

L'analyse qualitative des cartes différentielles entre M6 et la visite pré-opératoire (Figure 7) objective un affaissement cornéen central (> 1 D) chez 62,5 % des yeux.

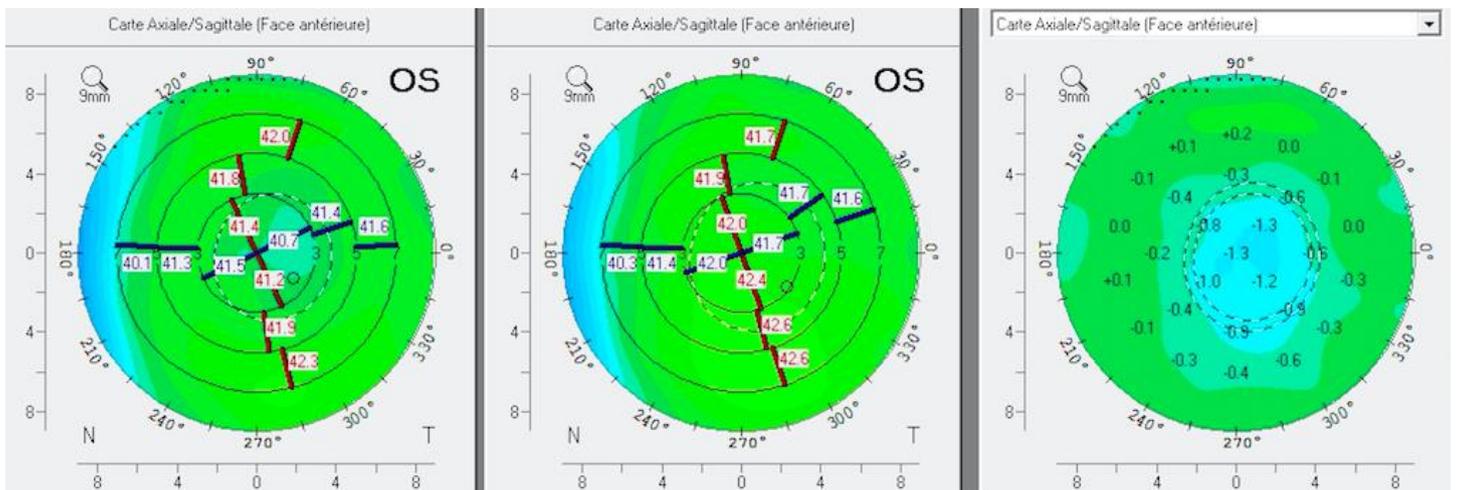


Figure 7. Exemple de cartes topographiques différentielles M6-PO

Nous avons mis en évidence une corrélation forte et significative (Figure 8) entre la réduction du Km et la diminution de la myopie à M6 ($r=0,81$, $p<0,01$).

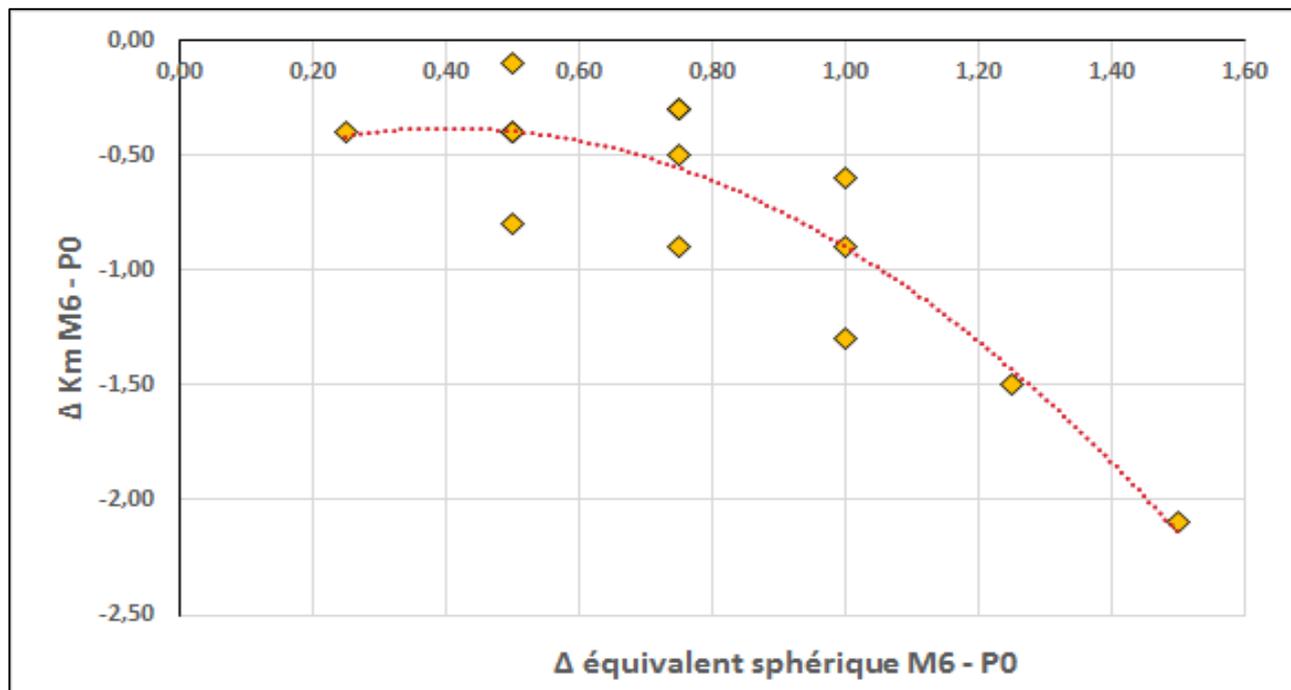


Figure 8. Relation entre les variations du Km et de l'ES à 6 mois

LA LIGNE DE DEMARCATION

La ligne de démarcation stromale (Figures 9 et 10) était le plus visible à M1 et s'estompait d'abord en périphérie à partir de M3. Elle était toujours visualisable à M6 chez certains patients. Le **Tableau 5** montre la profondeur moyenne de la ligne de démarcation au centre et en périphérie à 1, 3 et 6 mois.

Table 5. Depth of demarcation lines measures over time.			
Parameter	Postoperative		
	1 month	3 months	6 months
Center DLD ± SD (µm)	366,1± 104,8	258.6 ± 173.5	220.5 ± 199.2
Mean peripheral DLD ± SD (µm)	151.8 ± 83	113.9 ± 89.7	74.9 ± 85.2

DLD= Demarcation Line Depth

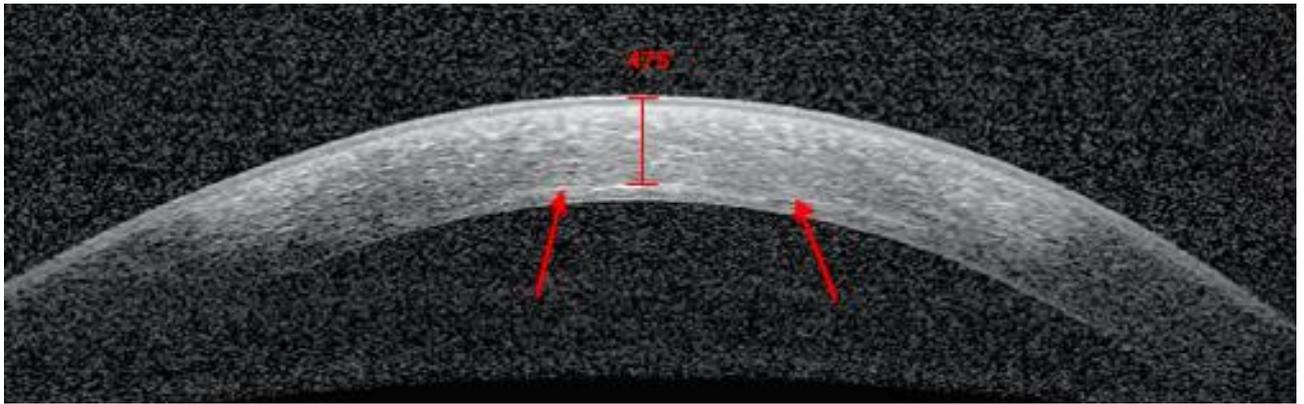


Figure 9. OCT de cornée à M1 avec une hyper réflectivité de 475 μm (quasiment de pleine épaisseur cornéenne) sur 6 mm. Les flèches montrent une ligne de démarcation profonde.

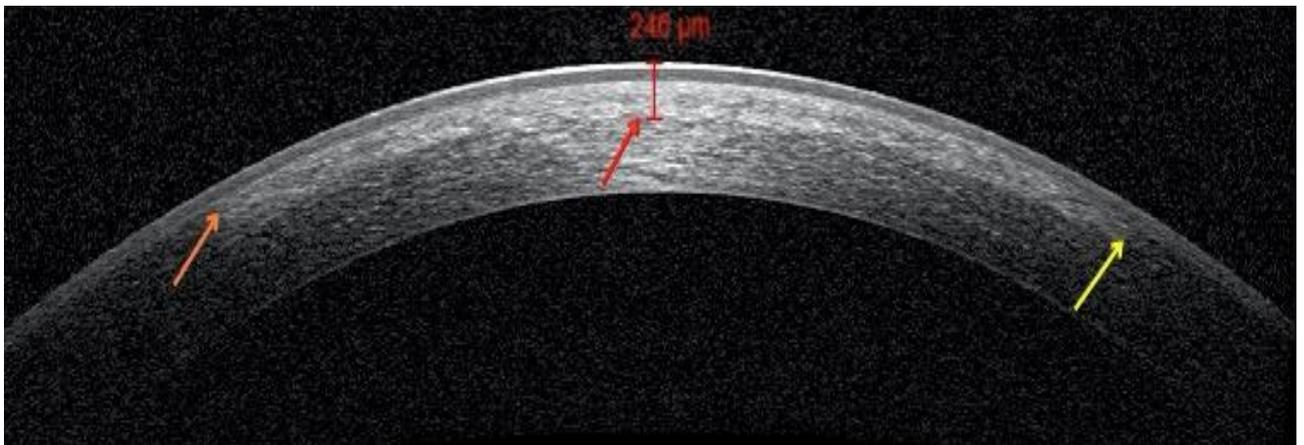


Figure 10. OCT de cornée à M1 avec une hyper réflectivité stromale antérieure avec une ligne de démarcation bien individualisable.

La profondeur de la ligne de démarcation à 1 mois était statistiquement corrélée avec la diminution du Km ($r=0,61$, $p<0,01$) et de l'ES ($r=0,51$, $p<0,05$) (Figures 11 et 12).

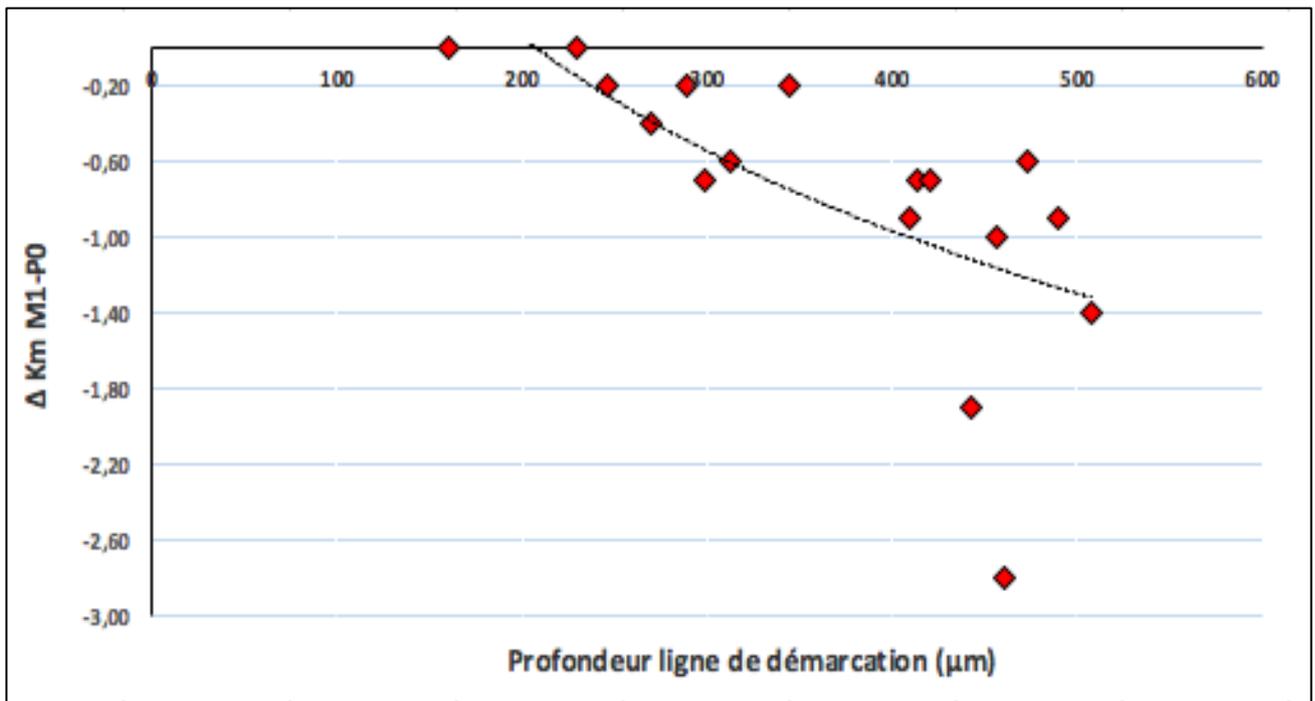


Figure 11. Corrélation entre la diminution du Km et la profondeur de la ligne de démarcation à 1 mois

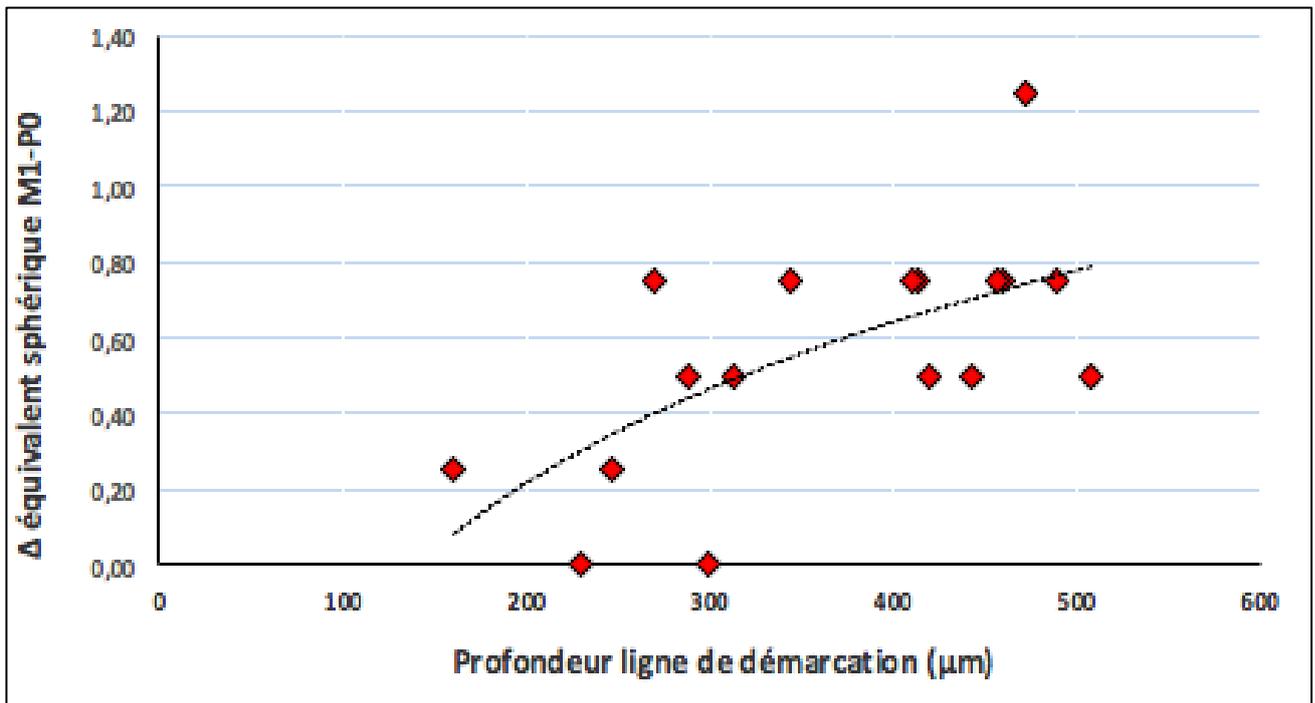


Figure 12. Corrélation entre la diminution de l'ES et la profondeur de la ligne de démarcation à 1 mois

LE COMPTAGE CELLULAIRE ENDOTHELIAL

Nous avons observé une légère baisse non significative de la densité cellulaire endothéliale à M6 ($-61,3 \text{ cellules/mm}^2 \pm 261,2$; $p>0,05$). Par ailleurs, nous avons observé une image floue (Figure 13) à M1 et M3 diminuant à M6. Les données du comptage endothélial en pré et post opératoire sont présentées dans le **Tableau 6**.

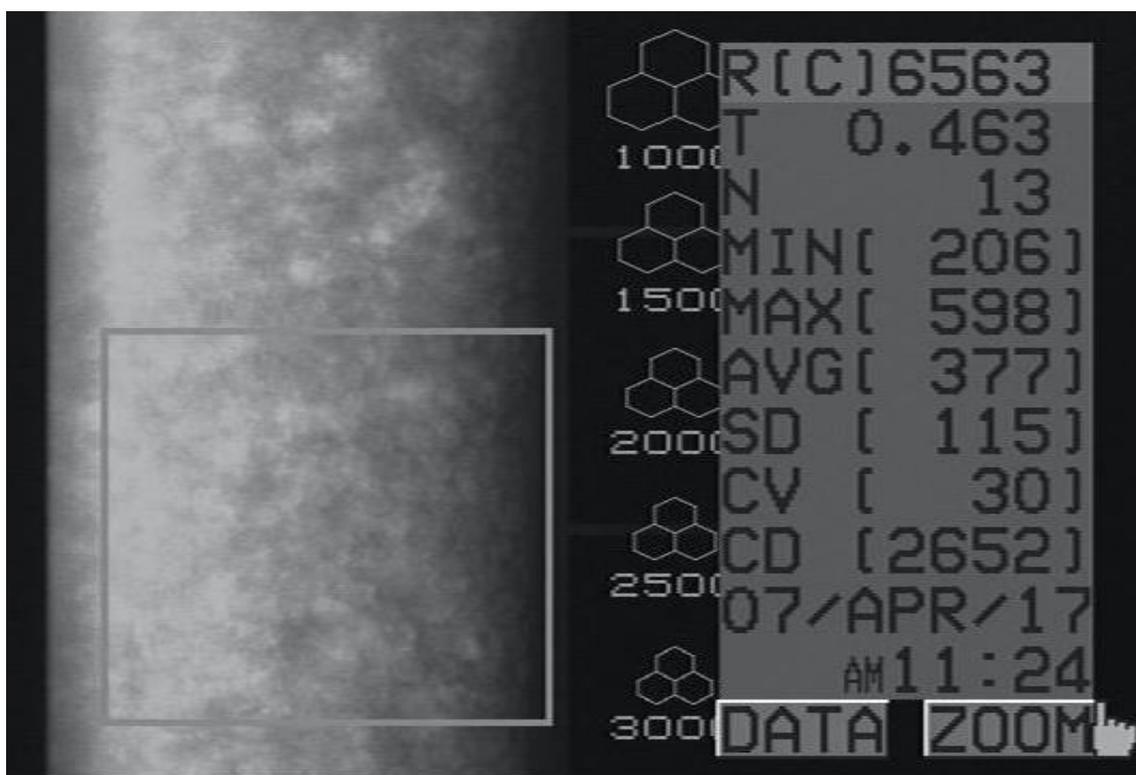


Figure 13. Image floue de comptage endothélial cellulaire à M1 avec architecture et nombre de cellules conservés

Table 6. ECC outcomes over time.				
Parameter	Baseline	Postoperative		
		1 month	3 months	6 months
Mean ECC \pm SD (cells/mm ²)	2654 \pm 371	2706 \pm 347	2612 \pm 383	2593 \pm 471
Mean change \pm SD versus baseline (cells/mm ²)	-	52 \pm 206.4	-42 \pm 195	-61 \pm 261
P value (t-student test)		NSS	NSS	NSS

ECC= Endothelial cell count, NSS= Non-Statistically Significant

LA SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES

Les patients n'ont pas rapporté à la visite de J2 de douleur post opératoire pendant les premières 48h à l'œil traité par CXL, contrairement à l'œil traité par PRK. Uniquement une sensation de corps étrangers à type de grains de sable et des picotements pendant les 4 à 6 heures post opératoires ont été notifiés par les patients. Une photophobie modérée est également retrouvée durant le premier mois identique dans les deux yeux avec une tendance à la régression au fil des mois.

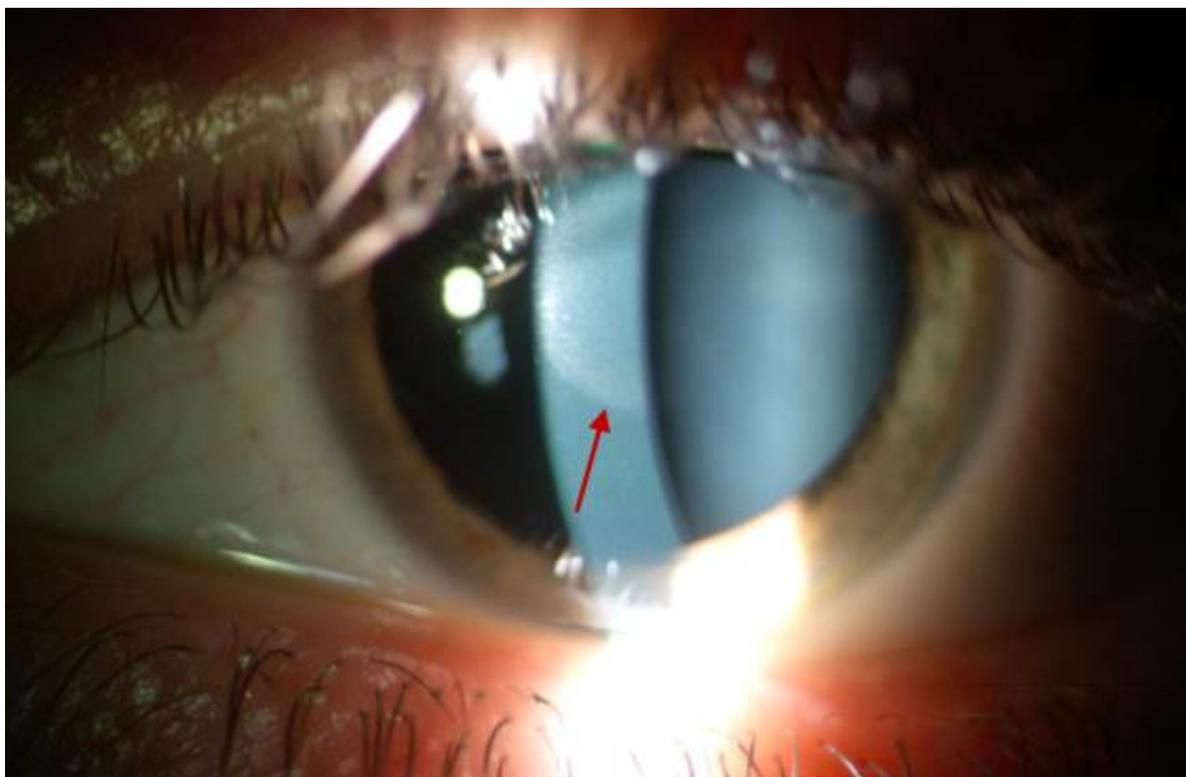


Figure 14. Pseudo-haze à M1

Nous n'avons objectivé aucune complication infectieuse. Un pseudo-haze a été observé (Figure 14) sous forme de voile stromal bien délimité sur un cercle de 6mm de diamètre environ. Il était maximal à 1 mois, stable jusqu'à 3 mois et plus discret à 6 mois.

DISCUSSION

A ce jour, la PKR est la technique de chirurgie réfractive la plus couramment utilisée pour la correction des myopies faibles pour sa simplicité, son efficacité et la bonne prédictibilité du résultat.²⁰ Elle consiste à réaliser une photoablation stromale personnalisée au laser Excimer après désépithélialisation cornéenne. Cependant, l'ulcération cornéenne provoque une douleur et un inconfort pendant quelques jours en post-opératoire et expose aux complications liées à la désépithélialisation avec principalement le risque de kératite infectieuse²¹, d'infiltrats stériles²², de taie cornéenne¹⁸ et de réactivation herpétique²³. De plus, la photoablation tissulaire dans la PKR entraîne une fragilisation de la biomécanique cornéenne.¹⁹ C'est pour cela qu'elle ne peut être pratiquée chez les patients présentant des formes fruste ou infra-clinique de kératocône ou sur des cornées fines à cause du risque, très faible mais déjà rapporté, d'ectasie cornéenne.^{24,25}

Contrairement à la PKR, il n'y a pas de soustraction tissulaire dans le CXL. Ce dernier induit un aplatissement cornéen d'environ 2 D qui s'est avéré prédictible au fil des études menées sur la prise en charge du kératocône.^{4-7,10} L'affaissement cornéen est la résultante de la rigidification stromale obtenue par la création des liaisons covalentes entre les molécules du collagène cornéen ainsi que les protéoglycanes.^{2,26}

Les nouvelles avancées dans le domaine du CXL ont permis de développer plusieurs variantes du protocole standard de Dresde :

1. Par la modification du protocole d'irradiation des UVA
 - Diminution du temps d'irradiation : le CXL accéléré²⁷⁻²⁹
 - Personnalisation du profil d'irradiation : le CXL guidé par la topographie.³⁰
2. Par la modification du protocole d'imprégnation de la riboflavine sans désépithélialisation cornéenne : le TE-CXL³¹⁻³⁸ ou le CXL par iontophorèse.^{39,40}

Les premiers résultats de ces techniques sont souvent encourageants mais leur efficacité à long terme est toujours en cours d'évaluation.

Les CXL guidés par la topographie ont démontré que l'efficacité du CXL est majorée en utilisant des « patterns » d'irradiation centrés sur le cône, à forte dose délivrée par des dispositifs permettant une programmation personnalisée (KXL II® device, Avedro, Inc.).¹⁵⁻¹⁷

Face à la multitude de paramètres variables dans un CXL, des modélisations en éléments finis de la cornée et de la cinétique de la réaction biochimique du CXL ont été élaborées.^{30,41-43} Ces dernières permettent de simuler les modifications topographiques post CXL, de prédire la profondeur maximale théorique du traitement⁴⁴ et de moduler les paramètres utilisés^{45,46} (la dose totale d'UVA, la puissance d'irradiation, l'intervalle entre les impulsions, la concentration de riboflavine et l'adjonction d'oxygène grâce à un système de diffusion d'oxygène supplémentaire). Plus précisément, Seven et Dupps⁴⁷ ont développé des modélisations suggérant le CXL à visée réfractive, notamment

dans la correction de l'astigmatisme grâce à des profils d'irradiation personnalisés guidés par la topographie. Kanellopolous a publié un cas de CXL photoréfractif utilisant une forte dose d'UVA ($14\text{J}/\text{cm}^2$) pour la correction de l'astigmatisme avec une réduction de la toricité de 0,8 D.⁴⁸ Ensuite, il a utilisé un profil d'irradiation périphérique pour la correction de l'hypermétropie avec des résultats prometteurs.⁴⁹ Enfin, il a rapporté une diminution significative de l'équivalent sphérique dans une étude de faisabilité évaluant le PiXL dans le traitement de la myopie faible.⁵⁰

C'est dans ce contexte que nous avons mené notre étude pilote prospective pour évaluer l'efficacité et la sécurité du TE-PiXL centré sur la pupille afin de corriger la myopie faible chez des patients ne présentant pas de kératocône. Le TE-PiXL a permis une diminution de l'équivalent sphérique de $0,72 \pm 0,42$ D ($p < 0,001$) et une amélioration de l'acuité visuelle de $0,35 \pm 0,21$ logMAR ($p < 0,001$).

Elling a publié une série de cas évaluant le PiXL dans le traitement de l'erreur réfractive myopique faible sur 26 yeux de 14 patients.⁵¹ Dans notre étude, nous avons délibérément choisi de traiter pour des raisons éthiques d'évaluation d'une nouvelle technique, un seul œil par patient. Ceci a donc limité notre échantillon d'yeux traités à 19 mais elle porte sur un plus grand nombre d'individu par rapport à l'étude d'Elling. Concernant les résultats réfractifs, il décrit une réduction de l'ES de $0,97 \pm 0,48$ D et une amélioration de

l'AVSC de $0,37 \pm 0,26$ logMAR. Cependant, il a utilisé une technique de CXL avec désépithélialisation cornéenne (épi-off), exposant donc aux risques de complications⁵²⁻⁵⁸ De plus, comme dans la PKR, l'ulcère généré est une source de gêne et de douleur pour le patient pendant plusieurs jours en post-opératoire. La valeur ajoutée de ce PiXL épi-off par rapport à la PKR, porte donc uniquement sur le respect de la biomécanique cornéenne. Notre étude montre une technique dont l'efficacité sur l'AVSC est comparable à celle d'Elling mais avec l'avantage de ne pas désépithélialiser la cornée.

Lim W.K.⁵⁹ a récemment conduit une étude pilote similaire à la nôtre, sur 14 yeux de 8 patients, pour l'évaluation du TE-PiXL et a retrouvé une réduction identique de l'équivalent sphérique de $0,72 \pm 0,43$ D avec une stabilité réfractive à 1 an.

Pour améliorer la diffusion de la riboflavine à travers l'épithélium dans notre étude, une formulation spécifique de la riboflavine (associée à 0,02% de chlorure de benzalkonium dans du méthylcellulose) permettant d'ouvrir les jonctions serrées entre les cellules épithéliales sans abraser l'épithélium a été utilisée.^{16,60}

D'autre part, pour améliorer la réaction photochimique, le milieu a été saturé en oxygène grâce à un masque à oxygène posé sur l'œil durant la procédure. Le rationnel de ce nouveau paramètre provient de la compréhension de la réaction biochimique de glycation aboutissant à la formation de ponts inter et intra fibrillaires dans le collagène du stroma cornéen.⁶¹ En effet, deux types de

réactions photochimiques ont été décrits. La réaction de type I, dont le substratum est la riboflavine excitée, prédomine en condition d'anaérobie; alors que la réaction de type II n'a lieu qu'en condition d'aérobie. Celle-ci utilise les dérivés réactifs oxygénés, composants essentiels de la réaction photochimique⁶² mais qui sont consommés au bout de 10 à 15 secondes d'irradiation en UVA sur une cornée imprégnée de Riboflavine.⁶³ En effet, l'interruption de l'irradiation en UVA conduit à un réapprovisionnement rapide en oxygène au sein de la cornée et relance la réaction de type II grâce aux dérivés oxygénés régénérés.⁶¹ Ainsi, une irradiation en mode pulsé améliorerait théoriquement l'efficacité du CXL en augmentant la concentration en oxygène disponible.⁶⁴ Par ailleurs, la diffusion de l'oxygène au sein du stroma cornéen est insuffisante dans le TE-CXL à cause de la barrière épithéliale, l'efficacité du CXL est donc réduite par rapport à la technique standard.⁶⁵ Une série d'études précliniques a été conduite pour évaluer l'impact de l'ajout d'oxygène dans le TE-CXL.⁶⁶ L'analyse biomécanique a retrouvé une rigidité cornéenne comparable au CXL épi-off lors de la combinaison d'une irradiation pulsée d'UVA et d'un environnement enrichi en oxygène.⁶⁷ A notre connaissance, notre étude est la première rapportant les résultats d'un CXL avec une irradiation pulsée dans un environnement saturé en oxygène.

Une ligne de démarcation stromale a été détectée sur les coupes OCT-SA à M1. La ligne de démarcation observée est en moyenne plus profonde ($366 \pm 104 \mu\text{m}$) que celle décrite dans la littérature dans les TE-CXL ($105 \pm 15 \mu\text{m}$).

^{68,37,38} Ceci peut être dû à la fois à l'augmentation de la concentration ambiante en oxygène et la dose totale élevée utilisée. Nous avons mis en évidence une corrélation significative à M1 entre la profondeur de la ligne de démarcation et la diminution de l'équivalent sphérique ($p < 0,05$) d'une part et entre la profondeur de la ligne de démarcation et l'aplatissement cornéen ($p < 0,01$) d'autre part. Plus la ligne observée est profonde, plus la cornée est aplatie et l'erreur myopique réduite. Cette ligne bien visible à M1 semble donc être le reflet indirect de l'efficacité du CXL, hypothèse déjà évoquée par plusieurs études.⁶⁹⁻⁷¹ Cette corrélation est corroborée par le très bon résultat réfractif post PiXL obtenu sur 6 yeux présentant à l'OCT-SA une hyper réflectivité cornéenne de toute épaisseur. Cependant ce résultat obtenu sur certaines cornées, et ce de façon non prédictible, suggère aussi, selon notre opinion, qu'une augmentation supplémentaire de la dose afin d'obtenir un effet réfractif plus important serait peut-être délétère pour l'endothélium sur ces patients. Si l'on croit que la profondeur importante observée de la ligne de démarcation peut être en rapport avec la saturation du milieu en oxygène, on peut également penser que la modulation de cette concentration d'oxygène à dose égale d'UVA pourrait jouer un rôle sur la profondeur de la ligne de démarcation.

Le comptage endothélial cellulaire est resté stable sur les 6 mois chez tous les patients. Néanmoins, la qualité de l'image obtenue en microscopie spéculaire des cellules endothéliales était floue jusqu'à M3, probablement en rapport avec le pseudo-haze stromal observé. Elling a rapporté une perte d'hexagonalité des

cellules endothéliales ⁵¹ avec une dose totale de 15J/cm², qu'il attribuerait également à une mauvaise qualité de l'image. Le seuil de toxicité d'irradiation UVA pour l'endothélium mesuré in vitro est à 0,65 J/cm².⁷²⁻⁷⁴ Cependant, il est intéressant de noter qu'uniquement 5% des UVA atteignent l'endothélium, 95 % des rayons étant arrêtés par la cornée imprégnée de riboflavine.⁷² Nous pouvons ainsi déduire la dose d'irradiation des cellules endothéliales dans un CXL conventionnel selon le protocole de Dresde (soit avec une puissance de 3 mW/cm² pendant 30 minutes) sur une cornée d'épaisseur centrale supérieure à 500 µm, imprégnée de Riboflavine à 0,1% : la dose atteignant l'endothélium est de 0,27 J/cm², donc largement inférieure au seuil de toxicité endothéliale. Si l'on rapporte ce calcul aux paramètres de notre étude, la dose d'irradiation des cellules endothéliales calculée est de 0,75 J/cm². Toutefois, l'épithélium joue également un rôle de barrière pour les rayons UV retenant probablement 20 à 30% supplémentaires des rayons UVA.^{75,76} La dose théorique atteignant les cellules endothéliales dans notre étude serait donc d'environ 0,60 J/cm², soit une dose supérieure à celle du CXL conventionnel mais qui reste inférieure au seuil de toxicité. Néanmoins, une surveillance à plus long terme de ces patients et sur une plus large cohorte est nécessaire pour conclure à la réelle innocuité in vivo de cette technique.

Par ailleurs, nous n'avons rencontré aucun effet indésirable. La MAVC a été conservée à toutes les visites de suivi. L'absence de désépithélialisation est un avantage notable pour le confort du patient et rend presque nul le risque

infectieux. La procédure était simple pour le patient et l'opérateur mais elle durait environ 30 minutes alors que celle de la PRK est inférieure à 5 minutes. En conséquence, une des pistes d'amélioration serait le raccourcissement de la durée opératoire. La loi de réciprocité de Bunsen-Roscoe suggère que le résultat biomécanique est proportionnel à la quantité totale d'énergie délivrée. On peut donc réduire le temps d'irradiation et augmenter la puissance en délivrant la même dose totale.^{27,29}

Enfin, nous poursuivons la surveillance de cette cohorte de patients dont les premiers sont à un an de la procédure. En cas d'erreur réfractive résiduelle, nous avons proposé un retraitement par PKR aux patients souhaitant une emmétropie. Ainsi, nous avons retraité 3 patients qui ont obtenu l'emmétropie à 6 semaines post-PKR avec une AVSC à 1 sur l'échelle de Snellen. La procédure chirurgicale de PKR n'a été en rien modifiée sur ces yeux déjà traités. L'examen biomicroscopique post-opératoire n'a pas retrouvé de haze ni aucun autre effet indésirable. Dans la littérature, le CXL a déjà été associé aux techniques standards de chirurgie réfractive par Laser Excimer pour prévenir le risque d'ectasie sur des yeux fragilisés par une chirurgie réfractive antérieure.⁷⁷⁻⁷⁹ Ces études ont démontré l'innocuité de cette association comparée à des yeux ayant uniquement bénéficié d'une PKR ou d'un LASIK. Ceci souligne la possibilité de rattrapage en cas d'erreur réfractive résiduelle et donc la sécurité du TE-PiXL.

CONCLUSION

Notre étude a montré que le TE-PiXL à forte dose, centré sur la pupille, permet une réduction de la myopie faible.

Les premiers résultats de cette technique conservatrice et non invasive sont encourageants. Le TE-PiXL semble être une technique prometteuse pour le traitement des faibles erreurs réfractives sur des cornées fines, naïves ou après une régression secondaire à une chirurgie réfractive, ou suspectes de kératocône.

Cependant, des cohortes plus larges avec un suivi à long terme sont nécessaires pour vérifier la sécurité, notamment en terme d'innocuité endothéliale, et la stabilité du résultat.

L'efficacité pourrait être améliorée dans le futur en modulant les divers paramètres grâce aux modélisations cornéennes. L'intégration des données de la topographie cornéenne pourrait conférer une personnalisation au traitement, notamment dans la correction de l'astigmatisme.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

6.09.17 E. SERRANO

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Wollensak, G., Spoerl, E. & Seiler, T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* **135**, 620–627 (2003).
2. Spoerl, E., Huhle, M. & Seiler, T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* **66**, 97–103 (1998).
3. Wollensak, G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **17**, 356–360 (2006).
4. Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E. & Pillunat, L. E. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J. Cataract Refract. Surg.* **34**, 796–801 (2008).
5. 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.* **149**, 585–593 (2010).
6. Ghanem, R. C., Santhiago, M. R., Berti, T., Netto, M. V. & Ghanem, V. C. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea* **33**, 43–48 (2014).
7. Hersh, P. S., Greenstein, S. A. & Fry, K. L. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**, 149–160 (2011).
8. Kanellopoulos, A. J. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **6**, 97–101 (2012).
9. Poli, M. *et al.* Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea* **32**, 583–590 (2013).
10. Wittig-Silva, C. *et al.* A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology* **121**, 812–821 (2014).
11. Vinciguerra, P. *et al.* Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* **116**, 369–378 (2009).
12. Asri, D. *et al.* Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**, 2137–2143 (2011).
13. O’Brart, D. P. S., Chan, E., Samaras, K., Patel, P. & Shah, S. P. 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.* **95**, 1519–1524 (2011).
14. Koller, T., Pajic, B., Vinciguerra, P. & Seiler, T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**, 1488–1492 (2011).
15. Cassagne, M. *et al.* Customized Topography-Guided Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. *J. Refract. Surg. Thorofare NJ* **33**, 290–297 (2017).
16. Seiler, T. G. *et al.* Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results. *Am. J. Ophthalmol.* **166**, 14–21 (2016).
17. Mazzotta, C. *et al.* Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Using Topography-Guided UV-A Energy Emission: Preliminary Clinical and Morphological Outcomes. *J. Ophthalmol.* **2016**, 2031031 (2016).
18. Netto, M. V. *et al.* Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery

complications and new prospects for therapy. *Cornea* **24**, 509–522 (2005).

19. Dawson, D. G. *et al.* Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology* **115**, 2181–2191.e1 (2008).

20. Shah, S., Chatterjee, A. & Smith, R. J. Predictability of spherical photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology* **105**, 2178–2184–2185 (1998).

21. Schallhorn, J. M., Schallhorn, S. C., Hettinger, K. & Hannan, S. Infectious keratitis after laser vision correction: Incidence and risk factors. *J. Cataract Refract. Surg.* **43**, 473–479 (2017).

22. Al-Amry, M. A. Severe bilateral paralimbal sterile infiltrates after photorefractive keratectomy. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* **21**, 83–85 (2014).

23. Pepose, J. S. *et al.* Reactivation of latent herpes simplex virus by excimer laser photokeratectomy. *Am. J. Ophthalmol.* **114**, 45–50 (1992).

24. Wang, B., Lu, X. & Zhang, Y. [Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia with thin central cornea: report of 67 cases]. *I Jun Yi Xue Xue Bao Acad. J. First Med. Coll. PLA* **23**, 986 (2003).

25. Randleman, J. B., Caster, A. I., Banning, C. S. & Stulting, R. D. Corneal ectasia after photorefractive keratectomy. *J. Cataract Refract. Surg.* **32**, 1395–1398 (2006).

26. McCall, A. S. *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.* **51**, 129–138 (2010).

27. Medeiros, C. S. *et al.* Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J. Cataract Refract. Surg.* **42**, 1826–1835 (2016).

28. Tomita, M., Mita, M. & Huseynova, T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**, 1013–1020 (2014).

29. Wernli, J., Schumacher, S., Spoerl, E. & Mrochen, M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**, 1176–1180 (2013).

30. Roy, A. S. & Dupps, W. J. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 9174–9187 (2011).

31. Koppen, C., Wouters, K., Mathysen, D., Rozema, J. & Tassignon, M.-J. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J. Cataract Refract. Surg.* **38**, 1000–1005 (2012).

32. Soeters, N., Wisse, R. P. L., Godefrooij, D. A., Imhof, S. M. & Tahzib, N. G. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am. J. Ophthalmol.* **159**, 821–828.e3 (2015).

33. Boxer Wachler, B. S., Pinelli, R., Ertan, A. & Chan, C. C. K. Safety and efficacy of transepithelial crosslinking (C3-R/CXL). *J. Cataract Refract. Surg.* **36**, 186–188–189 (2010).

34. Heikal, M. A., Soliman, T. T., Fayed, A. & Hamed, A. M. Efficacy of transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: 12-month follow-up. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **11**, 767–771 (2017).

35. Lesniak, S. P. & Hersh, P. S. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**, 1971–1979 (2014).

36. Stojanovic, A. *et al.* Safety and efficacy of epithelium-on corneal collagen cross-linking using a multifactorial approach to achieve proper stromal riboflavin saturation. *J. Ophthalmol.* **2012**, 498435 (2012).

37. Mastropasqua, 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* **32**, 855–861

(2013).

38. Filippello, M., Stagni, E. & O'Brart, D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J. Cataract Refract. Surg.* **38**, 283–291 (2012).

39. Bikbova, G. & Bikbov, M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **92**, e30-34 (2014).

40. Vinciguerra, P. *et al.* Transepithelial Iontophoresis Versus Standard Corneal Collagen Cross-linking: 1-Year Results of a Prospective Clinical Study. *J. Refract. Surg. Thorofare NJ* **32**, 672–678 (2016).

41. Sinha Roy, A., Rocha, K. M., Randleman, J. B., Stulting, R. D. & Dupps, W. J. Inverse computational analysis of in vivo corneal elastic modulus change after collagen crosslinking for keratoconus. *Exp. Eye Res.* **113**, 92–104 (2013).

42. Pandolfi, A. & Holzapfel, G. A. Three-dimensional modeling and computational analysis of the human cornea considering distributed collagen fibril orientations. *J. Biomech. Eng.* **130**, 61006 (2008).

43. Wollensak, G., Spoerl, E. & Seiler, T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J. Cataract Refract. Surg.* **29**, 1780–1785 (2003).

44. Schumacher, S., Mrochen, M., Wernli, J., Bueeler, M. & Seiler, T. Optimization Model for UV-Riboflavin Corneal Cross-linking. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 762–769 (2012).

45. Kling, S. & Hafezi, F. An Algorithm to Predict the Biomechanical Stiffening Effect in Corneal Cross-linking. *J. Refract. Surg. Thorofare NJ* **33**, 128–136 (2017).

46. Friedman M., *et al.* Can we safely cross-link thinner corneas? Pathways for optimized CXL treatment planning. European Society of Cataract & Refractive Surgery Annual Meeting, Barcelona, Spain, September 3, 2015. Poster. (2015).

47. Seven, I., Roy, A. S., Dupps, W. J. & Jr. Patterned corneal collagen crosslinking for astigmatism: Computational modeling study. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**, 943 (2014).

48. Kanellopoulos, A. J., Dupps, W. J., Seven, I. & Asimellis, G. Toric topographically customized transepithelial, pulsed, very high-fluence, higher energy and higher riboflavin concentration collagen cross-linking in keratoconus. *Case Rep. Ophthalmol.* **5**, 172–180 (2014).

49. Kanellopoulos, A. J. & Asimellis, G. Hyperopic correction: clinical validation with epithelium-on and epithelium-off protocols, using variable fluence and topographically customized collagen corneal crosslinking. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **8**, 2425–2433 (2014).

50. Kanellopoulos, A. J. Novel myopic refractive correction with transepithelial very high-fluence collagen cross-linking applied in a customized pattern: early clinical results of a feasibility study. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **8**, 697–702 (2014).

51. Elling, M., Kersten-Gomez, I. & Dick, H. B. Photorefractive intrastromal corneal crosslinking for the treatment of myopic refractive errors: Six-month interim findings. *J. Cataract Refract. Surg.* **43**, 789–795 (2017).

52. Seiler, T. G., Schmidinger, G., Fischinger, I., Koller, T. & Seiler, T. [Complications of corneal cross-linking]. *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* **110**, 639–644 (2013).

53. Pollhammer, M. & Cursiefen, C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J. Cataract Refract. Surg.* **35**, 588–589 (2009).

54. Zamora, K. V. & Males, J. J. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea* **28**, 474–476 (2009).

55. Çerman, E., Özcan, D. Ö. & Toker, E. Sterile corneal infiltrates after corneal collagen cross-linking: evaluation of risk factors. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **95**, 199–204

(2017).

56. Koppen, C., Vryghem, J. C., Gobin, L. & Tassignon, M.-J. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J. Refract. Surg. Thorofare NJ 1995* **25**, S819-823 (2009).

57. Yuksel, N., Bilgihan, K. & Hondur, A. M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int. Ophthalmol.* **31**, 513–515 (2011).

58. Kymionis, G. D. *et al.* Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **33**, 1982–1984 (2007).

59. Lim, W. K., Soh, Z. D., Choi, H. K. Y. & Theng, J. T. S. Epithelium-on photorefractive intrastromal cross-linking (PiXL) for reduction of low myopia. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **11**, 1205–1211 (2017).

60. Kissner, A. *et al.* Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr. Eye Res.* **35**, 715–721 (2010).

61. Kamaev, P., Friedman, M. D., Sherr, E. & Muller, D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 2360–2367 (2012).

62. McCall, A. S. *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.* **51**, 129–138 (2010).

63. Richoz, O., Hammer, A., Tabibian, D., Gatzoufas, Z. & Hafezi, F. The Biomechanical Effect of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) With Riboflavin and UV-A is Oxygen Dependent. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2**, 6 (2013).

64. Mazzotta, C., Traversi, C., Paradiso, A. L., Latronico, M. E. & Rechichi, M. Pulsed Light Accelerated Crosslinking versus Continuous Light Accelerated Crosslinking: One-Year Results. *J. Ophthalmol.* **2014**, 604731 (2014).

65. Wollensak, G. & Iomdina, E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J. Cataract Refract. Surg.* **35**, 540–546 (2009).

66. Kling, S. *et al.* Increased Biomechanical Efficacy of Corneal Cross-linking in Thin Corneas Due to Higher Oxygen Availability. *J. Refract. Surg. Thorofare NJ 1995* **31**, 840–846 (2015).

67. Friedman, M. D. Epi-on vs. epi-off form a photochemical perspective. 11th International Congress of Corneal Cross-linking, Boston, MA, USA Dec. 5th, 2015. (2015).

68. Caporossi, A. *et al.* Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J. Cataract Refract. Surg.* **39**, 1157–1163 (2013).

69. Seiler, T. & Hafezi, F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* **25**, 1057–1059 (2006).

70. Kymionis, G. D. *et al.* Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**, 736–740 (2014).

71. Doors, M. *et al.* Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am. J. Ophthalmol.* **148**, 844–851.e2 (2009).

72. Wollensak, G., Spörl, E., Reber, F., Pillunat, L. & Funk, R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res.* **35**, 324–328 (2003).

73. Wollensak, G., Spoerl, E., Wilsch, M. & Seiler, T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J. Cataract Refract. Surg.* **29**, 1786–1790 (2003).

74. Spoerl, E., Mrochen, M., Sliney, D., Trokel, S. & Seiler, T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* **26**, 385–389 (2007).
75. Lombardo, M., Pucci, G., Barberi, R. & Lombardo, G. Interaction of ultraviolet light with the cornea: clinical implications for corneal crosslinking. *J. Cataract Refract. Surg.* **41**, 446–459 (2015).
76. Podskochy, A. Protective role of corneal epithelium against ultraviolet radiation damage. *Acta Ophthalmol. Scand.* **82**, 714–717 (2004).
77. Celik, H. U. *et al.* Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* **38**, 1424–1431 (2012).
78. Kanellopoulos, A. J. Long-term safety and efficacy follow-up of prophylactic higher fluence collagen cross-linking in high myopic laser-assisted in situ keratomileusis. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **6**, 1125–1130 (2012).
79. Tamayo, G. E. Predictable visual outcomes with accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* **38**, 2206; author reply 2207-2208 (2012).

ETUDE PILOTE DU CROSSLINKING CORNEEN TRANS-EPITHELIAL DANS LE TRAITEMENT DE LA MYOPIE FAIBLE

RESUME :

Objectif. Evaluer l'efficacité et la sécurité du crosslinking cornéen intrastromal photoréfractif trans-épithélial (TE-PiXL) dans le traitement de la myopie faible.

Méthode. 19 yeux de 19 patients ont été inclus de septembre 2016 à février 2017. Ils présentaient une myopie non évolutive allant de -1.00 à -2.50 D. La riboflavine (Paracel[®] Part 1 et 2, Avedro Inc., USA) a été instillée pendant dix minutes sans désépithélialisation cornéenne suivie d'une irradiation pulsée d'UV-A (Mosaïc, Avedro Inc.) centrée sur la pupille, dans un milieu enrichi en oxygène. L'équivalent sphérique, l'acuité visuelle sans correction (AVSC) et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), les topographies cornéennes, le comptage cellulaire endothélial et la ligne de démarcation à l'OCT du segment antérieur étaient évalués à 1, 3 et 6 mois.

Résultats. A 6 mois, une réduction de la myopie de $0,72 \pm 0,42$ D ($p < 0,001$) est objectivée. Une amélioration de l'AVSC de $0,35 \pm 0,21$ logMAR ($p < 0,001$) est observée ainsi qu'une diminution de la kératométrie moyenne de $0,74 \pm 0,54$ D ($p < 0,001$). La profondeur moyenne de la ligne de démarcation à M1 était de $366,1 \pm 104,8$ μm . Aucune complication n'a été relevée avec notamment une MAVC et un comptage endothélial stables.

Conclusion. Le TE-PiXL montre des premiers résultats encourageants pour la correction des myopies faibles. Il permet une économie tissulaire et une rigidification de la biomécanique cornéenne. Il pourrait ainsi trouver un intérêt dans le traitement de la myopie faible sur des cornées fines ou suspectes de kératocône. Une optimisation de la délivrance des UV pourrait en augmenter l'efficacité

TITRE EN ANGLAIS : Transepithelial photorefractive intrastromal cross-linking for the treatment of low myopia

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Ophtalmologie

MOTS-CLÉS : crosslinking, trans-épithélial, myopie, centré sur la pupille, Eyetracker, oxygène, Riboflavine, haute fluence

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