



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Efficacité à cinq ans du cross-linking cornéen du kératocône, à propos de 62 yeux de patients adultes, opérés entre 2008 et 2012 au CHRU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 2017 à 16H00
au Pôle Formation
Par Hélène MASSON

JURY

Président :

Monsieur le Professeur J-F ROULAND

Assesseurs :

Madame le Professeur A. SOBASZEK

Monsieur le Professeur P. LABALETTE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur F. ERNOULD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Kmax : kératométrie maximale

SimK : kératométrie simulée

Km : kératométrie moyenne

Kmin : kératométrie minimale

Pachy : pachymétrie

US : ultrasonique

Autoref: autokératoréfractomètre automatique

UV : ultraviolets

LAF : lampe à fente

Orb : Orbscan

BSS : Balance Salt Solution

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée par tout moyen de correction optique

MAVC lunettes : meilleure acuité visuelle corrigée avec des lunettes

CE : comptage endothélial

Table des matières

Résumé	12
Introduction	13
I. Rappels sur la cornée	13
II. Rappels de réfraction.....	14
III. Le kératocône	15
IV. Traitements du kératocône	34
A. La correction optique.....	34
B. Le cross linking	35
C. Anneaux intra-cornéens.....	39
D. Greffe de cornée (lamellaire antérieure profonde ou transfixiante)	40
Matériels et méthodes	41
I. Objectifs de l'étude	41
II. Population étudiée	41
III. Protocole d'examen pré et post-opératoire.....	42
IV. Analyse statistique.....	44
Résultats	46
I. Patients étudiés	46
II. Epidémiologie	47
III. Œil adelphe.....	47
IV. Tableau récapitulatif des résultats	48
V. Résultats fonctionnels.....	49
A. Evolution du stade de Krumeich	49
B. Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)	51
C. Méthodes de correction optique utilisées.....	51
VI. Résultats sur la kératométrie de l'autokératoréfractomètre automatique	52
VII. Résultats sur la kératométrie de la topographie Orbscan II	53
VIII. Résultats sur la pachymétrie	53
IX. Analyse de l'évolutivité	54
A. Répartition des yeux selon l'évolution clinique.....	54
B. Etude des facteurs associés à l'évolution clinique	55
X. Protocole transépithélial	57
XI. Complications postopératoires	58
XII. Résultats sur le comptage endothélial	66
XIII. Résultats sur la microscopie confocale	66
Discussion	68
Conclusion	79
Références bibliographiques	80
Annexes	85
Annexe 1 : Résultats de la microscopie confocale en préopératoire, et à un mois et cinq ans postopératoires, pour les profondeurs de 100 et 300 micromètres (CHRU Lille).....	85

RESUME

Contexte : Le kératocône est une ectasie cornéenne du sujet jeune, progressive et non inflammatoire, entraînant un handicap visuel majeur. L'objectif de l'étude est d'analyser les résultats fonctionnels, cliniques et paracliniques du cross-linking du collagène cornéen dans le cadre du kératocône évolutif du patient adulte, après un suivi minimal de 5 ans.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, réalisée entre Décembre 2016 et Mars 2017 dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Lille. Nous avons inclus tous les yeux de patients adultes présentant un kératocône évolutif, opérés de cross linking entre 2008 et Février 2012. Les yeux greffés ou porteurs d'anneaux intra-cornéens étaient exclus de l'analyse à cinq ans. L'objectif principal était d'analyser l'évolution du kératocône afin de rechercher une stabilisation. Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'évolution des paramètres d'acuité visuelle, de pachymétrie, de topographie et de microscopie, et de rechercher lesquels de ces paramètres étaient associés à une évolution stable, défavorable, ou à une amélioration clinique.

Résultats : 62 yeux ont été inclus et analysés en préopératoire et 52 après un suivi moyen de 5,6 ans. Il existait une diminution significative du Kmax (-1,78 DS 2,2 $p < 0,0001$), du SimK (-1 [-2 to +0,05] $p = 0,0006$) et du comptage endothélial (-163 [-384 to 33,5] $p = 0,0065$). Une stabilisation ou une amélioration clinique était retrouvée dans 76,9% des cas, et une complication dans 9,8% des cas. Les résultats sur la pachymétrie et l'acuité visuelle n'étaient pas significatifs. Nous avons pu établir des seuils d'acuité visuelle, de kératométrie et de pachymétrie, statistiquement associés à une évolution défavorable.

Conclusion : L'étude montre une stabilisation à cinq ans des kératocônes évolutifs de patients adultes ayant bénéficié d'un cross linking. Une amélioration des paramètres cliniques est même retrouvée dans la plupart des cas. La balance bénéfique risque est positive avec des complications rares et la plupart du temps sans conséquence fonctionnelle majeure. Le calcul de seuils cliniques associés à une évolution défavorable nous permet d'adapter notre pratique.

INTRODUCTION

L'objectif de l'étude est d'analyser les résultats fonctionnels, cliniques et paracliniques du cross linking du collagène cornéen dans le cadre du kératocône évolutif, après un suivi minimal de 5 ans.

I. Rappels sur la cornée

La cornée est la partie antérieure et transparente du globe oculaire. Elle est également le premier élément réfractif de l'œil. Pour garder sa transparence elle n'est pas vascularisée, et trouve l'oxygène et les nutriments dans les larmes et l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. Elle est composée de 3 couches, délimitées entre elles par deux membranes (Figure 2). D'avant en arrière, on retrouve l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma cornéen, composé de kératocytes et de fibres de collagènes, la membrane de Descemet, et l'endothélium.

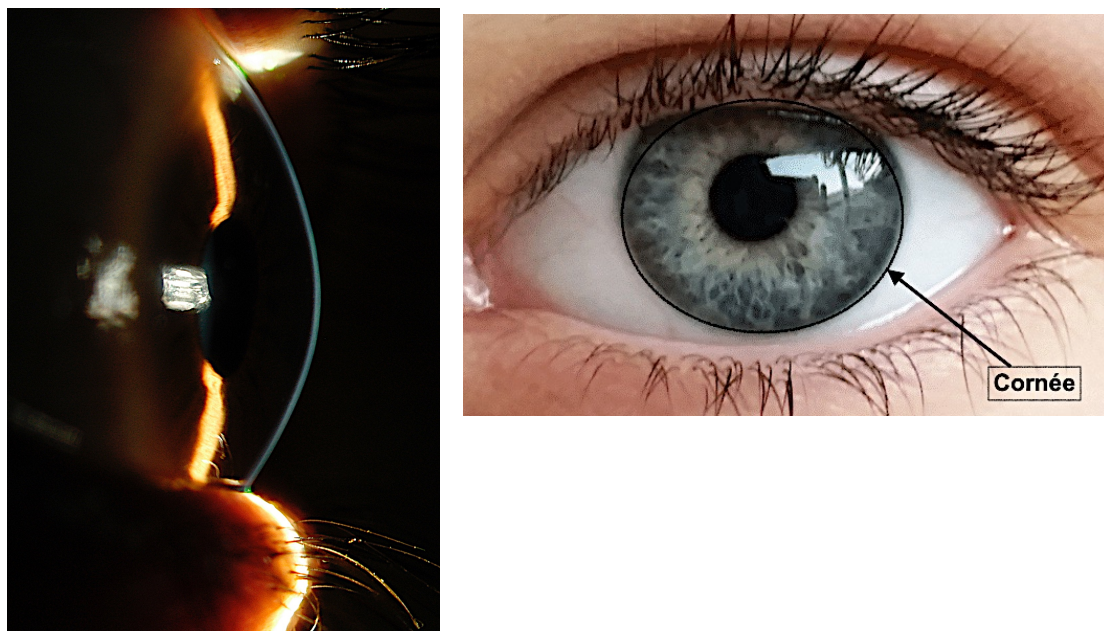


Figure 1: photo de profil et de face de la cornée (CHRU Lille)

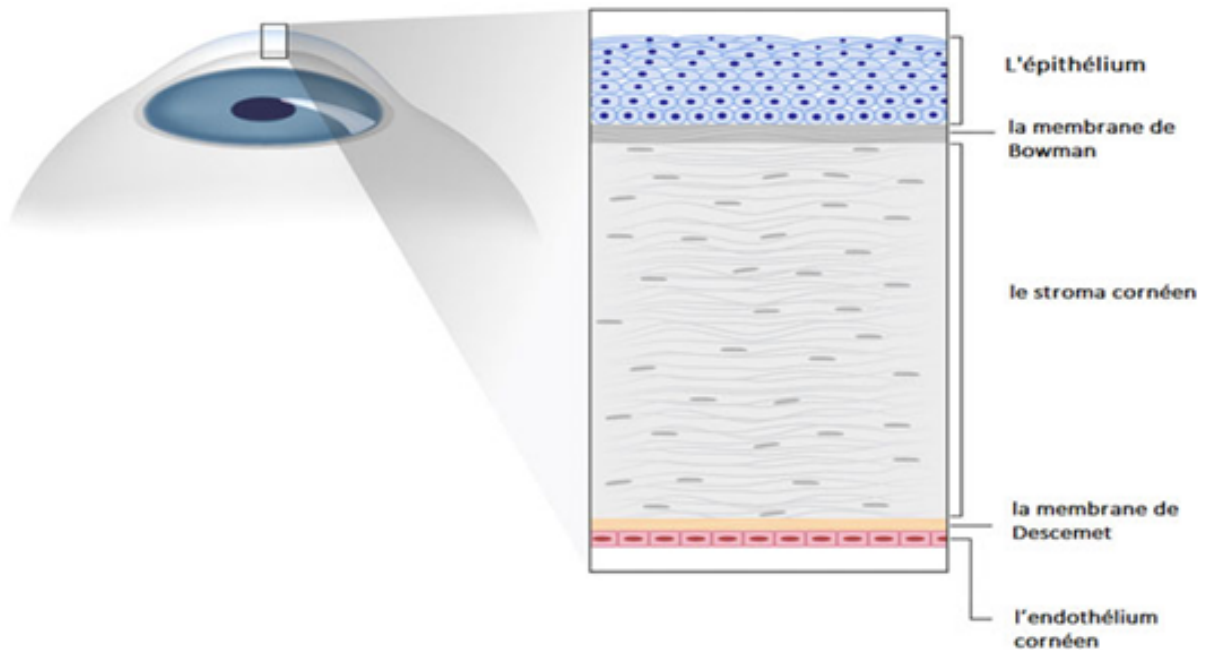


Figure 2 : Schéma des différentes couches cellulaires de la cornée

(<http://clindoeil.e-monsite.com>)

II. Rappels de réfraction

La réfraction de l'œil est le pouvoir réfractif global de l'ensemble des milieux oculaires qui permet de faire converger les images vers la rétine. Il est mesuré à environ 60 Dioptries. La face antérieure de la cornée possède à elle seule une puissance de 40-45 Dioptries.

Un œil emmétrope est défini par une adéquation entre son pouvoir réfractif et sa longueur axiale : les images sont focalisées sur la rétine et sont donc perçues nettes.

Dans un œil myope la réfraction globale est trop forte par rapport à la longueur axiale et les images se forment en avant de la rétine entraînant une vision floue. Le phénomène inverse se produit dans un œil hypermétrope.

Dans un œil « stigmaté » la réfraction est la même selon tous les méridiens (axes) de la cornée et les images sont focalisées dans un même plan. Dans un œil

« astigmat » la puissance dioptrique varie selon les méridiens, allant d'une valeur minimale à une valeur maximale.

L'image est donc floue car focalisée dans différents plans.

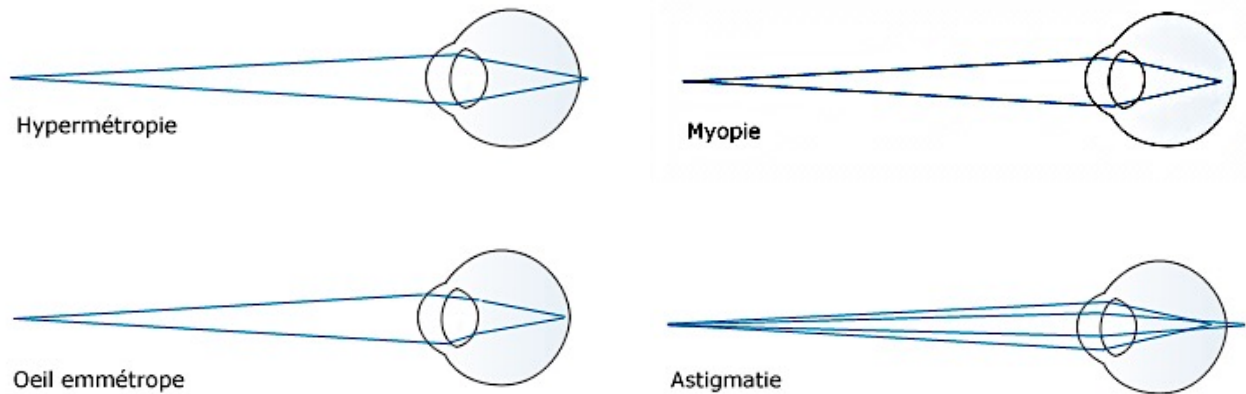


Figure 3: Schéma des différentes amétropies

III. Le kératocône

A. Définition

Le mot Kératocône vient du grec « Keras », Cornée et « Conus », cône. Il s'agit d'une ectasie cornéenne bilatérale et asymétrique, non inflammatoire et de cause multifactorielle, caractérisée par un amincissement et un bombement progressif de la cornée vers l'avant, entraînant une baisse d'acuité visuelle par astigmatisme irrégulier et myopie, voire opacification cornéenne.

B. Epidémiologie

1. Incidence et prévalence

Les chiffres d'incidence et de prévalence sont variables et ont tendance à augmenter avec le temps grâce à l'amélioration des technologies diagnostiques et suite à

l'augmentation du dépistage devenu obligatoire avant une chirurgie réfractive au risque d'ectasie cornéenne post-opératoires (1).

L'incidence est estimée selon les études entre 22,3 et 230 habitants pour 100000 (2). La prévalence était quant à elle mesurée jusqu'alors à environ 1/ 2000 dans la population générale (3), ((4). Une revue de la littérature réalisée en 2015 a retrouvé une prévalence variable allant de 6,8 à 229 / 100000 selon les méthodes diagnostiques utilisées (1).

Le kératocône semble par ailleurs toucher plus souvent et de façon plus sévère les patients d'origine asiatique (sous continent indien et Asie du Sud Est) (5) (6) , ainsi que du bassin méditerranéen (1).

Le kératocône semblerait également plus fréquent chez les patients atteints de Trisomie 21, d'amaurose congénitale de Leber, de prolapsus de valve mitrale et des différentes maladies du collagène (Ehler-Danlos, Marfan, ostéogenèse imparfaite).

2. Prédominance par sexe

Les études montrent une évolution du ratio homme-femme variable avec le temps, avec une prépondérance féminine avant les années 1970, puis masculine par la suite (7). Cette différence peut être liée à des erreurs d'échantillonnage ou à une évolution des technologies diagnostiques.

Fink BA en 2005 (8) montre que le kératocône apparaît plus tôt et se développe plus rapidement chez les hommes, ce qu'il explique par des différences hormonales. Ertan A en 2008 (9) semble confirmer ces faits expliquant la supériorité de la prévalence masculine.

3. Latéralisation

La plupart du temps l'atteinte est unilatérale au diagnostic puis se bilatéralise de façon asymétrique (7). Les chiffres d'atteinte unilatérale pure, évalués entre 1,83 et 4,4% selon les études, ont tendance à diminuer avec le temps ce qui peut être expliqué par l'amélioration des techniques de diagnostic précoce (1) (10) (11).

4. Evolution avec l'âge

Le kératocône est une maladie de la puberté et de l'adulte jeune. L'âge moyen du diagnostic varie entre 20 et 27,3 ans selon les études (1) (12). Cependant il est souvent réalisé plusieurs années après l'apparition de la pathologie, évaluée à environ 15,3 ans (13) L'étude CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus) (14) a étudié l'évolution de la pathologie selon le profil des patients et semble montrer une progression maximale entre 10 et 20 ans, moyenne entre 20 et 30 ans, et basse après 30 ans. Le ralentissement de l'évolution avec l'âge est expliqué un phénomène de cross linking naturel (chap. IV B) provoqué par le vieillissement des tissus. Des pathologies comme le diabète, ralentissement également l'évolution par rigidification précoce du stroma cornéen. Ces données sont importantes à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

C. Facteurs de risque

1. Génétique

Dans une étude épidémiologique menée en 2000 par Wang Y et Rabinowitz (15) les auteurs avaient retrouvé une prévalence de 3,34% de kératocône chez les parents du premier degré, soit 15 à 67 fois plus que dans la population générale. Ils se sont orienté vers une transmission autosomique récessive d'un gène unique plutôt que vers une cause environnementale seule ou une mutation sporadique.

Des revues de la littérature publiées en 2012 (16) et 2016 (1) (17) décrivent un grand nombre de gènes mis en cause dans le kératocône.

Une étude menée en 2014 confirme la localisation d'un locus « kératocône » dans la région du chromosome 5q (18).

Dans tous les cas il paraît exister bel et bien une part de causalité génétique à la pathologie créant un terrain propice à l'apparition de la maladie.

2. Environnementaux

a) Les frottements oculaires et l'atopie

Dans un œil sain, la régularité cornéenne permettant la transparence optique est liée à l'organisation des lamelles de collagène du stroma, dont l'entrelacement est maintenu par des liaisons étroites et denses prédominants dans le stroma antérieur. Dans la cornée atteinte il existe un amincissement du stroma par perte quantitative des fibres de collagène, et une perte de transparence par perte du parallélisme de ces mêmes fibres.

Les microtraumatismes répétés liés aux frottements oculaires provoquent un cisaillement et des ruptures dans les liaisons. De plus, ils augmentent localement l'activité de protéases et de médiateurs inflammatoires (19). L'inflammation locale provoque l'apoptose des kératocytes et la diminution de la production de collagène, ce qui augmente encore la fragilité et la sensibilité cornéenne aux frottements.

Une étude récente a émis l'hypothèse que les frottements soient la cause première et obligatoire du kératocône car sans frottement même sur un terrain prédisposant il n'y aurait pas d'évolution de la pathologie (20).

L'atopie générale et les conjonctivites allergiques augmentent les frottements oculaires et sont donc un facteur de risque. Certaines études ont toutefois retrouvé un lien indépendant entre le kératocône et l'atopie mais cela reste controversé.

b) Les rayons UV

Les rayons UV sont connus pour augmenter le stress oxydatif, facteur aggravant de la pathologie. Cependant le rôle des UV est encore controversé d'autant que les rayons sont utilisés dans le traitement du kératocône car ils provoquent le cross-linking des fibres de collagène (1).

D. Diagnostic clinique

1. Signes fonctionnels selon les trois formes de kératocône

a) formes frustes

Sans retentissement fonctionnel et non visible en lampe à fente, elles sont souvent diagnostiquées de façon fortuite sur une topographie, examen devenu obligatoire avant toute chirurgie réfractive, dont le kératocône contre-indique la réalisation.

b) forme classique

Le patient présente une baisse de vue, surtout de loin ou la nuit, une photophobie, une fatigue visuelle. Une polyopie peut également être décrite (image unique perçue comme multiple). Il faut rechercher des antécédents familiaux et une évolutivité des symptômes. A la mesure de l'acuité visuelle on retrouve un astigmatisme myopique irrégulier évolutif par rapport aux anciennes consultations.

c) Kératocône aigu ou hydrops cornéen

Il s'agit d'une décompensation endothéliale aiguë liée à l'amincissement et à la déformation cornéenne, entraînant un œdème épithélial et stromal par rupture de la Descemet. Le patient se présente en urgence avec un œil rouge plus ou moins douloureux, une photophobie et surtout une baisse d'acuité visuelle.

Le traitement est symptomatique: corticothérapie locale, mouillants, et solution hyper-osmolaire afin de diminuer l'œdème. Il est également possible de suturer la Descemet au bloc opératoire afin de relancer le pompage endothélial et diminuer l'œdème. Un traitement par voie générale (acétazolamide) est également parfois prescrit. Il persiste souvent une opacité à distance faisant baisser l'acuité visuelle de façon définitive. Une greffe de cornée doit parfois être envisagée pour tenter d'améliorer le pronostic fonctionnel.

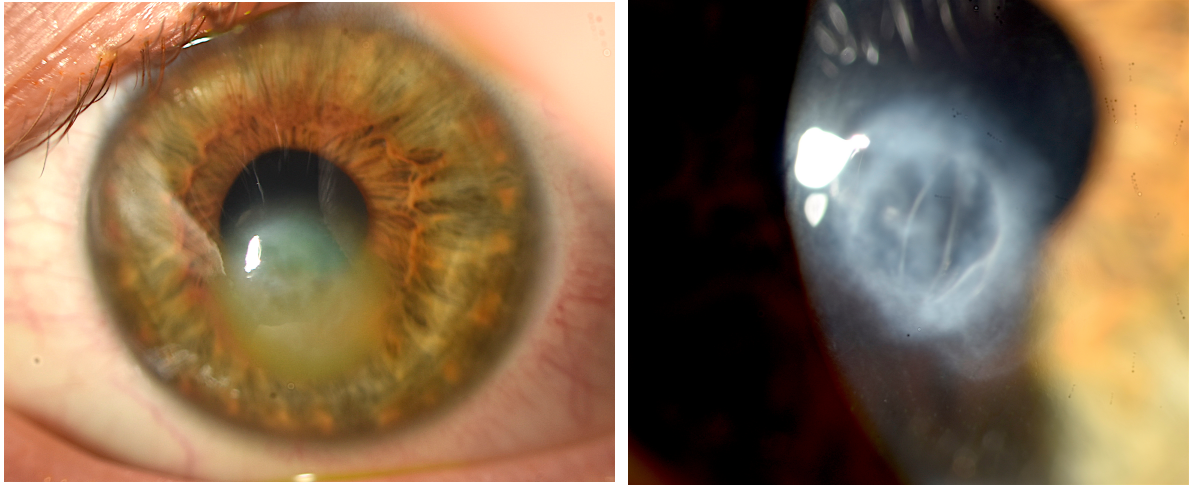


Figure 4: (gauche) photo lampe à fente d'un hydrops avant traitement puis en cours de cicatrisation (CHRU Lille)

2. examen en lampe à fente

- bombement antérieur et amincissement cornéen : visible en coupe de profil, ou dans le regard vers le bas déformant la paupière inférieure (signe de Munsun) (21).

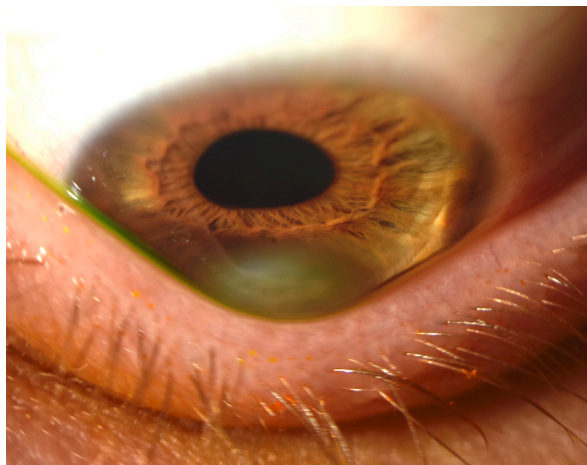


Figure 5: Signe de Munsun, déformation de la paupière inférieure dans le regard vers le bas, ici dans le cadre d'un hydrops cornéen (CHRU Lille)

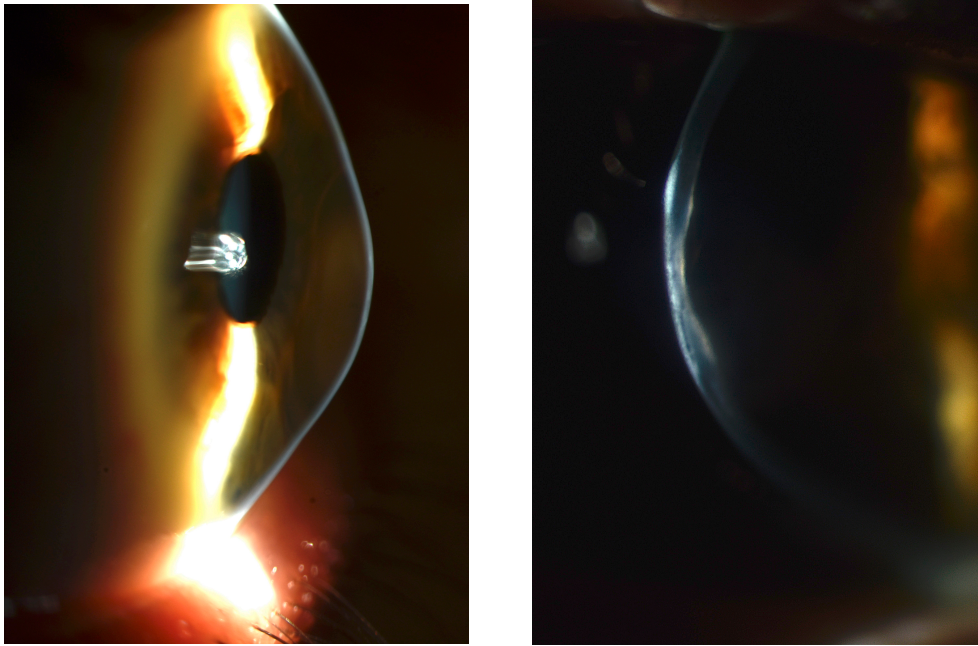


Figure 6: (gauche) photo LAF en coupe de profil, montrant le bombement antérieur cornéen et à droite l'amincissement cornéen au sommet d'un hydrops (CHRU Lille)

- augmentation de la visibilité du trajet des nerfs cornéens dont le trajet est souligné par les modifications des fibres de collagène. Les études en microscopie confocale ont paradoxalement montré une diminution significative de la quantité des nerfs cornéens dans les cornées atteintes de kératocône (22).



Figure 7: photo LAF en fort grossissement, élargissement des nerfs cornéens (CHRU Lille)

- stries de Vogt : fines lignes de tension, verticales ou obliques, correspondant à la désorganisation des fibres de collages du stroma profond. Elles disparaissent avec une pression légère du globe qui réaligne les fibrilles de collagène.



Figure 8: photo LAF en fort grossissement : stries de Vogt (CHRU Lille)

- anneau de Fleisher : dépôt d'hémosidérine brun-rougeâtre dans l'épithélium à la base du cône, liée à une mauvaise répartition des larmes sur la surface cornéenne.

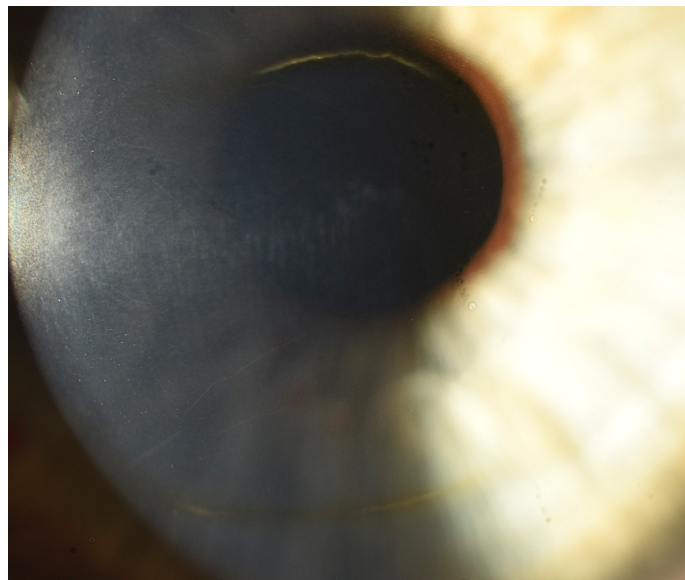


Figure 9: photo LAF d'un anneau de Fleisher (CHRU Lille)

- opacités cornéennes au sommet du cône : superficielles, liées à une rupture de la couche de Bowman, ou profondes, liées à une rupture de la membrane de Descemet. Elles sont un signe de gravité et font souvent irrémédiablement baisser l'acuité visuelle.

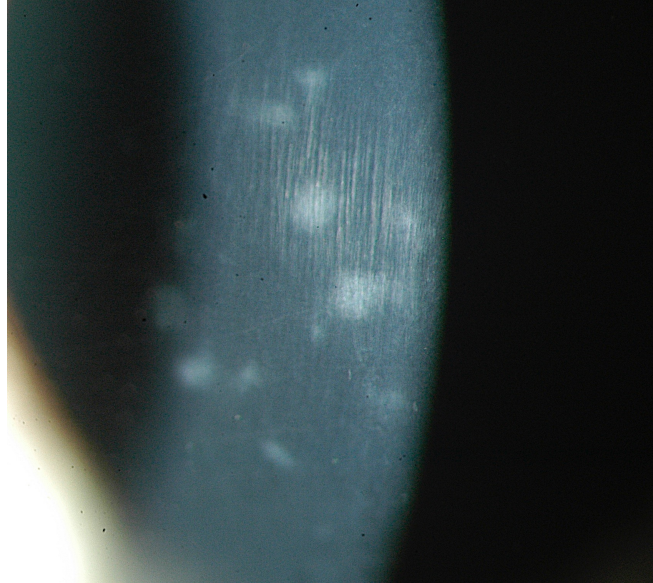


Figure 10: photo LAF d'opacités cornéennes multiples au sommet d'un kératocône, et stries de Vogt (CHRU Lille)

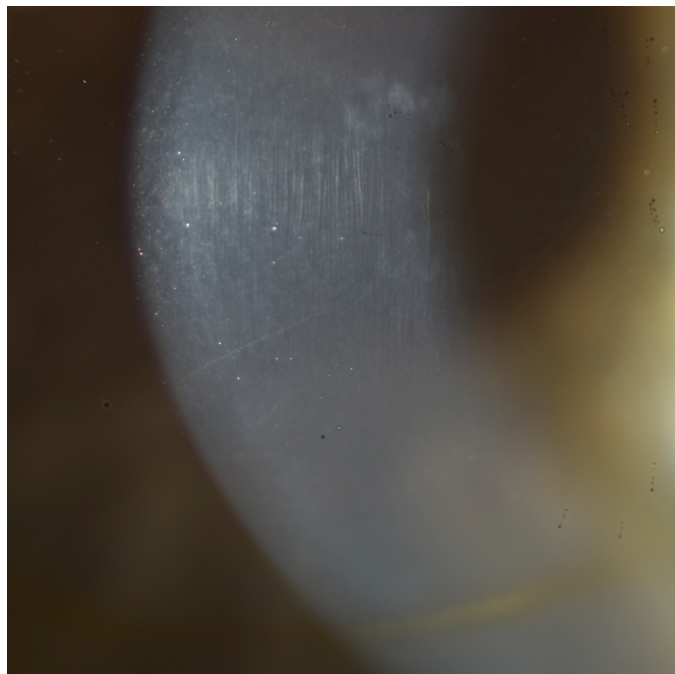


Figure 11: photo LAF d'un kératocône de stade 4. Anneau de Fleisher en inférieur, augmentation de taille des nerfs cornéens, stries de Vogt et opacités en supérieur, au sommet du cône (CHRU Lille)

3. Disque de Placido

Cet examen permet une première approche qualitative de la surface cornéenne.

Il s'agit d'un disque avec des mires noires et blanches concentriques que l'on fait se refléter sur la cornée à environ 10cm de distance, le patient devant regarder au centre.

Avec une cornée normale les mires reflétées sont de taille bien régulières et parallèles. Par contre, sur une cornée pathologique les mires se resserrent lorsque la pente augmente et s'éloignent sur les portions plus plates. Sur un kératocône l'image est donc irrégulière, de façon maximum au sommet du cône. Cet examen n'explore que la face antérieure de la cornée, mais permet par contre d'explorer les zones périphériques

E. Diagnostic paraclinique

1. Kératométrie

Le mot « kératométrie » correspond à une méthode de mesure optique du rayon de courbure de la cornée.

Auparavant réalisé de façon manuelle avec le kératomètre de Javal, la kératométrie est maintenant un examen de routine automatisé par l'autokératoréfractomètre.

Cet examen permet de dépister de façon quantitative l'astigmatisme myopique dans les 3mm centraux.

La kératométrie moyenne (K_m) correspond à la moyenne des puissances dioptriques mesurées dans tous les méridiens.

La kératométrie maximale (K_{max}) correspond au rayon de courbure du méridien le plus puissant (ici dans les 3mm centraux).

La kératométrie minimale (K_{min}) correspond au rayon de courbure du méridien le moins puissant.

Le Cylindre correspond à la différence entre le méridien le plus puissant et le moins puissant. C'est la puissance qu'il faudra théoriquement mettre sur un verre de lunettes pour que les images de ces deux méridiens soient projetées sur un même plan (en augmentant la puissance du méridien le moins convergent ou en diminuant la puissance sur le méridien le plus convergent)

Sur le ticket de l'autokératoréfractomètre les mesures sont données en Dioptrie (puissance réfractive) et en millimètres (rayon de courbure). Une variation de 0,1mm de kératométrie correspond en moyenne à une variation de 0,5 Dioptries, mais ce rapport ne fonctionne pas pour les valeurs extrêmes.

	mm	D	deg
R1	8.29	40.75	50
R2	8.21	41.00	140
AVG	8.25	41.00	
CYL		- 0.25	50

Figure 12: Ticket de kératométrie de l'autokératoréfractomètre. Mesure du méridien le plus faible (Kmin, ici R1), du méridien le plus puissant (Kmax, ici R2), de la kératométrie moyenne (Km, ici AVG), et du cylindre (CYL), avec pour chacun: rayon de courbure en millimètres, puissance en Dioptries, axe en degrés.

Il est à noter que la kératométrie automatisée ne permet pas l'analyse de 90 % de la surface cornéenne et ne donne pas non plus d'information qualitative sur la forme de la surface analysée. De plus la mesure est souvent difficile et de mauvaise qualité en cas de kératocône évolué, voire impossible en cas de taies importantes.

Il est également à noter que les calculs reposent sur l'idée d'une cornée sphérique et ne donnent donc pas des valeurs précises en cas d'asymétrie cornéenne importante.

La kératométrie moyenne isolée peut en outre induire des erreurs d'appréciation (deux chiffres identiques de Km peuvent être calculés sur la base de deux puissances proches ou très écartées sans que l'examineur ne le sache).

En conclusion il s'agit d'un bon examen de base mais qui ne doit pas être interprété seul.

A ce stade les kératocônes peuvent être séparés selon l'ancienne **classification d'Amsler** en 4 stades :

Stade 1 : astigmatisme oblique avec asymétrie visible au kératomètre de Javal

Stade 2 : astigmatisme et asymétrie plus marqués, et amincissement cornéen

Stade 3 : mesure de l'astigmatisme impossible et amincissement marqué

Stade 4 : opacités cornéennes

2. Pachymétrie

La pachymétrie est la mesure de l'épaisseur cornéenne. La pachymétrie est considérée comme normale entre 530 à 570 micromètres. Le gold standard est la mesure contact ultra-sonique mais elle est peut aussi être déterminée par l'OCT (Optical cohérence Tomography) visante et la topographie (23).

Elle a une valeur diagnostique (amincissement cornéen) et permet de classer les kératocônes en stades d'évolution. Il a été démontré que les valeurs de pachymétrie étaient inversement corrélées aux valeurs d'acuité visuelle (24).

Elle est également indispensable, car elle rentre en jeu dans la décision thérapeutique chirurgicale.

3. Topographie (Orbscan II ou Pentacam)

a) Principe

Les principes de la vidéo-topographie ont déjà été repris dans plusieurs travaux de thèse. C'est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi du kératocône.

L'objectif est de cartographier les faces antérieure et postérieure de la cornée pour avoir une idée de sa forme globale, de ses reliefs et de son épaisseur en chaque point.

La topographie « spéculaire » analyse la surface antérieure et permet d'obtenir des cartes d'élévation antérieure en mode axial (informations sur la qualité optique de la cornée) ou tangentiel (informations sur la forme cornéenne). Elle est très dépendante de la qualité du film lacrymal et ne permet pas une analyse complète.

La topographie « d'élévation », plus récente, permet une analyse en trois dimensions en attribuant des coordonnées spatiales à chaque point de la cornée.

Dans notre service nous utilisons un topographe Orbscan II. Il fonctionne grâce à un disque de Placido projeté sur le film lacrymal permettant par un système de topographie spéculaire l'analyse de la face cornéenne antérieure, couplé à un double balayage en lampe à fente permettant l'analyse de la face postérieure.

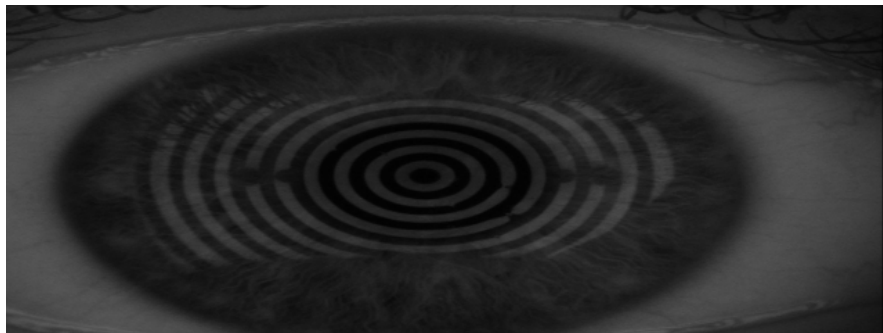


Figure 13: reflet du disque Placido photographié pendant la topographie Orbscan (CHRU Lille)

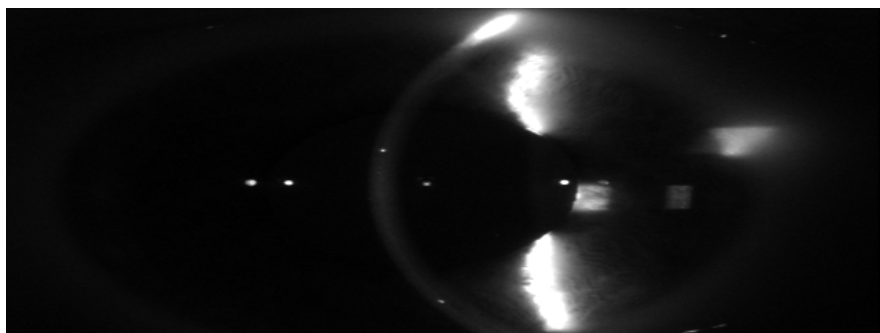


Figure 14: photographie du balayage cornéen pendant la topographie Orbscan (CHRU Lille)

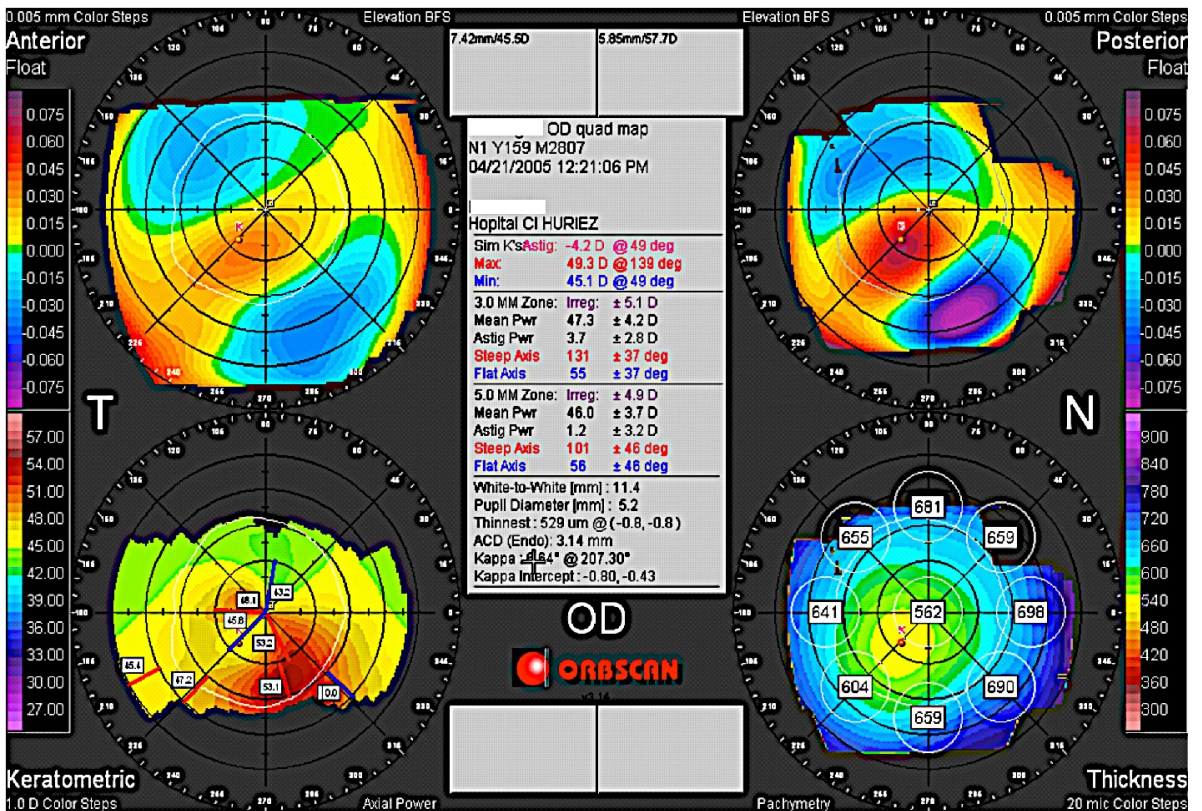
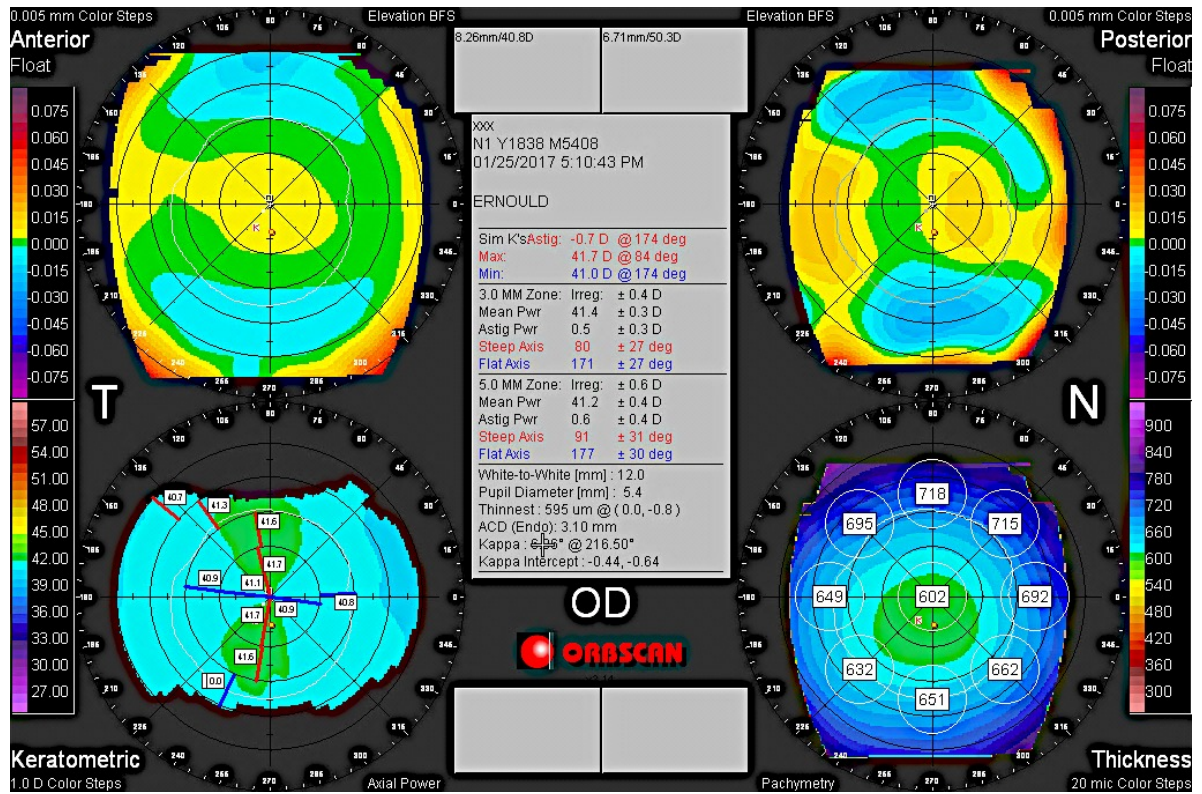


Figure 15: Topographie Orbscan d'une cornée saine puis d'un kératocône (CHRU Lille)

L'analyse du relief permet d'obtenir une carte d'élévation antérieure (en haut à gauche) et une carte d'élévation postérieure (en haut à droite) de la cornée qui sont comparées informatiquement à une sphère de référence correspondant au niveau zéro (Best Fit Sphère) définie par le rayon de courbure global de la cornée analysée.

L'élévation cornéenne est représentée par une échelle couleur : couleurs chaudes pour les points en avant de la Best Fit Sphère, couleurs froides pour les points en arrière.

b) Analyse de la topographie spéculaire

L'analyse spéculaire, limitée à la face antérieure de la cornée nous donne :

- kératométrie simulée (SimK): kératométrie classique correspondant à la puissance cornéenne centrale (dans les 3mm) ou équivalent sphérique, similaire à la kératométrie obtenue par l'autokératoréfractomètre.

- Kmax et Kmin

- S : puissance cornéenne moyenne de la moitié supérieure de la cornée, calculée à partir des 5 kératométries des 3 mm centraux sur les axes 30, 60, 90, 120, 150.

- I : puissance cornéenne moyenne de la moitié inférieure de la cornée, calculée à partir des 5 kératométries des 3 mm centraux sur les axes 210, 240, 270, 300, 330.

Les **critères diagnostics de Rabinovitz** sont basés sur la topographie spéculaire et permettent le diagnostic des kératocônes frustres :

- K max > 47,2 D
- Rapport I – S > 1,4 D
- Différence de puissance réfractive centrale entre les deux yeux > 1D.

c) Analyse quantitative de la topographie d'élévation

L'analyse de la topographie d'élévation nous donne :

- Une carte de la pachymétrie optique (en bas à droite) avec mesure et localisation du point où l'épaisseur est la plus fine.
- Le rayon de la Best Fit Sphère antérieure : utile en contactologie
- Les valeurs de kératométrie dans les 3 et les 5mm centraux : puissance cornéenne moyenne (Mean Pwr) issue de l'analyse spatiale, et donc à priori meilleur indicateur de la toricité cornéenne que les mesures issues de l'analyse spéculaire.

Plusieurs auteurs ont décrit des critères basés sur la topographie d'élévation afin d'identifier les kératocônes infra-cliniques.

d) Analyse qualitative de la topographie

L'analyse qualitative de la topographie cornéenne nous donne des informations, surtout utiles en contactologie :

- La toricité, régulière ou irrégulière : différence de courbure entre le méridien le plus plat et le plus cambré.
- L'asymétrie : plus évidente en topographie spéculaire, elle correspond à la perte de symétrie en miroir par rapport au centre des deux héli-méridiens opposés.
- L'asphéricité : aspect global prolate ou oblate (facteur Q), et aspect local des variations de pente (pente régulière ou non, centrées ou non, sphérique ou torique)

Un astigmatisme régulier correspond à un sablier passant par le centre de la cornée.

Un astigmatisme irrégulier c'est à dire asymétrique entre le haut et le bas de la cornée, ou ne passant pas par le centre est en faveur d'un kératocône débutant.

La classification de Rabinowitz est basée sur ces principes (25) et a pour objectif d'identifier les formes de cornée à risque d'évolution vers un kératocône

selon leur aspect topographie : bombement inférieur, angulation excessive dans les deux méridiens, astigmatismes asymétriques inférieurs.

e) Classification de Krumeich modifiée (26)(27)

Cette classification sera la seule utilisée dans notre étude. Elle permet de séparer les kératocônes en quatre stades de gravité croissante. Un seul critère est suffisant pour appartenir à un stade.

	1	2	3	4
Myopie et/ou astigmatisme en Dioptries	<5 D	5 – 8 D	8 – 10 D	Non mesurable
Kératométrie maximale en dioptries	≤ 48 D	≤ 53 D	> 53D	> 55 D
Taie cornéenne en biomicroscopie	0	0	0	Taie centrale
Pachymétrie au point le plus fin en micromètres	≥ 500	≥ 400	200 – 400	< 200

Tableau 1: score de Krumeich

4. Microscopie confocale

Développée à la fin des années 1980, cette technique permet d'analyser les différentes couches de la cornée à l'échelle cellulaire. L'examen nécessite un contact prolongé avec la cornée du patient après anesthésie topique, et n'est donc pas toujours réalisable.

De base l'architecture cornéenne est modifiée lorsque les patients sont atteints de kératocône (22). Il existe d'une part une diminution globale et significative du nombre de cellule dans les 3 couches cornéennes.

Les cellules épithéliales superficielles s'allongent en fuseau avec des noyaux irréguliers tandis que les cellules épithéliales basales s'aplatissent. La couche de Bowman présente des replis voire des ruptures localisées remplies de cellules

épithéliales et de kératocytes. Le plexus nerveux perd en densité mais devient plus tortueux et s'adapte à la forme du cône (28).

Les modifications du stroma cornéen sont également analysables. Les stries de Vogt apparaissent comme des bandes sombres dans une zone hyper-réflexive. Il existe une diminution de la densité des kératocytes, liée à une augmentation de l'apoptose, plus importante dans le stroma antérieur. De plus les kératocytes peuvent être activés en fibroblastes ce qui se repère par une hyper-réflexivité de leurs noyaux. Il existe également une augmentation globale de la réflectivité cornéenne, ou haze, liée à la désorganisation des fibrilles de collagène stromales.

La membrane de Descemet et l'endothélium sont en général conservés.

La microscopie confocale n'est en pratique pas réalisée pour le diagnostic du kératocône mais nous l'utilisons en pré et post opératoire afin d'étudier les changements structurels liés au cross-linking et notamment le haze cornéen. Pour des raisons évidentes (confort du patient, risque infectieux) nous ne réalisons pas l'examen les jours suivants l'intervention, mais seulement à un mois post-opératoire. Nous ne pouvons donc pas observer les changements structurels immédiats.

Immédiatement après un cross-linking, il existe une apoptose normalement totale des kératocytes du stroma. Le haze observé en lampe à fente est retrouvé sur la microscopie confocale par un aspect en maille ou nid d'abeille du stroma antérieur, sans forcément de retentissement sur l'acuité visuelle.

L'étude réalisée dans notre service par le Dr COSTA-BURGUETTE (29) retrouvait dès le premier mois une nouvelle population de kératocytes, dite « activée » : noyaux cellulaires moins nombreux et hyper-intenses, expansions cytoplasmiques stellaires témoignant d'une haute activité cellulaire de régénération des fibres de collagène. Ce phénomène était observable jusqu'à 300µm de profondeur de stroma, et jusqu'au 24eme mois post-opératoire (fin de l'étude).

L'intérêt du cross linking résulte ainsi d'un renouvellement complet des kératocytes cornéens, qui, devenus normaux, synthétisent de nouvelles fibres de

collagène saines, reliées entre elles par des liaisons covalentes fortes, permettant de retrouver une rigidité cornéenne normale.

5. Microscopie spéculaire

La microscopie spéculaire permet le comptage et l'analyse morphologique des cellules endothéliales. Dans le cadre du cross-linking depuis la mise en route du protocole les patients en ont tous bénéficié lors de la consultation pré-thérapeutique.

Des études auraient montré une diminution de la densité cellulaire dans les mois suivant le cross-linking, suivie d'une récupération lente sur plusieurs mois (30). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature suivi de plusieurs années.

Un endothélium normal est formé de cellules hexagonales. Leur densité, autour de 4000 cellules par mm² dans l'enfance, décroît progressivement avec l'âge, pour atteindre environ 2000 cellules par mm² à l'âge de 80 ans (31).

Une étude récente aurait démontré qu'il n'existe pas de différence significative entre la densité cellulaire du centre de la cornée par rapport à la périphérie (32).

6. Tomographie par cohérence optique (OCT) de type Visante

L'OCT visante permet de réaliser des coupes cornéennes afin d'en étudier précisément toutes les couches. Il permet également de donner une carte pachymétrique précise. Il est utile dans le cadre du kératocône pour analyser l'amincissement cornéen ou la localisation d'opacités. Par ailleurs dans les suites du cross linking, il est utilisé pour repérer la présence et la profondeur de la ligne de démarcation. Il s'agit de la limite visible entre le stroma antérieur traité et présentant un remaniement tissulaire, et le stroma profond non traité. Cette ligne apparaît dans les premières semaines et persiste quelques mois avant de disparaître.

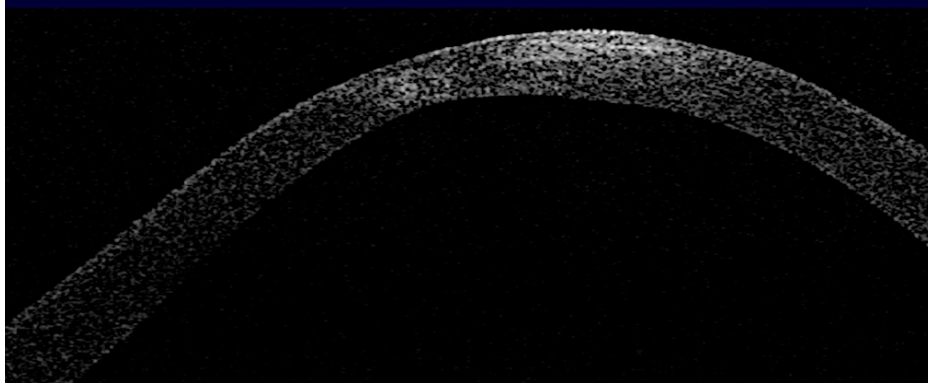


Figure 16: OCT visante cornéenne d'un hydrops en cours de cicatrisation : épaississement au sommet jouxtant une zone amincie correspondant au sommet du kératocône (CHRU Lille)

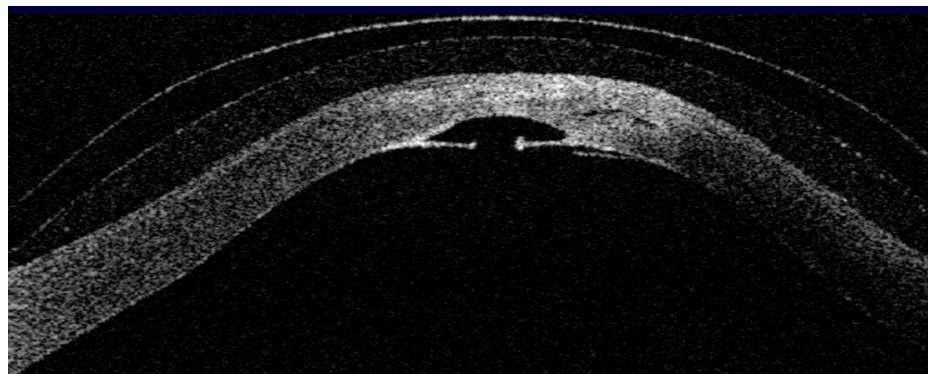


Figure 17: OCT visante cornéenne d'un hydrops. De haut en bas: lentille rigide, ménisque de larme, épithélium, stroma aminci avec petite bulle d'œdème à droite et rupture de la Descemet en inférieur (CHRU Lille)

IV. Traitements du kératocône

A. La correction optique

Chez les patients atteints de kératocône l'apparition d'un astigmatisme myopique entraîne la nécessité d'une correction optique, en premier lieu par lunettes. Cependant les aberrations sphériques et l'anisométrie rendent les lunettes souvent inconfortables et les patients sont le plus souvent orientés en contactologie. De nouvelles lentilles, souples ou le plus souvent rigides, à géométrie spécifique du kératocône, sont conçues tous les jours afin d'adapter au mieux les patients.

B. Le cross linking

1. Principes

Le cross linking du collagène cornéen (CXL) a pour objectif de stabiliser le kératocône et ainsi de permettre au patient de garder une transparence cornéenne avec la meilleure acuité visuelle possible. Ce traitement n'est pas curatif et n'a pas pour but de rétablir une physiologie cornéenne normale ou d'augmenter l'acuité visuelle.

Le phénomène du cross linking du collagène existe de façon naturelle dans la cornée sous forme de glycation (réaction de Maillard) induisant un vieillissement accéléré avec rigidification progressive de la cornée (33).

La réaction chimique correspond à une réaction de désamination oxydative libérant des radicaux oxygénés entraînant la formation de liaisons covalentes solides entre les fibres de collagène.

Ce phénomène est accéléré chez les diabétiques à cause de l'hyperglycémie. L'objectif est ici d'accélérer encore plus ce phénomène naturel afin de rigidifier la cornée et de limiter l'ectasie cornéenne.

Le principe consiste à imprégner le stroma cornéen de Riboflavine (vitamine B2) photosensible, puis à l'irradier d'une quantité précise de rayons ultraviolets servant de catalyseur.

Le rôle de la riboflavine est multiple :

- elle potentialise les effets des rayons UV dans le stroma cornéen
- elle imprègne la chambre antérieure et absorbe les UV, protégeant ainsi le reste du globe oculaire

Les principes biochimiques et la technique du cross-linking ont longuement été expliqués dans la thèse du docteur Costa-Burquette publiée en 2011 (29).

2. Indications

Le CXL est indiqué en cas d'évolutivité du kératocône sur deux examens successifs, dont les critères varient selon les études (34) (35) (36) :

- augmentation de la kératométrie maximale > 1D en 6 mois ou > 2 D en 1 an
- nécessité du changement de la lentille de contact < 2 ans
- baisse d'acuité visuelle
- diminution de la sphère > 0,5 D en 1 an
- diminution du cylindre > 1D en 1 à 2 ans

Cependant le traitement est indiqué d'emblée en cas de découverte d'un kératocône chez l'enfant ou en cas d'ectasie post LASIK.

Les contres indications du protocole standard sont représentées par :

- pachymétrie < 400 μm (un protocole trans-épithélial peut être réalisé)
- opacité cornéenne
- infection cornéenne active
- antécédent de kératite herpétique : risque de réactivation virale
- sècheresse oculaire sévère ou pathologie sévère de surface, trouble de la cicatrisation épithéliale
- maladies auto-immunes (relatif)

3. Complications

a) Infection post opératoire

Comme toute intervention chirurgicale il existe un risque infectieux, dominé ici par le risque d'abcès cornéen suite à la désépithélialisation. Il est prévenu par les mesures d'antisepsie peropératoire, et par traitement antibiotique local per et post-opératoire (au CHRU de Lille : Ciprofloxacine 4 fois par jour pendant 1 semaine).

b) Haze

Il s'agit d'une cicatrisation excessive par infiltrat cornéen inflammatoire puis fibreux cicatriciel. En lampe à fente, on observe des opacités blanchâtres inhomogènes, à bords nets, ne prenant pas la fluorescéine, situées dans le stroma antérieur sous épithélial central. Si il est trop important, il peut entrainer une baisse de vue par opacification cornéenne. On peut alors prolonger le traitement post-opératoire par corticoïdes topiques afin d'améliorer le pronostic visuel.

c) Retard de cicatrisation et opacité cornéenne

La cicatrisation épithéliale doit être quasiment complète au retrait de la lentille pansement au 3eme jour post-opératoire. Un retard de cicatrisation trop important entraine un risque d'infection, ainsi que de réaction inflammatoire locale plus importante (augmentation du haze). Il existe à terme un risque d'opacité cornéenne fixée avec baisse d'acuité visuelle.

4. Protocole opératoire

Les protocoles opératoires réalisés au CHRU de Lille sont résumés dans le tableau suivant. Il existe 3 procédures.

La procédure standard était la première réalisée dans les débuts du cross-linking et concerne la plupart des patients de notre étude.

Le protocole transépithélial est réservé aux cornées fines dont la pachymétrie est inférieure à 400 μm en préopératoire : l'irradiation se fait sans désépithélialisation préalable.

Depuis 2013 le protocole standard a été remplacé par le protocole accéléré, dont l'efficacité a été démontrée comme supérieure ou égale, mais avec un temps d'intervention plus court et un meilleur confort pour les patients (37). Il ne concerne aucun de nos patients.

Des mesures de précaution sont à connaître :

- Protéger l'ampoule de RICROLIN® de la lumière car le produit se dégrade au contact des UV
- Vérifier le centrage de l'irradiation car les UVA sont potentiellement cancérigènes pour les cellules souches limbiques.

	standard	accélééré	Transépithélial
Préparation préopératoire du patient	Pilocarpine 2% instillée 60 minutes et 30 minutes avant (en chambre), pour obtenir un myosis thérapeutique (diminue la pénétration des UVA en chambre postérieure)		
Paramétrage de la lampe VEGA à UV	3 mW / cm ²	10 mW / cm ²	3 mW / cm ²
Installation du patient	Patient en décubitus dorsal, anesthésie locale par de la tétracaine, badigeonnage à la Bétadine, champ stérile, blépharostat		
Imprégnation par la Riboflavine (RICROLIN®)	Imprégnation de la cornée par une solution à la cocaïne pour faciliter la désépithélialisation au scarificateur sur les 8 mm centraux Imbibition de la cornée par le RICROLIN®, 1 goutte / minute pendant 24 minutes		Mise en place d'un anneau autour de la cornée. Remplissage de l'anneau par du RICROLIN® TE 1 goutte / minute pendant 30 minutes
irradiation par la lampe VEGA	6 phases de 5mn	9mn sans pause	6 phases de 5mn
Fin du protocole	Rinçage soigneux au BSS Mise en place d'une lentille thérapeutique pour 3 jours Rondelle oculaire		Rinçage soigneux au BSS
Traitement post opératoire	Antibiotique : Ciprofloxacine (Quinolone) 4 fois par jour pendant 7 jours Dexaméthasone 2 fois par jour pendant 10 jours Contrôle post opératoire à J3 : ablation de la lentille pansement et début de l'installation du Gel larme® trois fois par jour pendant 7 jours. Contrôles suivants: J7, M1, M3, M6		Antibiotique : Rifamycine 4 fois par jour pendant 3 jours Dexaméthasone 2 fois par jour pendant 10 jours Contrôles: J7, M1, M3, M6

Tableau 2: protocoles opératoire des trois procédures de cross-linking réalisées au CHRU de Lille

C. Anneaux intra-cornéens

La pose chirurgicale d'anneaux intra-cornéens est un traitement symptomatique et non curatif, à visée réfractive. Elle est réalisée chez des patients dont l'acuité visuelle est insuffisante malgré une correction optimale en lentilles.

Ils ont pour objectif de diminuer l'astigmatisme en régularisant la surface cornéenne, permettant également par ce biais d'améliorer la tolérance aux lentilles rigides ou de différer une greffe de cornée.

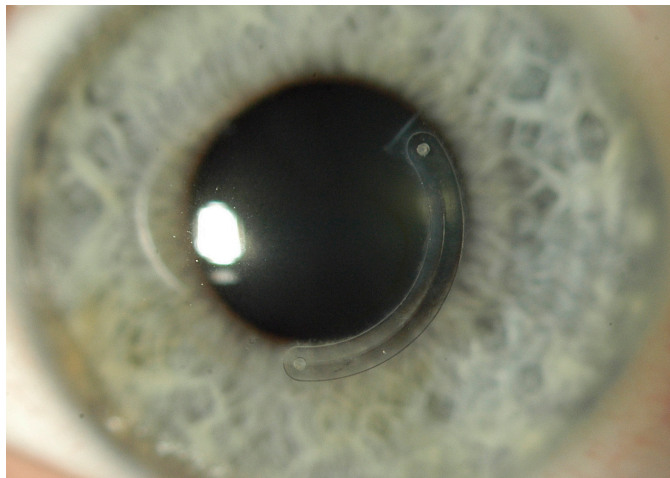


Figure 18: photo lampe à fente d'un anneau intra-cornéen (CHRU Lille)

Ils sont placés sur le méridien le plus plat afin d'aplatir le méridien le plus cambré. Ils peuvent être retirés si nécessaire.

La technique n'est pas dénuée de complications :

- extrusion spontanée, perforation cornéenne
- kératite infectieuse, infiltrats, néovascularisation
- sensation de corps étranger, halos, diplopie

D. Greffe de cornée (lamellaire antérieure profonde ou transfixiante)

La greffe de cornée reste actuellement le seul recours lorsqu'il existe une opacité cornéenne centrale faisant baisser l'acuité visuelle, ne permettant pas une correction par lentille et contre-indiquant le cross-linking.

Les patients dont l'acuité visuelle ne dépasse pas 5/10^e sous lentilles même sans opacité peuvent également être candidats à la greffe. Le traitement est définitif, la maladie ne récidivant pas sur le greffon, mais nécessite un suivi lourd et une bonne observance thérapeutique aux traitements post-opératoires.

MATERIELS ET METHODES

I. Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, mono-centrique, réalisée entre Décembre 2016 et Mars 2017 dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Lille.

L'objectif de l'étude est d'analyser les résultats fonctionnels, cliniques et paracliniques du cross-linking du collagène cornéen dans le cadre du kératocône évolutif, après un suivi minimal de 5 ans.

L'objectif principal est d'évaluer si il existe à cinq ans une évolutivité du kératocône malgré le traitement.

Les objectifs secondaires sont d'analyser l'évolutivité des paramètres cliniques de la population, de rechercher les paramètres associés à une évolution favorable, stable ou défavorable, et enfin d'étudier la reproductibilité des trois techniques de mesure de la pachymétrie utilisées dans le service du CHRU de Lille.

II. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Nous avons inclus de façon exhaustive lors de notre étude tous les patients majeurs ayant bénéficié d'un cross-linking cornéen pour un kératocône, quel qu'en soit le protocole, de 2008 à Février 2012, afin d'obtenir un suivi minimal de cinq ans.

Pour les patients inclus dans notre étude, l'indication de cross-linking était posée en cas de kératocône évolutif sans opacité cornéenne, parfois en association

avec des anneaux cornéens. Nous n'avons pas opéré d'ectasie cornéenne post-Lasik.

Nous avons étudié statistiquement les caractéristiques cliniques préopératoires de tous les patients inclus.

B. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion pour l'analyse statistique des résultats à cinq ans étaient :

- une greffe de cornée réalisée à distance du geste
- une pose d'anneaux cornéens empêchant l'interprétation topographique

III. Protocole d'examen pré et post-opératoire

A. Examen préopératoire

Les patients avaient tous bénéficié en préopératoire d'un examen clinique et paraclinique standardisé :

- acuité visuelle maximale corrigée en lunettes
- acuité visuelle maximale possible : lunettes, lentilles souples ou lentilles rigides
- kératométrie par l'autokératoréfractomètre avec mesures de la kératométrie moyenne, kératométrie maximale, et cylindre
- examen en lampe à fente
- pachymétrie ultrasonique
- topographie par l'Orbscan II
- microscopie confocale
- comptage endothélial : comptage manuel des cellules sous microscopie spéculaire

L'autre œil avait également été analysé afin de dépister un kératocône controlatéral.

B. Consultation à cinq ans de suivi

L'objectif était de revoir en consultation tous les patients, entre Décembre et Mars 2017, afin de réaliser ce même bilan, ainsi qu'une tomographie par cohérence optique de type Visante afin d'établir la profondeur des altération de cas de lésion et d'obtenir une pachymétrie plus précise.

Le comptage endothélial est maintenant réalisé de façon automatique par le microscope spéculaire CellCheck csp-580.

La microscopie confocale n'a pas été réalisée de façon systématique, car elle nécessite un contact cornéen prolongé. Nous avons informé et demandé l'accord des patients en leur expliquant l'intérêt scientifique, et ne l'avons pas réalisé chez les patients réticents. Nous avons relevé uniquement des images du stroma, à une épaisseur de 100 et 300 μ m, et les avons comparées aux images de même profondeur, observées en préopératoire et à un mois post-opératoire. L'objectif est de vérifier si au bout de 5 ans la population de kératocytes, ainsi que l'aspect du stroma, sont redevenus normaux.

Chez les patients n'habitant plus la région et ne pouvant être revus dans le service, nous avons contacté leur ophtalmologue traitant afin de récupérer les données cliniques disponibles de leur dernière consultation.

Les kératocônes ont également été classés en quatre stades en pré et post-opératoires, selon la classification de Krumeich.

Par ailleurs, la topographie Orbscan n'était pas réalisable ou interprétable chez certains patients présentant des opacités cornéennes lors de la consultation à 5 ans. Pour pouvoir les intégrer dans les statistiques, nous avons classé tous les patients

en trois groupes : évolution défavorable (complication post-opératoire ou évolutivité du kératocône), stabilité clinique, ou amélioration clinique. Les critères utilisés sont ceux utilisés pour poser l'indication chirurgicale. Ils sont reportés dans le tableau ci dessous.

Évolution défavorable (complication post-opératoire ou évolutivité du kératocône)	Stabilité	Amélioration clinique
Apparition d'une opacité OU Augmentation du score de Krumeich OU 3 critères sur 4 parmi - augmentation du Kmax de la topographie > 2D - augmentation du Kmax de l'autokératoréfractomètre > 1D - diminution de la kératométrie moyenne de l'autokératoréfractomètre >0,1mm - Diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée en lunettes de plus d'une ligne	Critères insuffisants pour définir une évolution défavorable ou une amélioration	Diminution du score de Krumeich OU 2 critères sur 4 parmi: - Diminution du Kmax de la topographie > 2D - Diminution du Kmax de l'autokératoréfractomètre > 1D - Augmentation de la kératométrie moyenne de l'autokératoréfractomètre > 0,1mm - Augmentation de la meilleure acuité visuelle corrigée en lunettes de plus d'une ligne

Tableau 3: critères d'évolutivité utilisés pour l'analyse statistique

IV. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les valeurs des paramètres cliniques ont été comparées à 5 ans par rapport à celles mesurées en préopératoire grâce à un test des rangs signés de Wilcoxon pour les paramètres numériques non gaussiens, grâce à un test de Student apparié pour les paramètres numériques gaussiens, et grâce à un test de Bhapkar pour les paramètres qualitatifs.

Les taux de patients avec une évolution défavorable, favorable et stable entre la consultation préopératoire et la consultation de recueil ont été calculés avec leurs intervalles de confiance.

La recherche de facteurs préopératoires associés à une évolution défavorable, stable ou une amélioration clinique a été réalisée grâce à des comparaisons de groupes. Ces comparaisons de groupes ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Enfin, la reproductibilité des mesures de la pachymétrie selon les trois méthodes d'évaluation utilisées actuellement dans le service (pachymétrie ultrasonique, visante et centrale de la topographie Orbscan) a été étudiée grâce aux coefficients de corrélation intra classe.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

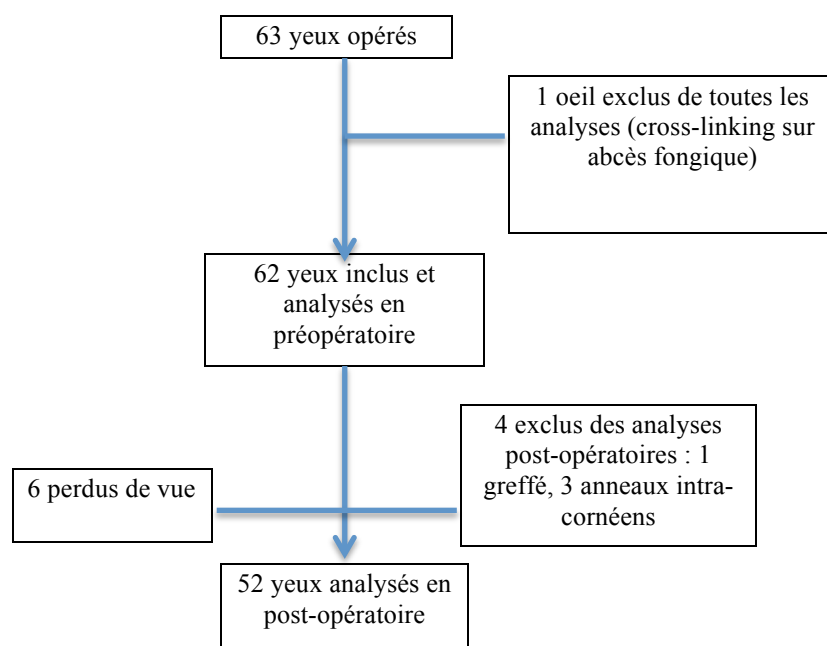
I. Patients étudiés

Entre 2008 et Février 2012, 63 yeux ont bénéficié d'un cross linking au CHRU de Lille dont 62 pour un kératocône évolutif. Un oeil a été traité pour une autre indication, à savoir un abcès fongique, et a été exclu d'emblée de toutes les analyses.

Sur les 62 yeux, nous n'avons pas pu établir de données post opératoires pour 6 d'entre eux, perdus de vue. Trois patients ont bénéficié de la pose d'anneaux intra-cornéens après le cross-linking, dont un chez qui les anneaux ont du être retirés huit mois plus tard pour exposition cornéenne. Un patient a été greffé pour acuité visuelle insuffisante. Ces quatre patients ont été inclus dans l'analyse préopératoire, mais exclus du suivi à long terme.

La moyenne de suivi est de 67 mois, soit 5,6 ans.

Figure 19 : Flow-chart



II. Epidémiologie

La population d'œil étudiée est majoritairement masculine, avec 72,58 % d'hommes. Dans 61,3% des cas il s'agit d'yeux gauches.

La moyenne d'âge des patients le jour de l'intervention était de 23,81 ans +/- 3,7 avec une répartition allant de 18 à 33 ans.

Les 62 yeux inclus concernent 61 patients, une seule patiente ayant été opérée des deux yeux dans le délai d'inclusion de l'étude.

Un protocole standard a été appliqué sur 85,48% des yeux et un transépithélial sur 14,52% soit 9 patients.

III. Œil adelphe

Nous avons recueilli lors de la consultation à cinq ans les antécédents de l'œil adelphe, à visée épidémiologique.

58 % présentent un kératocône stable non opéré.

42 % présentent un kératocône évolutif, traité ou non.

17,5% ont bénéficié d'un cross-linking.

14 % ont bénéficié d'une greffe pour kératocône.

3,5 % ont présenté un hydrops.

7% présentent un kératocône évolutif mais des contre-indications au cross-linking.

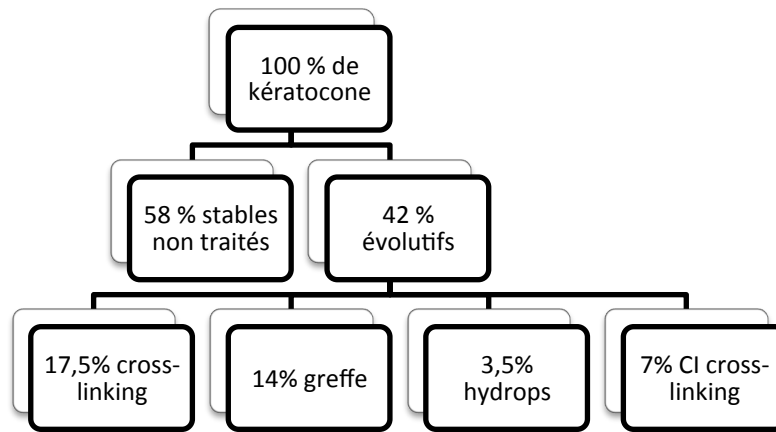


Figure 20: schéma récapitulatif des antécédents des yeux adelphe

IV. Tableau récapitulatif des résultats

variable	Moyenne pré-op +/- DS	Moyenne à 5 ans +/- DS	variation	p
MAVC Lunettes	0,52 +/- 0,23	0,5 +/- 0,3	0 [-0,2 to 0,15]	0,6485
MAVC	0,77 +/- 0,23	0,68 +/- 0,29	0 [-0,4 to +0,1]	0,0110
Cylindre	4,80 +/- 2,52	4,70 +/- 2,57	-0,25 [-1 to +1,2]	0,9343
Km autoref	6,85 +/- 0,64	6,80 +/- 0,76	-0,02 (DS 0,43)	0,7303
Kmax autoref	52,28 +/- 4,7	52,8 +/- 6,5	-0,3 [-2 to +1,5]	0,9621
Pachy US	461 +/- 44,8	426 +/-48	-25 [-54 to -8]	<0,0001
Pachy Orb	433 +/- 57	458 +/- 69	+23 [-2,5 to +53,5]	0,0008
Thinnest Orb	405 +/- 64	419 +/- 73	+12 [-18 to +36,5]	0,1916
Kmax Orb	52,6 +/- 5	50,2 +/- 4,9	-1,78 (DS 2,2)	<0,0001
Sim K Orb	5,75 +/- 2,8	4,75 +/- 2,3	-1 [-2 to +0,05]	0,0006
CE	2636 +/- 310	2392 +/- 383	-163 [-384 to 33,5]	0,0065

Tableau 4: tableau récapitulatif des résultats. Pour chaque mesure clinique: moyennes et déviations standards préopératoires et à 5 ans, variation observée entre les deux mesures et indice de significativité (p)

Légende du tableau :

- MAVC Lunettes : meilleure acuité visuelle corrigée avec des lunettes
- MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée avec le meilleur moyen de correction optique utilisé par le patient (acuité fonctionnelle)
- Cylindre : cylindre en Dioptries de l'autokéroréfractomètre
- Km autoref : kératométrie moyenne en millimètre de l'autokéroréfractomètre

- Kmax autoréf : Kératométrie maximale en Dioptries de l'autokéroréfractomètre
- Pachy US : pachymétrie ultrasonique en micromètres
- Pachy Orb : Pachymétrie centrale mesurée par le topographe Orbscan en micromètres
- Thinnest Orb : Pachymétrie au point le plus fin mesurée par le topographe Orbscan en micromètres
- Kmax Orb : Kératométrie maximale mesurée par le topographe Orbscan en Dioptries
- SimK Orb : Kératométrie simulée mesurée par le topographe Orbscan en Dioptries
- CE : comptage endothélial en nombre de cellules par millimètres carrés

V. Résultats fonctionnels

A. Evolution du stade de Krumeich

La répartition des patients préopératoire et à cinq ans selon le stade de Krumeich est décrite dans le tableau suivant.

Stade	Répartition préopératoire	Répartition à 5 ans
1	1,64 %	9,8 %
2	40,98 %	47,06 %
3	26,23 %	16,61 %
4	31,15 %	23,53 %

Tableau 5: répartition préopératoire et à 5 ans des patients selon le stade de krumeich, en pourcentage

Il existe une variation significative ($p=0,0048$) des stades entre la population initiale et la population à cinq ans.

Tous les patients en stade 1 au départ sont restés en stade 1.

Parmi les patients en stade 2 au départ, 81,8% sont restés en stade 2, et 18,2% sont repassés en stade 1. Il existe donc une stabilité ou une amélioration des patients opérés en stade 2.

Parmi les patients en stade 3 au départ, 25% sont restés en stade 3, 33,3% sont passés en stade 2, donc 58,3% présentent une amélioration ou une stabilité. Par contre, 41,7% ont évolué en stade 4, par complication du cross linking (opacité) ou évolution du kératocône.

Parmi les patients en stade 4 au départ (sans opacité), 43,75% sont restés en stade 4, 43,75% sont passés en stade 3, et 12,5% sont passés en stade 2. Il existe dans ce cas une amélioration du stade dans 56,25 % des cas.

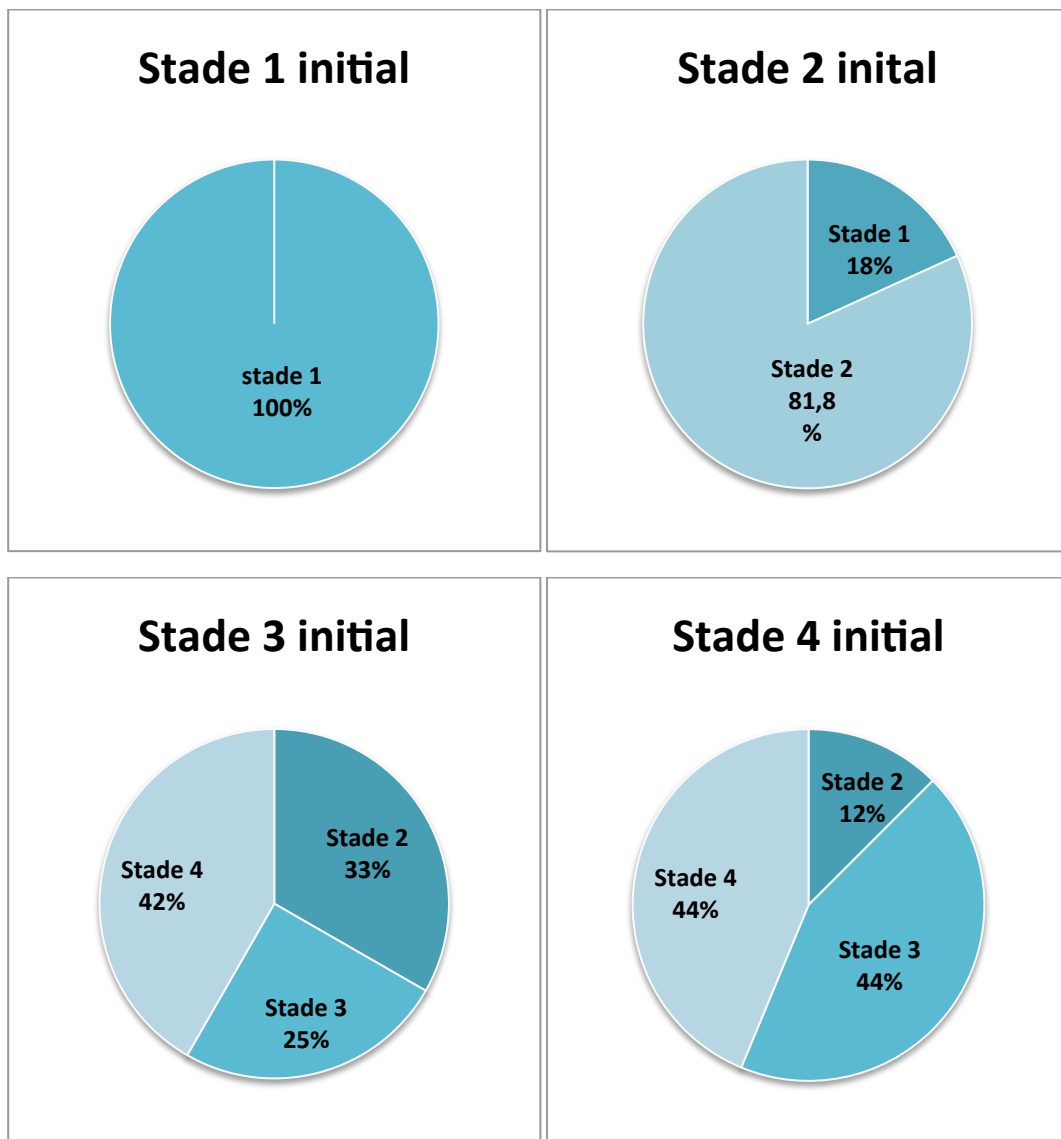


Figure 21 : Répartition finale des stades selon le stade initial

B. Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)

La médiane de la MAVC en lunettes était de 0,5 [0,4 to 0,7] en préopératoire, et 0,5 [0,2 to 0,7] à cinq ans. Nous n'avons pas retrouvé de variation significative de la MAVC lunettes ($p=0,6485$).

La médiane de la MAVC par tout moyen de correction optique, c'est à dire l'acuité visuelle fonctionnelle du patient dans sa vie quotidienne, était de 0,8 [0,6 to 1] en préopératoire et 0,7 [0,5 to 0,9] en post-opératoire. Il existe une diminution significativ

e ($p=0,0110$) de l'acuité visuelle fonctionnelle mesurée à 0 [-0,4 to +0,1].

C. Méthodes de correction optique utilisées

La correction optique utilisée au départ puis à cinq ans est décrite dans le tableau suivant.

Equipement	Préopératoire	A 5 ans
Pas d'équipement	1,61 %	0 %
Lentilles souples	3,23 %	3,85 %
Lentilles Rigides	51,61 %	46,15 %
Lunettes	43,55 %	50 %

Tableau 6: Répartition en pourcentage des corrections optiques utilisées en préopératoires et à 5 ans

Il existe une différence significative ($p<0,0001$) entre les équipement utilisés à cinq ans par rapport à en préopératoire.

Parmi les patients ne portant pas de correction en préopératoire, 100 % sont maintenant corrigés en lunettes.

Parmi les patients portant des lentilles souples au départ, 50% sont restés en lentilles souples, 50 % sont passés en lentilles rigides.

Parmi les patients portant des lentilles rigides au départ, 66,7% sont restés en lentilles rigides, 3,7% sont repassés en lentilles souples, et 29,6 % ont abandonné les lentilles pour passer aux lunettes, le plus souvent à cause d'une intolérance.

Parmi les patients porteurs de lunettes au départ, 81% sont restés en lunettes et 19% sont passés aux lentilles rigides.

Il existe au total une diminution du port de lentilles rigides. Les deux causes retrouvées à l'interrogatoire sont l'intolérance fonctionnelle, et le coût matériel.

VI. Résultats sur la kératométrie de l'autokératoréfractomètre automatique

La moyenne du cylindre mesuré en Dioptries par l'autokératoréfractomètre était de 4,8 +/- 2,5 en préopératoire, et de 4,7 +/- 2,6 à 5 ans. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative du cylindre, mesurée à -0,03 (DS 2,3) $p=0,9343$.

La moyenne de la kératométrie moyenne mesurée en millimètres par l'autokératoréfractomètre était de 6,85 +/- 0,64 en préopératoire, et de 6,80 +/- 0,8 à cinq ans. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie moyenne, mesurée à -0,02 (DS 0,43) $p=0,7303$.

La médiane de la kératométrie maximale mesurée en dioptries par l'autokératoréfractomètre était de 52,25 [49,4 to 54,9] en préopératoire, et de 53,13 [48,7 to 55,2] à 5 ans. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie maximale, mesurée à -0,13 [-2 to +1,5] $p=0,9621$.

Au total, il n'existe pas de variation significative du ticket de kératométrie, que cela soit en faveur d'une amélioration ou d'une aggravation.

VII. Résultats sur kératométrie de la topographie Orbscan II

La moyenne de la Kératométrie Maximale (Kmax), mesurée en en Dioptries par le topographie Orbscan II, était à 52,6 +/- 5 en préopératoire, et 50,2 +/- 4,9 à 5 ans. Nous avons mis en évidence une diminution significative du Kmax, mesurée à -1,8 (DS 2,2) $p < 0,0001$.

La médiane de la Kératométrie Simulée (SimK), mesurée en en Dioptries par le topographie Orbscan II, était à 5,5 [3,5 to 8,2] en préopératoire, et 4,85 [3 to 6,3] à 5 ans. Nous avons mis en évidence une diminution significative du SimK, mesurée à -1 [-2 to -0,05] $p = 0,0006$.

Au total, nous avons mis en évidence une diminution significative du Kmax et du SimK mesurés par l'Orbscan II, en faveur d'un aplatissement du cône à 5 ans post-opératoires.

VIII. Résultats sur la pachymétrie

La médiane de la pachymétrie centrale ultrasonique, mesurée en micromètres, était à 460 [439 to 480] en préopératoire, et à 426 [400 to 458] à cinq ans. Nous avons mis en évidence une diminution significative de la pachymétrie ultrasonique mesurée à -25 [-54 to -8] $p < 0,0001$.

La médiane de la pachymétrie centrale mesurée par le topographe Orbscan, en micromètres, était à 441 [387 to 473] en préopératoire, et à 458 [409 to 512] à cinq ans. Nous avons mis en évidence une augmentation significative de la pachymétrie centrale de l'Orbscan mesurée à +23 [-2,5 to +53] $p = 0,0008$.

La médiane de la pachymétrie au point le plus fin, mesurée par le topographe Orbscan en micromètres, était mesurée à 415 [361 to 456] en préopératoire, et à 421

[354 to 477] à cinq ans. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la pachymétrie fine, mesurée à +12 [-18 to 36] $p=0,1916$.

Nous avons retrouvé une différence significative ($p=0,003$) entre les trois types de mesure de pachymétrie, avec un taux de concordance mesuré à 0,6542 soit « moyen-bien » selon les normes statistiques.

En Moyenne, il faut ajouter 36 μm à la pachymétrie ultrasonique, ou 22 μm à la pachymétrie centrale de l'Orbiscan pour obtenir la pachymétrie visante.

IX. Analyse de l'évolutivité

A. Répartition des yeux selon l'évolution clinique

Une majorité des yeux (53,8%) a présenté une amélioration clinique selon les critères établis dans la partie matériel et méthode. 23,1 % sont restés stables, et 23,1% ont présenté une évolution défavorable, soit par complication chirurgicale soit par évolution du kératocône malgré le cross linking.

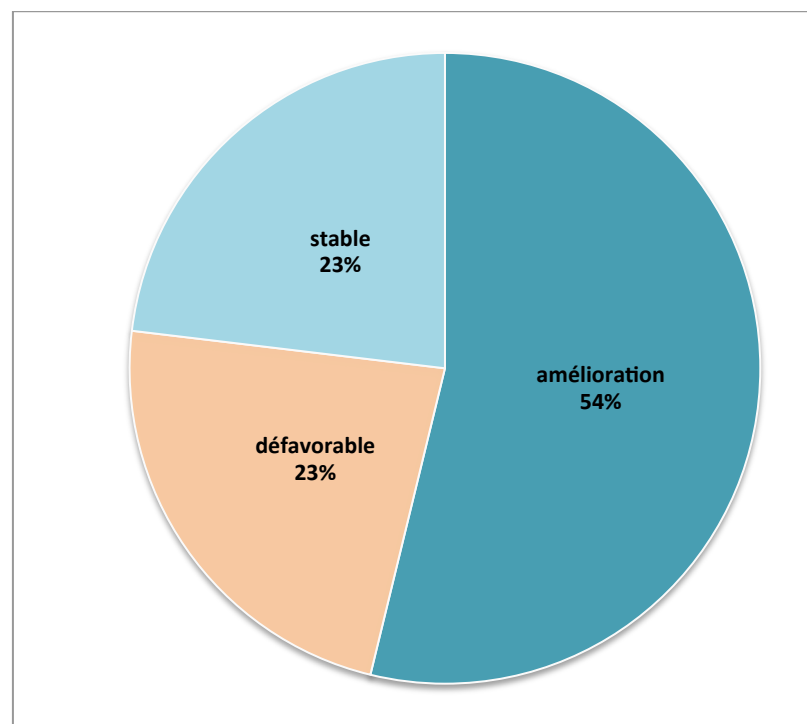


Figure 22: Répartition en pourcentage du nombre d'yeux selon l'évolution clinique

Evolution	intervalle de confiance IC95% du pourcentage d'yeux
défavorable	23,1 [12,5 to 36,8]
amélioration	53,8 [40 to 67,4]
stable	23,1 [12,5 to 36,8]

Tableau 7: Répartition en pourcentage du nombre d'yeux selon l'évolution clinique

B. Etude des facteurs associés à l'évolution clinique

Mesures préopératoires	Évolution défavorable	Amélioration clinique	Évolution stable
sexe	p=1,0000	p=0,7107	p=1,000
Coté (p=0,9591	p=0,6338	p=0,5386
stade	p=0,0089	p=0,4908	p=0,1270
âge	p=0,8701	p=0,6650	p=0,7354
MAVC lunettes	p=0,0223	p=0,1969	p=0,4551
MAVC	p=0,3240	p=0,5827	p=0,7451
Cylindre Autoref	p=0,8467	p=0,2749	p=0,2703
Km Autoref	p=0,0106	p=0,5045	p=0,0790
Kmax Autoref	p=0,0150	p=0,3084	p=0,1399
Pachy US	p=0,0635	p=0,1623	p=0,8415
Pachy centrale Orbscan	p=0,0260	p=0,2628	p=0,3732
Thinnest Orb	p=0,0232	p=0,1654	p=0,6021
Kmax Orb	p=0,0164	p=0,4204	p=0,1079
SimK Orb	p=0,1888	p=0,8905	p=0,1367
Comptage Endothélial	p=0,3841	p=0,2917	p=0,7137

Tableau 8: significativité (p) des résultats de l'étude statistique à la recherche d'association entre les mesures cliniques préopératoires et l'évolution clinique à 5 ans.

Nous avons recherché une association entre les mesures cliniques préopératoires et chaque possibilité d'évolution clinique à 5 ans. Les résultats sont présentés selon leur significativité dans le tableau ci dessus (significatif si $p < 0,05$).

Nous n'avons retrouvé d'association significative entre aucun critère et l' « évolution stable » ou l' « amélioration clinique ».

Par contre nous avons retrouvé une association significative entre une « évolution défavorable » (par aggravation ou complication) et :

- le stade initial ($p=0,0089$). Parmi les patients présentant une évolution défavorable, 50% étaient classés en stade 4 au départ (sans opacité), 41,7 % en stade 3, et 8,3% en stade 2. La répartition est significativement différente parmi les patients ne présentant pas d'évolution défavorable.

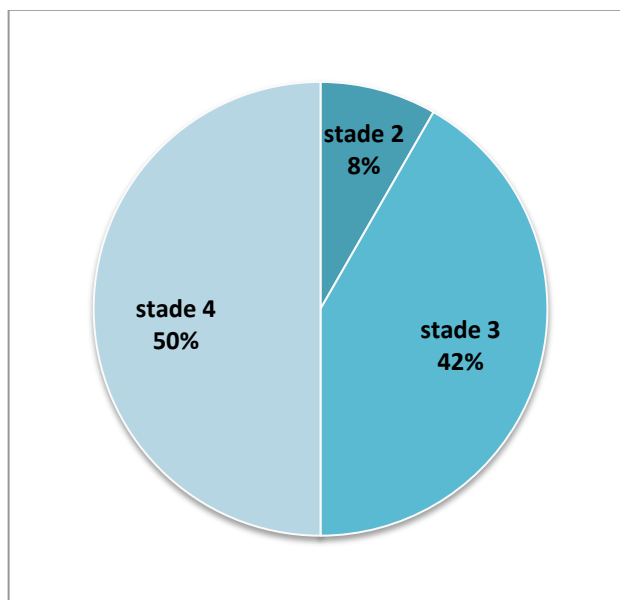


Figure 23: répartition en pourcentage des patients selon leur stade initial dans le groupe présentant une évolution défavorable.

- L'acuité visuelle corrigée en lunettes ($p=0,0223$),
- la kératométrie moyenne (Km autoref) mesurée par l'autokératoréfractomètre en millimètre ($p=0,0106$),
- la kératométrie maximale (Kmax autoref) mesurée par l'autokératoréfractomètre en dioptries ($p=0,0150$)
- la pachymétrie centrale mesurée en micromètre par le topographe Orbscan ($p=0,0260$)

- la pachymétrie au point le plus fin (Pachy fine Orb) mesurée en micromètre par le topographe Orbscan ($p=0,0232$)
- la kératométrie maximale (Kmax Orbscan) mesurée par le topographe Orbscan en Dioptries ($p=0,0164$)

Les statistiques nous ont permis de calculer les seuils des mesures quantitatives, à partir desquels il existe une association significative avec une évolution défavorable.

Mesures préopératoire	Seuil associé à une évolution défavorable
MAVC lunettes	< 0,5
Km Autoref	< 6,7 mm
Kmax Autoref	> 53,5 D
Pachy centrale Orbscan	< 405 μm
Thinnest Orbscan	< 352 μm
Kmax Orbscan	> 52,5 D

Tableau 9: Seuils de mesures préopératoires associés significativement à une évolution défavorable

X. Protocole transépithélial

Nous n'avons pas pu étudier statistiquement la relation entre le type de protocole pratiqué et le type d'évolution, en raison d'un trop petit nombre de patients ayant bénéficié d'un cross linking transépithélial.

Cependant, si on étudie au cas par cas l'évolution des neuf patients traités sans désépithélialisation, on retrouve

- 3 patients classés dans « évolution stable »
- 1 patient classé dans « amélioration clinique »

- 3 patients classés dans « évolution défavorable », tous trois par aggravation du kératocône et non par complication du cross linking. Un patient a présenté une évolution importante de la kératométrie, un autre l'apparition d'opacités au sommet du cône, et le troisième a présenté un hydrops deux ans plus tard avec baisse d'acuité visuelle.
- 2 patients exclus (un perdu de vue, un greffé pour acuité visuelle insuffisante)

Dans la population globale étudiée, 76,9% des yeux sont restés stables ou se sont améliorés. Dans la population traitée en transépithélial, on observe une évolution défavorable plus fréquente. Evidemment, cette analyse reste purement descriptive, car aucune statistique fiable ne peut être réalisée.

De plus, les patients opérés sans désépithélialisation, sont par définition opérés à des stades plus avancés (aucun patient dans la série n'ayant été opéré en transépithélial en raison d'un handicap intellectuel, ou autre raison non ophtalmologique).

Parmi les 9 patients, 1 seul était à un stade 2 mais à la limite du stade 3, 4 en stade 3, et 4 en stade 4. Il est donc difficile de dire si la poursuite de l'évolution est liée à une moindre efficacité de la procédure sans désépithélialisation, ou à une prise en charge trop tardive.

XI. Complications postopératoires

La plupart des patients présentent un haze en postopératoire immédiat, qui diminue dans les jours et semaines suivant le cross linking. Nous ne considérons pas cela comme une complication mais comme une phase de cicatrisation normale. Le haze peut persister à minima sans faire baisser la vision à long terme.

Au total à l'examen clinique à cinq ans, 23,5 % des yeux présentaient un haze persistant visible en lampe à fente, la majorité du temps sans retentissement fonctionnel.

Six yeux sur soixante-trois ont présenté des complications postopératoires, soit 9,84 %. Nous allons décrire ces complications une par une ci dessous.

A. Patient A

Il présenté, malgré une intervention transépithéliale, une plaque de haze majeure en post-opératoire immédiat, sans réaction inflammatoire au niveau du reste du globe. Une opacité minime a persisté, ne faisant pas baisser l'acuité visuelle à cinq ans.

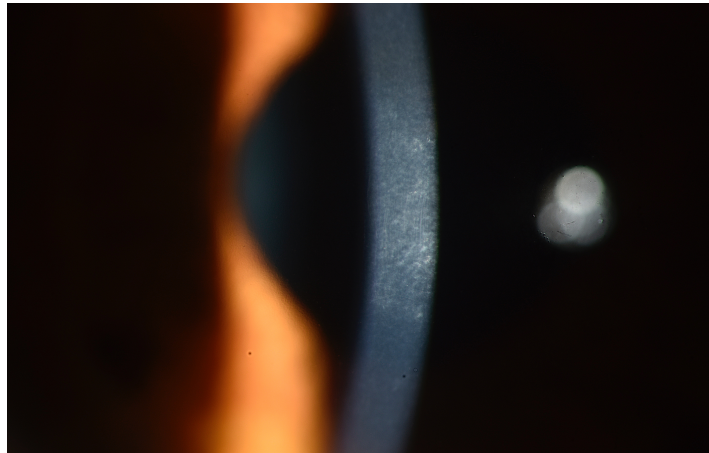


Figure 24: photo en lampe à fente à fort grossissement, patient A (2017, CHRU Lille)

B. Patient B

Il s'est présenté dès le lendemain de l'intervention en urgence pour œil rouge et douloureux. L'examen montrait un œil très inflammatoire, de multiples infiltrats cornéens prenant la fluorescéine, et une lame d'hypopion. Après un traitement prolongé par antibiotique et corticoïde, la cornée a cicatrisé laissant à terme une opacité stromale, faisant baisser l'acuité visuelle de 5/10^e à 1/10 en post-opératoire tardif.

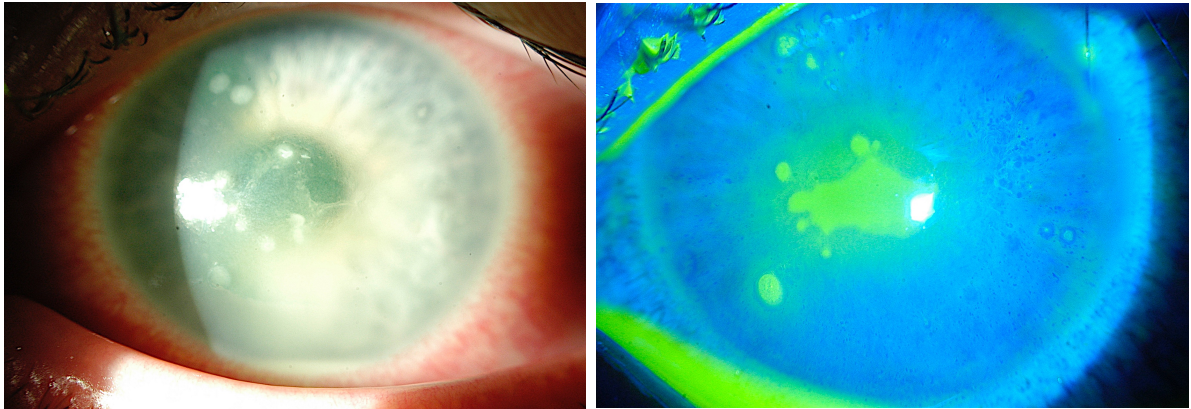


Figure 25: Photos lampe    fente du patient B    J2 avec et sans instillation de fluorescéine. Inflammation du segment antérieur avec infiltrats cornéens et hypopyon (CHRU Lille)

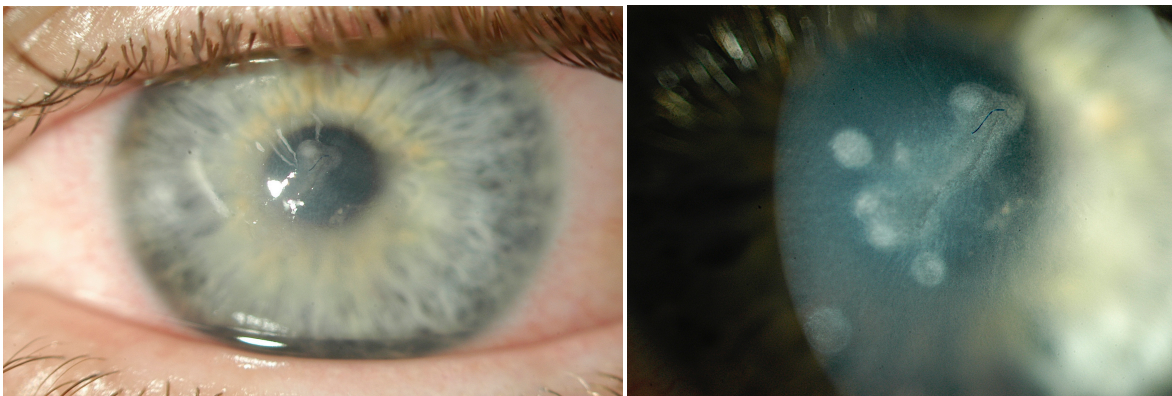


Figure 26: photo lampe    fente patient B    1 semaine    gauche, puis    10 jours    droite (CHRU Lille)

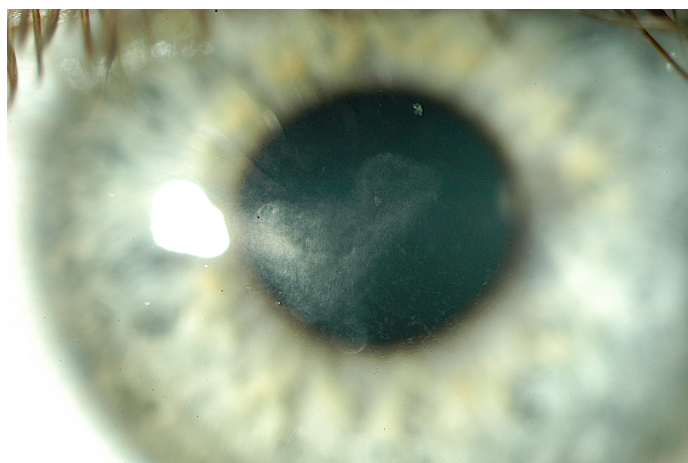


Figure 27: photo lampe    fente patient B    cinq ans, cicatrice stromale fixée (CHRU Lille)

C. Patient C

Il s'est présenté aux urgences au 3ème jour post-opératoire avec une inflammation oculaire majeure. L'examen montrait un cercle périkératique, un infiltrat cornéen de grande taille ne prenant pas la fluorescéine et un hypopion inflammatoire (Figure 30). Nous avons noté que la pachymétrie de ce patient était limite au départ : 409µm en Ultra-sonique, 355µm pour la pachymétrie centrale de l'Orbscan, 333µm pour la pachymétrie fine de l'Orbscan, et qu'il avait malgré tout bénéficié d'un protocole classique. L'infiltrat a mis plusieurs semaines à se résorber, comme nous pouvons l'observer sur les photos de lampe à fente prises au 10ème jour et au 7ème mois post-opératoires (Figure 32), et il persiste actuellement une opacité arrondie centrale finalement peu obturante. L'acuité visuelle, limitée à 3/10ème en préopératoire, n'avait pas diminué à la dernière consultation de suivi.

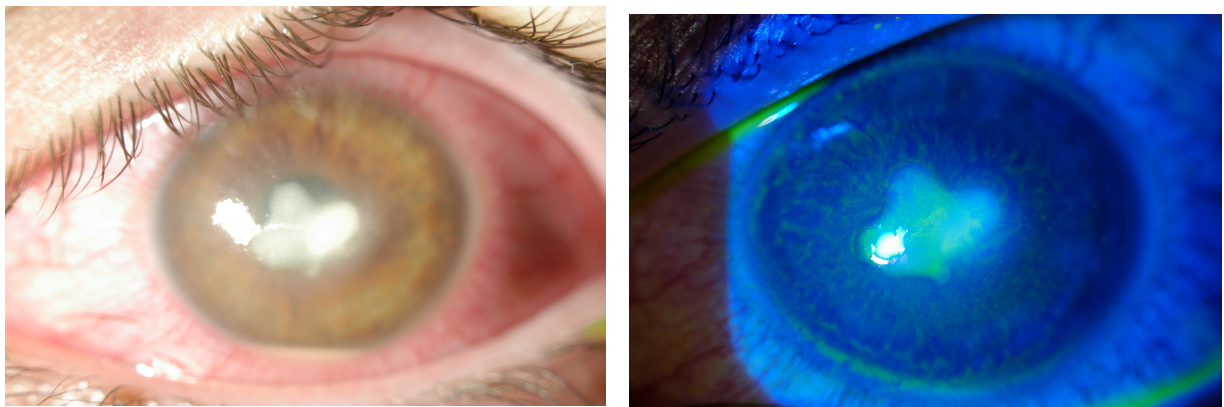


Figure 28: photos en lampe à fente du patient C à J3 sans puis avec fluorescéine (CHRU Lille)

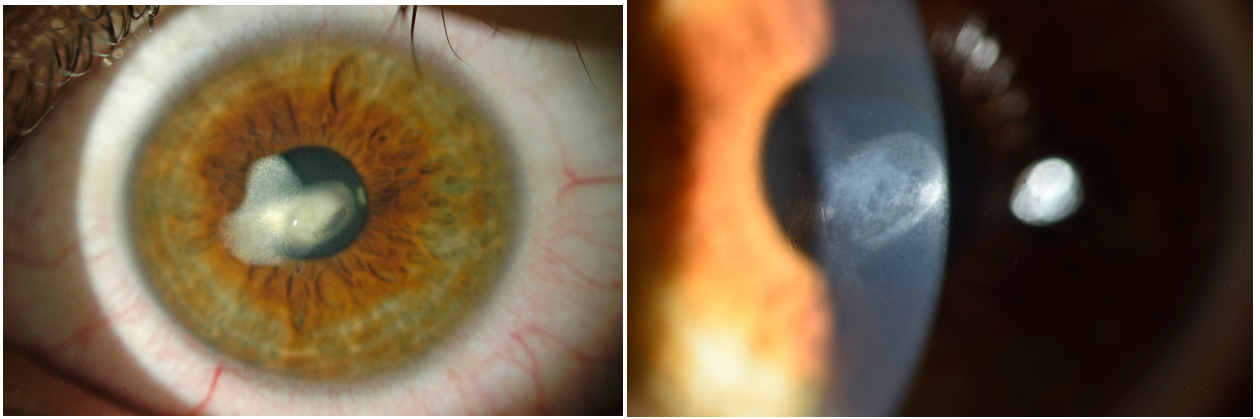


Figure 29: Photo en lampe à fente du patient C à J10 à gauche, puis à cinq ans à droite : opacité peristante (CHRU Lille)

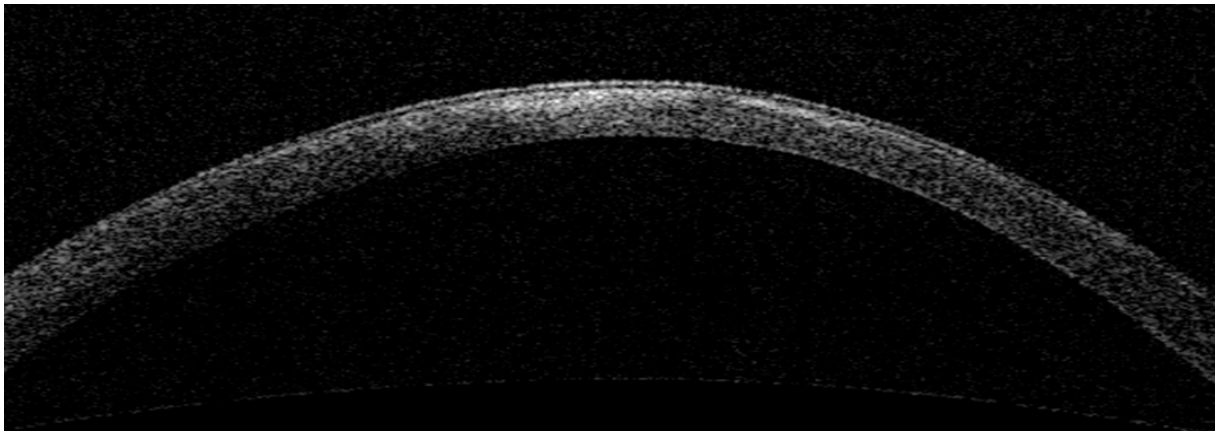


Figure 30: OCT Visante montrant l'épaisseur l'opacité cornéenne stromale du patient C (CHRU Lille, 2017)

D. Patient D

La patiente s'est présentée trois mois après l'intervention avec un œil rouge et une opacité cornéenne linéaire. Nous n'avons pas de photo à la phase initiale. A ce jour, il ne persiste qu'une fine opacité linéaire horizontale ne faisant pas baisser l'acuité visuelle. Aucun diagnostic n'est vraiment posé et la responsabilité du cross

linking n'est pas confirmée. Il est possible qu'un appui de sa lentille rigide sur le cône soit responsable.

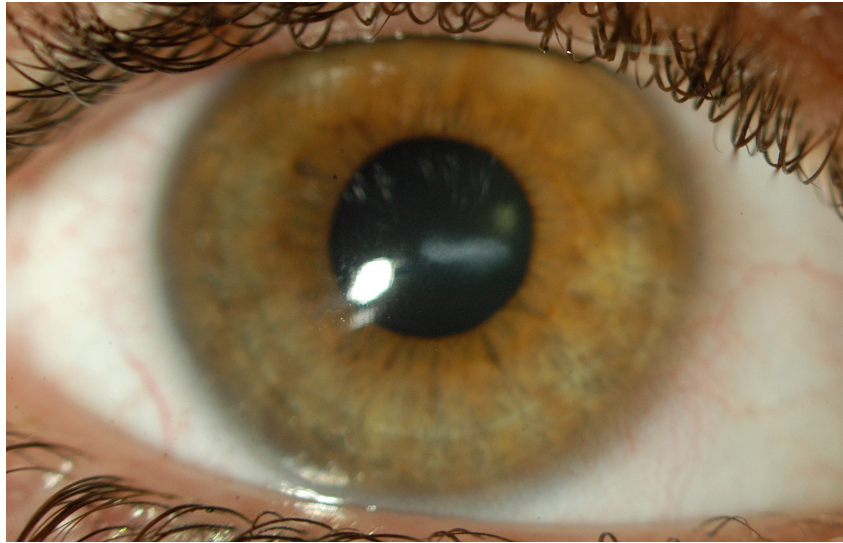


Figure 31: photo lampe à fente de la patiente D à 5 ans (CHRU Lille)



Figure 32: OCT visante (après inversion des couleurs) montrant l'amincissement cornéen et l'opacité sur toute l'épaisseur stromale de la patiente D (CHRU Lille 2017)

E. Patient E

La patiente a également présenté dans la semaine suivant l'intervention un œil rouge douloureux, avec un infiltrat cornéen central. Il est à noter que l'observance thérapeutique était limitée, et qu'elle avait notamment perdu sa lentille pansement à domicile en post-opératoire immédiat sans consulter en urgence. L'acuité visuelle

préopératoire mesurée à 5/10^e, a baissé à la consultation à cinq ans à 1,5/10, et ce à cause d'une opacité importante persistante.

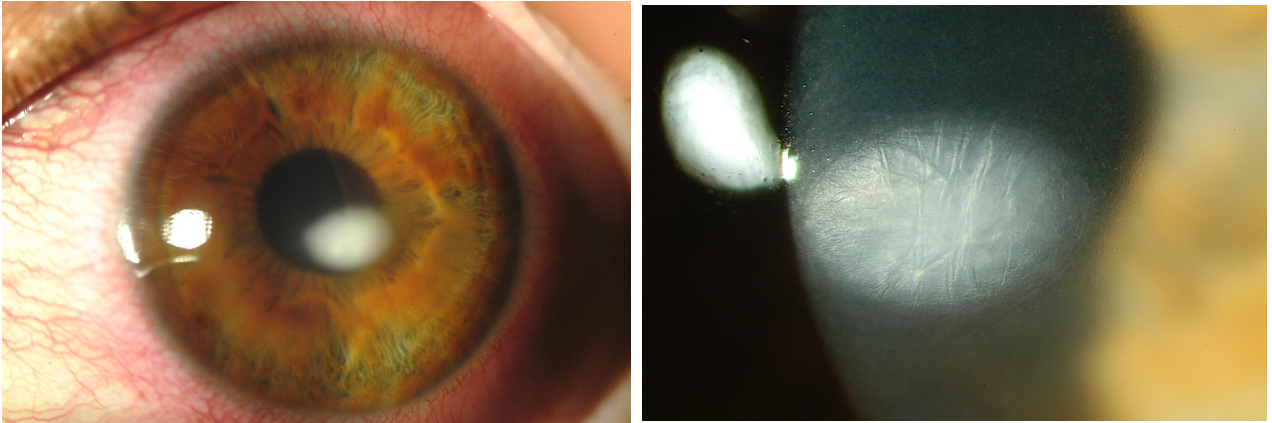


Figure 33: patiente E. à gauche : photo lampe à fente, patiente D, à J6 post-opératoire, avec cercle périkératique et infiltrat cornéen ; à droite : photo lampe à fente en fort grossissement de la lésion cornéenne à 1 mois (CHRU Lille)

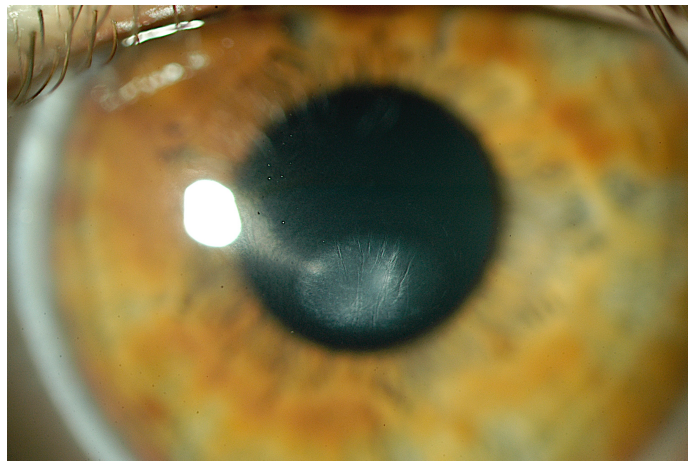


Figure 34: photo lampe à fente patiente E à M3, persistance d'une opacité stromale (CHRU Lille)

F. Patient F

Le patient a présenté un haze majeur avec persistance d'une opacité stromale faisant baisser l'acuité visuelle de 4/10^e en préopératoire à 2/10^e à cinq ans.



Figure 35: photo LAF, patient F à un mois post-opératoire (CHRU Lille)

G. Analyse descriptive des complications

Nous n'avons pas pu rechercher d'association statistique entre l'apparition de complications et les critères cliniques préopératoires, comme nous l'avons fait pour l'évolution défavorable, en raison du trop faible nombre de patients.

Cependant, pour pouvoir réaliser une analyse descriptive, nous avons repris les données cliniques préopératoires des patients correspondant aux critères que nous avons retrouvés comme associés significativement à une évolution péjorative. Ils sont décrits dans le tableau ci dessous. Les données dépassant les seuils associés à une évolution défavorable sont surlignées en orange

Patient	complication	stade	MAVC lunettes	Km	Kmax	Pachy Orb	Pachy fine Orb	Kmax Orb	BAV à 5 ans
A	Haze	2	0,7	7,14	49,25	480	462	50,6	non
B	inflammation	3	0,5	6,31	54,25	458	429	54,2	oui
C	inflammation	3	0,3	6,46	53,6	355	333	52,9	non
D	Haze	4	0,1	5,77	61,75	510	589	61,4	non
E	inflammation	4	0,5	6,46	54,75	387	352	56	oui
F	Haze	3	0,4	6,67	51,25	356	335	52,8	oui

Tableau 10: tableau récapitulatif des données cliniques préopératoires pour les patients présentant des complications. Dernière colonne : présence ou non d'une baisse d'acuité visuelle à cinq ans. Surligné en orange: critères dépassant les seuils associés à une évolution défavorable.

Nous observons que tous les patients, en dehors du patient A, présentent des mesures préopératoires au delà des seuils significativement associés à une évolution défavorable. Le patient A est celui qui a présenté la complication la moins lourde, et n'en a gardé aucune séquelle fonctionnelle. On peut également observer que tous les patients, en dehors du patient A, étaient initialement en stade 3 ou 4 selon Krumeich.

XII. Résultats sur le comptage endothélial

La médiane du comptage endothélial mesurée en nombre de cellules par millimètre carré, était à 2600 [2400 to 2800] en préopératoire, et 2419 [2200 to 2709] à 5 ans.

Nous avons mis en évidence une diminution significative du nombre de cellules endothéliales, mesurée à -163 [-384 to 33,5] $p=0,0065$.

XIII. Résultats sur la microscopie confocale

Les résultats sont visibles en annexe 1.

Les examens de microscopie confocale réalisés en préopératoire et au premier mois post-opératoire retrouvent les caractéristiques anatomiques décrites dans le travail du Dr COSTA-BURGUETTE (29).

En préopératoire, on observe une répartition homogène des kératocytes au sein des fibres de collagène du stroma, un épaissement des nerfs cornéens, et des stries de Vogt.

Au premier mois post-opératoire on observe une recolonisation du stroma par des kératocytes dits « activés », aux noyaux denses, interconnectés par des digitations cytoplasmiques, et produisant des fibres de collagènes. Ces fibres ont un aspect assez anarchique ce qui est bien visible sur certaines coupes du stroma profond (300µm). Chez la plupart de nos patients on remarque également bien les cavités intra-stromales, en maille ou « nid d'abeille », surtout présentes dans le stroma antérieur (100µm).

A cinq ans, on observe une recolonisation complète par des kératocytes d'aspect normaux. Ceux-ci sont chez la plupart des patients présents en densité normale.

Chez les patients ayant présenté un haze important au contrôle à un mois, on note parfois la persistance d'une infiltration cornéenne par des fibres de collagène denses et encore anarchiques, notamment à 300 µm de profondeur (patients 5, 7, 16, 17). Chez les patients 12 et 14, on observe à cinq ans la persistance de fibres identiques jusqu'à la profondeur des 150-200µm sans atteinte du stroma profond. Chez tous ces patients, et quelque soit leur profondeur, ces fibres correspondent cliniquement à un haze plus ou moins marqué visible en lampe à fente, sans jamais provoquer de baisse d'acuité visuelle.

Chez les patients 1, 6, 13, 15, 16 et 17, on observe à la profondeur de 100µm la persistance à cinq ans des cavités en nid d'abeille. Si on confronte cela aux données cliniques, on peut observer que cela n'affecte pas non plus l'acuité visuelle finale. Le patient 15 présente en lampe à fente des opacités cornéennes stromales légèrement grillagées sans non plus de baisse d'acuité visuelle.

Au total on observe à 5 ans une recolonisation par des kératocytes normaux, mais au sein d'un stroma parfois restructuré. On retrouve en microscopie confocale les hazes visibles en lampe à fente sous la forme d'irrégularité de répartition des fibres de collagène.

DISCUSSION

I. Intérêts et limites de l'étude

Le cross linking est actuellement la seule alternative à la greffe dans le traitement du kératocône. De nombreuses études avaient montré son efficacité sur la stabilisation de la pathologie dans les mois suivant l'intervention, avec souvent une amélioration des critères visuels dès trois mois post-opératoire. Cependant peu d'études réalisent un suivi au long cours des patients. Notre étude a pour intérêt le suivi d'un nombre important de patients, avec une moyenne de suivi de 67 mois, ce qui est supérieur à la plupart des études retrouvées dans la littérature.

Par ailleurs, notre étude nous a permis de rechercher des facteurs pronostiques et de calculer des seuils cliniques associés à une évolution défavorable par complication post-opératoire ou par aggravation du kératocône malgré le cross linking. Ceci est très rarement réalisé dans la littérature.

Une méta-analyse publiée en 2015 par Sykakis (38) dénonçait le déficit qualitatif des études portant sur le cross linking, empêchant l'analyse réelle de la balance bénéfice-risque de l'intervention. Elle compilait les données cliniques de 219 yeux atteints de kératocône: 119 opérés par cross linking, 100 non opérés. Une stabilisation du kératocône postopératoire était retrouvée. En moyenne à douze mois la kératométrie des yeux traités était de 2 Dioptries inférieure à celle des yeux non traités, et la MAVC de deux lignes supérieure (ou 10 lettres), mais la méta-analyse considère ces données comme peu significatives. Les données sur la pachymétrie n'étaient pas interprétables. Elle reprochait également un manque de données sur la qualité de vie et le coût.

Nous pouvons reprocher à notre étude de ne pas avoir recueilli dès la consultation préopératoire les données de l'œil adelphe afin d'établir une

comparaison. En effet, la physiopathologie du kératocône mène à une stabilisation progressive naturelle de la pathologie vers 30 ans et il est difficile d'affirmer que nos résultats sont uniquement liés au cross linking. Cependant l'évolution des kératocônes est le plus souvent bilatérale mais asymétrique, et la comparaison de l'évolution avec l'œil adelphe n'a pas forcément sa place pour juger de l'efficacité du cross linking. C'est souvent cette particularité qui limite la qualité des études réalisées.

Une étude prospective randomisée serait sans doute utile dans ce contexte, mais éthiquement difficile à justifier en raison de l'efficacité et du peu de complication du cross linking. De plus, un biais serait également présent, en raison de l'histoire naturelle de la pathologie très variable selon les yeux et les individus

De plus, nous avons exclus d'emblée les patients mineurs. La rapidité d'évolution de la pathologie étant très dépendante de l'âge du patient, il nous a semblé cliniquement inadapté d'inclure les yeux d'enfants et d'adultes dans un même groupe, pour l'analyse statistique. Une étude est donc nécessaire chez le patient mineur, voire une étude comparative entre l'évolution post - cross linking chez l'enfant et l'adulte.

Par ailleurs il aurait pu être intéressant d'étudier les aberrations optiques pré et postopératoires mais aucune donnée n'avait été recueillie en préopératoire.

Nous n'avons pas pu établir de données comparatives entre le protocole standard et le transépithélial en raison d'un trop faible nombre de patients traités en transépithélial.

De plus, actuellement dans le service du CHRU de Lille la technique du cross-linking accéléré, plus rapide et moins contraignante, a remplacé le protocole standard utilisé chez la plupart des patients de l'étude. Cependant avant sa mise en place, son efficacité avait été démontrée comme non inférieure à celle du protocole standard (37). Les résultats de notre étude peuvent donc être considérés comme applicables au nouveau protocole, même si une étude devrait être réalisée sur ces nouveaux patients pour en apporter la preuve statistique.

II. Efficacité du cross linking et facteurs pronostics

En accord avec les données de la littérature, notre étude montre après cinq ans de suivi, une efficacité du cross linking sur la stabilisation du kératocône. La balance bénéfice-risque est quasiment exclusivement positive chez nos patients de stade 1 et 2, en dehors des risques infectieux qui restent indépendant du stade clinique. Les critères cliniques sont restés stables ou se sont améliorés dans 76,9 % des cas, et se sont nettement améliorés dans 53,8% des cas.

Les résultats sont plus mesurés pour les patients de stade 3 et 4 mais restent positifs. En stade 3, il existe une majorité d'évolution stable ou favorable, mais 41,7% des patients ont tout de même évolué vers un stade 4. En stade 4 au départ, 56,25 % se sont améliorés vers un stade 2 ou 3.

L'intérêt de classer l'évolution selon des critères multiples (acuité, topographie, kératométrie) repose sur la répétabilité moyenne de tous les examens, notamment la topographie. Avec l'Orbscan II, des variations importantes de kératométrie ou de pachymétrie peuvent exister entre deux mesures successives, notamment dépendantes de la qualité au film lacrymal. L'acuité visuelle est également opérateur-dépendante, chez des patients aux kératométries extrêmes liées au kératocône.

Concernant les facteurs de mauvais pronostic, une étude publiée par Koller (39) en 2009 portant sur 117 yeux retrouvait: un âge supérieur à 35 ans, un Kmax supérieur à 58D, et une acuité visuelle corrigée supérieure à 8/10. Pour notre part nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative avec l'âge. De plus dans notre étude, le seuil minimal de Kmax retrouvé associé à une évolution défavorable est 52,5D et celui de la MAVC inférieur à 5/10.

De même, une étude menée par Yam (40) sur 75 yeux à 1 an post-opératoire recherchait à l'inverse les facteurs pronostics associés à une amélioration de l'acuité visuelle et avait retrouvé paradoxalement une acuité visuelle initiale plus basse, et des pachymétries fine et centrale plus fines. Dans notre étude les facteurs analysés

sont ceux associés à une complication du geste ou une aggravation du kératocône malgré l'intervention et sont donc des valeurs extrêmes. Le protocole de Yam n'était pas le même et séparait en deux groupes les patients ayant une augmentation de l'acuité visuelle, et ceux qui n'en avaient pas.

Il peut apparaître logique qu'un patient ayant un kératocône fruste avec des kératométries restant raisonnables ait moins de marge d'amélioration qu'un kératocône plus avancé, mais restant encore dans les limites de sécurité de réalisation du cross linking.

Malgré quelques divergences avec la littérature, tous nos patients ayant présenté des complications chirurgicales sévères avaient des critères cliniques dépassant les seuils calculés. Il serait intéressant de pouvoir les intégrer dans notre pratique quotidienne afin de évaluer plus justement le rapport bénéfice-risque de l'intervention pour chaque patient.

III. Complications

Malgré une apparente simplicité, le cross linking n'est pas un geste anodin et des complications sévères peuvent survenir, notamment lorsque l'intervention est réalisée sur des kératocônes de stade plus évolués.

Peu d'articles décrivent les complications du cross linking, mais nous pourrions regrouper les données de la littérature ainsi : œdème cornéen, haze, kératite infectieuse, infiltrats stériles, néovascularisation cornéenne périphérique, inflammation de chambre antérieure, érosions récidivantes, réactivation herpétique, altérations endothéliales et échec du traitement (41), (34), (42).

La kératopathie centrale toxique est une complication rare décrite dans les suites de chirurgie réfractive (43) (44) et non dans les suites de cross linking, mais qui pourrait correspondre cliniquement ce que nous avons observé chez plusieurs de nos patients. Il s'agit d'une opacification cornéenne profonde arrondie, avec de larges stries stromales, non inflammatoire, survenant entre 3 et 9 jours après l'intervention. Il existe un aplatissement cornéen responsable d'un shift

hypermétropique, liée à l'apoptose des kératocytes. L'étiologie est multifactorielle et mal expliquée, mais elle serait liée à la photo-excitation d'une substance toxique par les ultraviolets (povidone, talc des gants, sécrétions Meibomiennes, hyaluronate de sodium..). L'opacification s'éclaircit avec le temps et laisse rarement une baisse d'acuité visuelle.

La littérature rapporte que les patients présentant des complications ont souvent des kératocônes plus avancés, avec des kératométries élevées et des pachymétries plus fines au départ. Comme dans le Lasik ou la photo-kératectomie réfractive, ces cornées sont plus sensibles aux complications liées à la modification stromale peropératoire.

Les différentes études (45) (46) considèrent que la majorité des complications sont liées soit à une erreur d'indication thérapeutique (kératocône trop avancé, infection oculaire concomitante non diagnostiquée ou sous évaluée), soit à la lentille pansement, soit à un manque d'hygiène ou à une erreur d'application du traitement post-opératoire de la part du patient. Ces données sont concordantes avec celles recueillies auprès patients de notre étude ayant présenté une complication.

En conclusion, même si le cross linking paraît être un geste chirurgical fiable il existe tout de même des complications, ce qui est à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

IV. Effets au long cours du cross linking sur la cornée

A. Acuité visuelle et kératométrie

La Siena Eye Cross Study (41) publiée en 2010 est une des rares études ayant réalisé un suivi à long terme : moyenne de suivi de 52 mois, sur 44 yeux. Elle retrouvait une stabilisation du kératocône et une diminution de la kératométrie d'environ 2 Dioptries, ainsi qu'une amélioration de la MAVC de 2 lignes (Snellen). La

plupart des études et des revues de littératures retrouvent également un aplatissement de la kératométrie et une augmentation de l'acuité visuelle de 1 à 2 lignes (47) (48) (34) (42) (49).

Notre étude n'a pas retrouvé de changement significatif de la MAVC en lunettes au long cours, et même une diminution significative de la MAVC fonctionnelle (avec tout moyen de correction optique). Ce résultat doit être analysé en tenant compte de la diminution du port de lentilles rigides dans la population à cinq ans par rapport à la population initiale, ce qui a pour conséquence une baisse de la qualité visuelle fonctionnelle, mais aucun retentissement sur la MAVC en lunettes. Cependant, même si le coût et l'inconfort sont les principales raisons données par les patients pour expliquer l'abandon des lentilles rigides, il est possible que qu'il soit également lié à une diminution des kératométries et donc à un meilleur confort visuel en lunettes.

Conformément aux données de la littérature, notre étude a retrouvé un aplatissement topographique significatif du kératocône, persistant après cinq ans de suivi (Kmax diminué de 1,8 Dioptries, SimK diminué de 1 Dioptrie). Ce phénomène est sans doute expliqué par les modifications histologiques stromales liées au cross linking, qui semblent provoquer un affaissement minime de l'ectasie.

B. Épaisseur cornéenne

Nos résultats post-opératoires concernant la pachymétrie sont contradictoires. Ils sont en faveur d'une diminution significative de la pachymétrie ultrasonique mais d'une augmentation de la pachymétrie centrale de l'Orbiscan. Nous ne pouvons donc pas conclure sur une variation de la pachymétrie.

Une étude publiée en 2014 (50) avait montré une diminution peropératoire (dès quinze minutes) de la pachymétrie, suivie d'un retour à la normale dès le 3eme jour post-opératoire, durable dans le temps. Ce résultat est sans doutes lié à la

désépithélialisation. Les études de suivi au long cours de semblent pas montrer de variation significative de l'épaisseur cornéenne (51) (48).

Il existe une concordance « moyen – bien » entre nos différentes techniques de mesure. Sans pouvoir calculer de facteur correctif, il faut en moyenne chez nos patients retirer 36 μm à la pachymétrie visante, ou 14 μm à la pachymétrie centrale de l'Orbscan, pour obtenir la pachymétrie ultrasonique, considérée actuellement comme gold standard.

De plus, les cornées atteintes de kératocône et ayant bénéficié d'un cross-linking sont irrégulières, ce qui peut expliquer les différence de mesure. Une revue de la littérature publiée en 2001 (52) comparant la pachymétrie ultrasonique et celle de l'Orbscan retrouvait une bonne répétabilité des deux mesures, et des résultats non significativement différents pour des cornées normales. En revanche pour des cornées greffées la répétabilité était moins bonne et les mesures étaient retrouvées différentes entre les deux techniques.

Il est à noter que la carte pachymétrique de l'Orbscan est très dépendante du film lacrymal. Nous pouvons également suggérer que la pachymétrie ultrasonique est opérateur-dépendante (centrage de la mesure, position du capteur). Finalement à terme, c'est sans doute la pachymétrie de l'OCT visante qui sera la plus utile car plus reproductible.

C. Microscopie confocale

La littérature a montré (53) (54) (55) qu'après un cross linking, l'épithélium cornéen est régénéré en 3 à 7 jours, le plexus nerveux en 6 à 12 mois -avec une restauration de la sensibilité cornéenne-, et qu'il n'y a pas d'atteinte des cellules limbiques.

Une étude publiée en 2015 (55) portant sur la microscopie confocale de 84 yeux après cross linking, expliquait que le haze du stroma moyen et antérieur est un

signe du remodelage induit par le cross linking. Une ligne de démarcation entre la zone de remodelage antérieur et la partie plus postérieure, non touchée par le cross linking, est parfois visible en lampe à fente et à l'OCT visante. Elle est retrouvée en microscopie confocale dans les premières semaines suivant l'intervention. La profondeur d'efficacité du traitement varie légèrement d'un patient à l'autre. Pour eux le cross linking ne provoque pas d'atteinte de l'endothélium en microscopie confocale.

L'hypothèse a été émise que l'efficacité du cross linking serait principalement liée à la destruction des nerfs cornéens, entraînant une diminution de la sensibilité cornéenne et donc des frottements oculaires. Pourtant, la littérature décrit un retour à une densité nerveuse normale après 6 mois à un an post - cross linking. D'autres critères devraient donc être analysés afin d'étudier cette voie, tels que le trajet, la taille et la forme des nerfs régénérés, l'esthésiométrie cornéenne, ou encore un score clinique évaluant la quantité des frottements oculaires.

Dans notre étude, on observe à 5 ans une recolonisation par des kératocytes normaux, mais au sein d'un stroma restructuré qui présente encore parfois les stigmates du cross-linking. Lorsqu'un haze est présent de façon stable et cicatricielle, il existe toujours une ligne de démarcation histologique le séparant du stroma non traité plus postérieur. Le turn-over du collagène s'effectuant sur 24 à 36 mois, on aurait pu s'attendre à une disparition complète des phénomènes de haze à cinq ans ce qui n'est pas le cas chez tous les patients. Par contre l'efficacité sur la stabilisation de l'ectasie, montre que la structure globale du stroma s'est bien renforcée avec de nouvelles fibres de collagènes, reliés par des liaisons covalentes fortes.

En conclusion, même après cinq ans de suivi la cornée traitée par cross linking n'a pas retrouvé l'architecture histologique d'une cornée saine. Cependant l'efficacité est là, et la plupart du temps cela n'affecte pas l'acuité visuelle. C'est dans ce cadre que l'analyse abérométrique pourrait être intéressante, afin d'évaluer de façon plus complète les conséquences fonctionnelles.

D. Comptage endothélial

Notre étude retrouve une diminution significative du comptage endothélial, évalué à une perte de 163 cellules par mm³ en moyenne à cinq ans ($p=0,0065$).

Il est à noter que l'ancienne technique de comptage, manuelle, sous-estimait la mesure par rapport à la méthode récente, qui optimise le comptage de façon informatique. La diminution du nombre de cellules mesurée à cinq ans est donc sous-estimée.

Plusieurs études déjà citées vont dans le même sens, mais peu étudient le comptage au long cours. L'étude de suivi à cinq ans publiée en 2016 par Galvis (51) retrouvait également une diminution significative du comptage endothélial de 4,7% ($P<0,005$).

Wollensak (56) (57) a étudié la cytotoxicité du cross linking sur les cellules endothéliales in vitro. Il explique que l'endothélium est le tissu oculaire qui souffre le plus de l'exposition aux UV et des radicaux libres lors de la procédure du cross linking. En effet, il immédiatement au contact du stroma visé par le geste, mais, contrairement au stroma ses cellules ne se renouvellent pas. Il a démontré que les cellules endothéliales souffraient au delà d'une irradiation de 0,35 mW/cm². La moyenne des protocoles cités dans son étude délivrent à l'endothélium une puissance d'environ 0,18 mW/cm². Les lésions endothéliales seraient donc dues à une pachymétrie trop fine ou à une erreur de paramétrage (puissance, mise au point). Nos protocoles délivrent 3mW/cm², mais nous ne savons pas combien arrivent jusqu'à l'endothélium. L'étude de Wollensak recommande en tous cas de bien appliquer les procédures de sécurité du protocole.

V. Perspectives

Le cross linking cornéen a révolutionné la prise en charge du kératocône en arrêtant la progression de l'ectasie cornéenne. Il a fait grandement reculer les chiffres de greffe dans cette indication. En pratique les patients greffés sont ceux

dont le kératocône a été diagnostiqué trop tard pour pratiquer un cross linking. En outre, plus le cross linking est réalisé à un stade précoce, plus la balance bénéfice risque est favorable. Il serait donc justifié d'améliorer l'information des médecins et des patients sur cette pathologie afin de les prendre en charge au plus tôt.

Les principales complications sont liées à la désépithélialisation, c'est pourquoi des recherches sont effectuées pour trouver une technique chirurgicale ne nécessitant pas l'ablation de l'épithélium. De plus cela apporterait un plus grand confort au patient en supprimant la douleur post-opératoire.

Avec la technique classique trans-épithéliale, réalisée chez les patients compliqués (le plus souvent handicapés) ou à pachymétrie trop fine, les résultats sur l'efficacité sont globalement moins bons (58)(59). Il a été démontré que la concentration de riboflavine, si elle est instillée seule, augmente progressivement dans le stroma pour atteindre la concentration requise, seulement si l'épithélium été retiré (60). Des adjuvant sont donc étudiés afin d'améliorer le passage transépithélial de la riboflavine (chlorure de benzalkonium, chélateurs du calcium...).

Cependant aucun de ces adjuvants ne semble atteindre le niveau d'efficacité de la iontophorèse pour augmenter la pénétration stromale de la riboflavine. Le principe de la iontophorèse consiste à applique un courant électrique minime, afin de faire pénétrer un produit ionisé (électriquement chargée) dans un tissu, ici la riboflavine à travers le tissu épithélial puis le stroma.

Un réservoir de riboflavine est appliqué sur la cornée, avec à son contact une électrode négative. Une électrode positive est collée sur le front du patient. Un courant électrique faible est appliqué pendant 5mn, ce qui suffit à faire pénétrer la riboflavine dans le stroma. En plus de l'absence de désépithélialisation, le temps d'intervention est donc grandement raccourci (61).

Bikbova a publié en 2016 (62) une étude comparative sur 149 yeux de kératocône de stade 1 et 2, ayant bénéficié soit d'un protocole standard, soit d'un protocole transépithélial avec application de riboflavine par iontophorèse pendant 10mn. La ligne de démarcation était moins profonde dans le groupe iontophorèse (172 μm contre 292 μm) et disparaissait plus tôt. Il n'y avait pas de différence

significative concernant l'acuité visuelle. Une stabilisation du kératocône était obtenue dans les deux groupes, mais l'amélioration de la kératométrie semblait plus importante dans le groupe du protocole standard.

Un essai prospectif randomisé (63) publié par Lombardo en 2017, portant sur 34 yeux, retrouve également une stabilisation à 12 mois de suivi, avec une amélioration significative de la kératométrie et de l'acuité visuelle. Ces améliorations semblent également moins importantes dans le groupe iontophorèse que dans le groupe ayant bénéficié du protocole standard. Aucune complication n'a suivi le protocole par iontophorèse. L'étude n'a pas retrouvé d'atteinte endothéliale ni de diminution de la pachymétrie.

Ainsi, le cross linking transépithélial par iontophorèse semble prometteur. En effet, même si les améliorations cliniques semblent légèrement moins importantes qu'avec le protocole standard, il permet tout le même une stabilisation du kératocône, mais avec une intervention chirurgicale beaucoup plus courte, moins contraignante et douloureuse pour le patient, et avec un risque de complication beaucoup plus faible.

CONCLUSION

Le kératocône est une ectasie cornéenne rare touchant les sujets jeunes. Son dépistage systématique avant chirurgie réfractive a fait réévaluer à la hausse les chiffres d'incidence. A ce jour, le cross linking est le seul recours à la greffe cornéenne pour le traitement du kératocône, et il a révolutionné la qualité de vie des patients.

Notre étude a permis grâce à un suivi de cinq ans, sur 62 yeux traités par cross linking cornéen pour kératocône évolutif, de confirmer l'efficacité à long terme de ce traitement récent sur la stabilisation de l'ectasie. L'étude a également montré une diminution stable des paramètres de kératométrie. De plus, les complications sont rares et leurs conséquences fonctionnelles sont le plus souvent limitées à long terme, avec une préservation de l'acuité visuelle.

Cependant même si le risque chirurgical est minime, il reste présent, et l'indication opératoire doit être bien posée. Nous avons pu établir des seuils cliniques pratiques associés à une évolution défavorable, qui peuvent être pris en compte pour une évaluation de la balance bénéfice - risque adaptée à chaque patient. Nous avons également montré que les stigmates du remodelage cornéen restent présents à long terme, et qu'il existe une diminution du comptage cellulaire endothélial. Le geste concernant des patients jeunes, nous devons continuer d'évaluer les conséquences de ces modifications à long terme.

Les principales complications opératoires sont liées à la désépithélialisation cornéenne. Les nouvelles techniques chirurgicales préservant l'épithélium, telles que la iontophorèse, sont à étudier. Elles permettraient à terme d'augmenter le confort des patients et la sécurité du geste, afin de banaliser du traitement par cross linking.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *BioMed Res Int*. 2015
2. Ziaei H, Jafarinasab MR, Javadi MA, Karimian F, Poorsalman H, Mahdavi M, et al. Epidemiology of keratoconus in an Iranian population. *Cornea*. 2012 Sep;31(9):1044–7.
3. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan;42(4):297–319.
4. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1986;178:1–64.
5. Cozma I, Atherley C, James NJ. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. *Eye*. 2004 Sep 24;19(8):924–5.
6. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye Lond Engl*. 2000 Aug;14 (Pt 4):625–8.
7. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986 Mar 15;101(3):267–73.
8. Fink BA, Wagner H, Steger-May K, Rosenstiel C, Roediger T, McMahan TT, et al. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):459–68.
9. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea*. 2008 Dec;27(10):1109–13.
10. Holland DR, Maeda N, Hannush SB, Riveroll LH, Green MT, Klyce SD, et al. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology*. 1997 Sep;104(9):1409–13.
11. Wei RH, Zhao SZ, Lim L, Tan DTH. Incidence and characteristics of unilateral keratoconus classified on corneal topography. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2011 Oct;27(10):745–51.
12. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea*. 1996 Mar;15(2):139–46.

13. Olivares Jiménez JL, Guerrero Jurado JC, Bermudez Rodriguez FJ, Serrano Laborda D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 1997 Mar;74(3):147–51.
14. McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB, et al. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea*. 2006 Apr;25(3):296–305.
15. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 28;93(5):403–9.
16. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord Curr Res*. 2012 Jun 3;(Suppl 6).
17. Karolak JA, Gajicka M. Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics*. 2016 Dec 28;1–19.
18. Bykhovskaya Y, Li X, Taylor KD, Haritunians T, Rotter JI, Rabinowitz YS. Linkage analysis of high-density SNPs confirms keratoconus locus at 5q chromosomal region. *Ophthalmic Genet*. 2016 Mar;37(1):109.
19. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2013 Mar;96(2):214–8.
20. Gatinel D. Les frottements oculaires répétés sont-ils la cause nécessaire et suffisante du kératocône ? *Réalités Ophtalmologiques*. 2016
21. Fournié P, Touboul D, Arné J-L, Colin J, Malecaze F. Kératocône. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Sep; 36 (7): 618- 626
22. Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, Malik RA. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2015 Jun 18;8(3):534–9.
23. Kumar M, Shetty R, Jayadev C, Dutta D. Comparability and repeatability of pachymetry in keratoconus using four noncontact techniques. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Sep;63(9):722–7.
24. Schmitt P-T, Simonpoli S, Colin J. Kératocône : corrélations clinico-topographiques évaluées par l'Orbscan. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Nov;29(9):1001–11.
25. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1642–6.
26. Colin J, Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Feb;29(2):379–86.
27. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Apr;24(4):456–63.

28. Patel DV, McGhee CNJ. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Apr;47(4):1348–51.
29. Costa-Burguete S, Ernould F, Université du droit et de la santé (Lille). Résultats cliniques et para cliniques du cross linking dans le cadre du kératocône à propos de 25 patients traités au C.H.R.U. de Lille. [S.l.]: [s.n.]; 2011.
30. Badawi AE. Corneal endothelial changes after accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus and postLASIK ectasia. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016;10:1891–8.
31. Wilson RS, Roper-Hall MJ. Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *Br J Ophthalmol.* 1982 Aug;66(8):513–5.
32. Zheng T, Le Q, Hong J, Xu J. Comparison of human corneal cell density by age and corneal location: an in vivo confocal microscopy study. *BMC Ophthalmol.* 2016 Jul 16;16:109.
33. Avery NC, Bailey AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol.* 2006 Sep;54(7):387–95.
34. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008 May;34(5):796–801.
35. 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 Apr;121(4):812–21.
36. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: Multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Dec 1;37(12):2137–43.
37. Rupin A. Efficacité à 1 an du protocole accéléré de cross-linking versus cross-linking conventionnel dans le traitement du kératocône évolutif: à propos de 64 cas traités au CHRU de Lille [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2015.
38. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 24;(3):CD010621.
39. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Aug;35(8):1358–62.
40. Yam JCS, Cheng ACK. Prognostic factors for visual outcomes after crosslinking for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Eur J Ophthalmol.* 2013 Dec;23(6):799–806.

41. 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 Apr;149(4):585–93.
42. Alhayek A, Lu P-R. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(2):407.
43. Sonmez B, Maloney RK. Central toxic keratopathy: description of a syndrome in laser refractive surgery. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):420–7.
44. Randleman JB, Shah RD. LASIK Interface Complications: Etiology, Management, & Outcomes. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012 Aug;28(8):575–86.
45. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, Tassignon M-J. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2009 Sep;25(9):S819-823.
46. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2009 Sep;25(9):S824-828.
47. O’Brart DPS. Corneal collagen crosslinking for corneal ectasias: a review. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Dec 6;0.
48. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Visual, Topographic, and Pachymetric Effects of Pediatric Corneal Collagen Cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2017 Mar 1;54(2):84–9.
49. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Jan;41(1):41–6.
50. Hassan Z, Modis L, Szalai E, Berta A, Nemeth G. Intraoperative and postoperative corneal thickness change after collagen crosslinking therapy. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Apr;24(2):179–85.
51. Galvis V, Tello A, Carreño NI, Ortiz AI, Barrera R, Rodriguez CJ, et al. Corneal Cross-Linking (with a Partial Deepithelization) in Keratoconus with Five Years of Follow-Up. *Ophthalmol Eye Dis*. 2016;8:17–21.
52. Touzeau O, Allouch C, Borderie V, Ameline B, Chastang P, Bouzegaou F, et al. Précision et fiabilité de la pachymétrie Orbscan et ultrasonique. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Nov;24(9):912–21.
53. Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R, et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol*. 2015 Dec;35(6):827–32.
54. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by

confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):527–33.

55. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C, et al. In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf.* 2015 Oct;13(4):298–314.

56. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res.* 2003 Dec;35(6):324–8.

57. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye Lond Engl.* 2004 Jul;18(7):718–22.

58. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* 2013 Aug;39(8):1157–63.

59. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye Lond Engl.* 2015 Jan;29(1):15–29.

60. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg.* 2009 May;35(5):893–9.

61. Franch A, Birattari F, Mas GD, Lužnik Z, Parekh M, Ferrari S, et al. Evaluation of Intrastromal Riboflavin Concentration in Human Corneas after Three Corneal Cross-Linking Imbibition Procedures: A Pilot Study. *Journal of Ophthalmology [Internet].* 2015; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/794256>

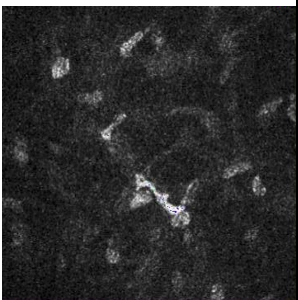
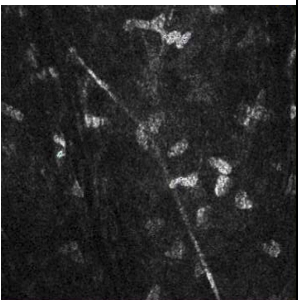
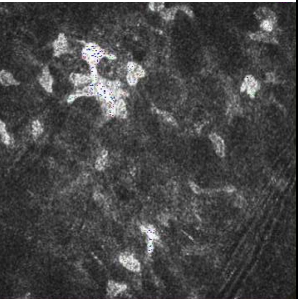
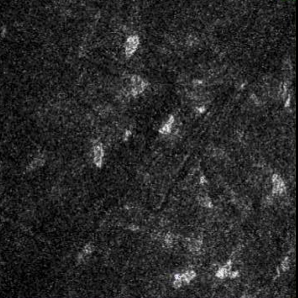
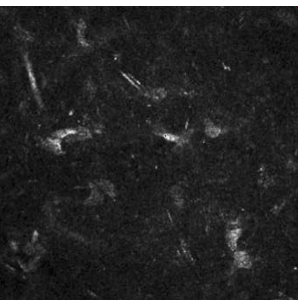
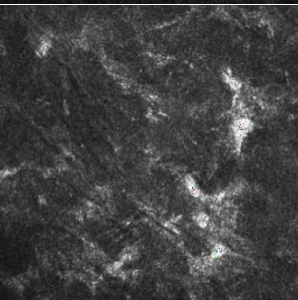
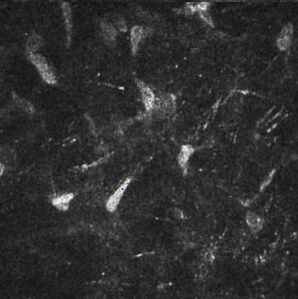
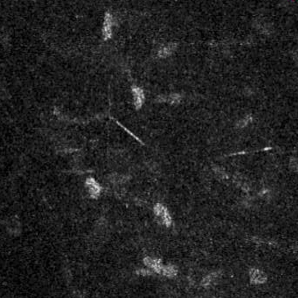
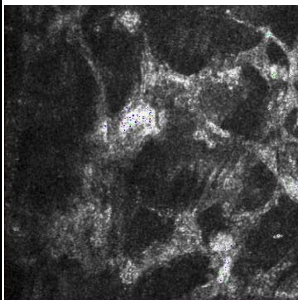
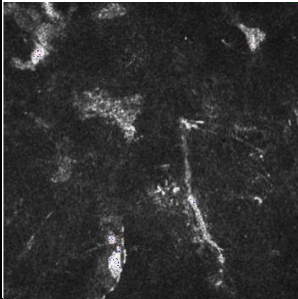
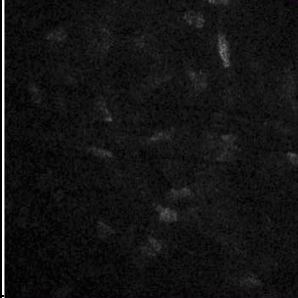
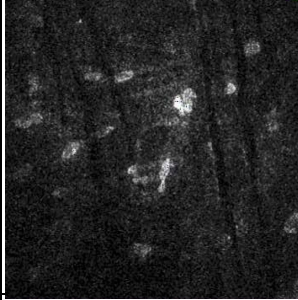
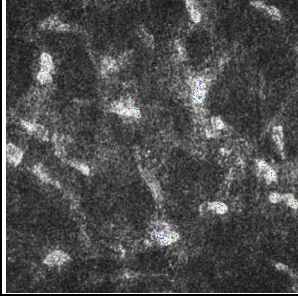
62. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016 Nov;94(7):e600.

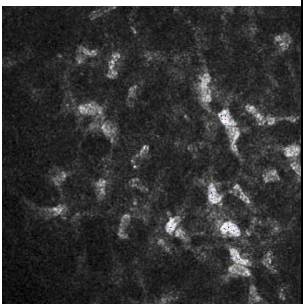
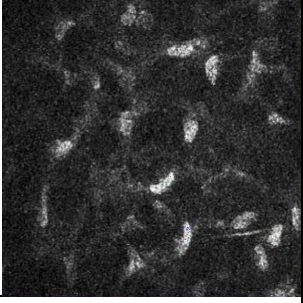
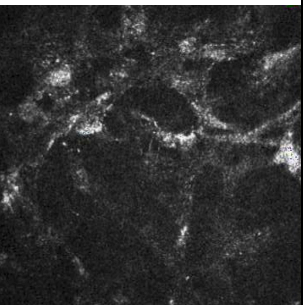
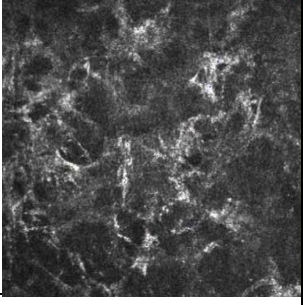
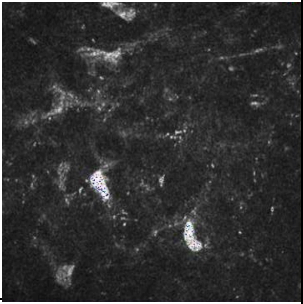

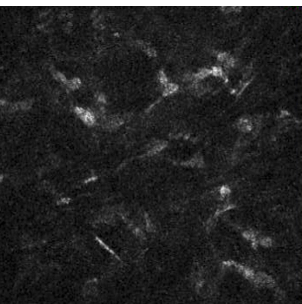
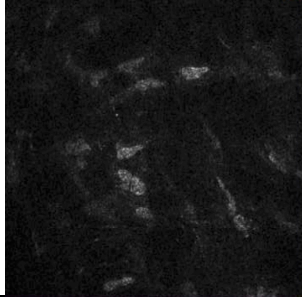
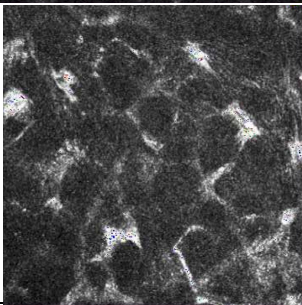
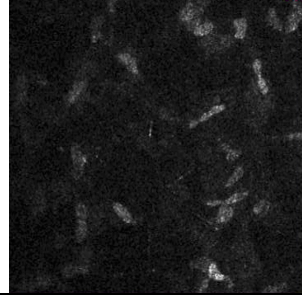
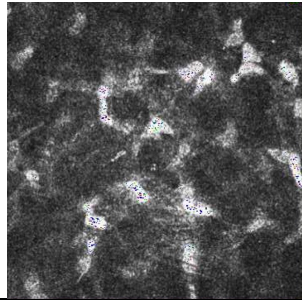
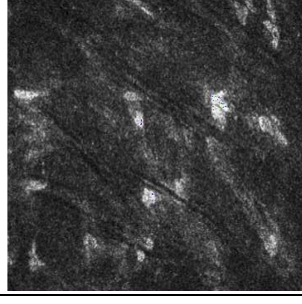
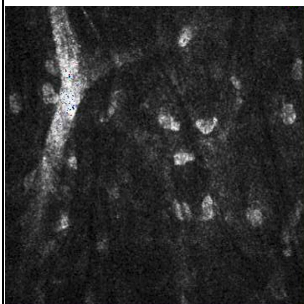
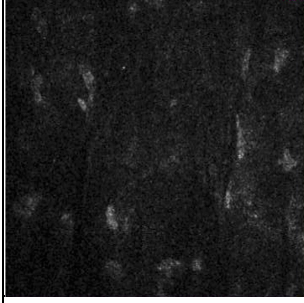
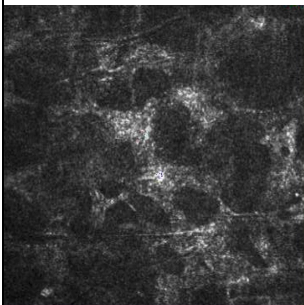
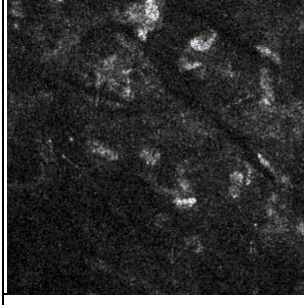
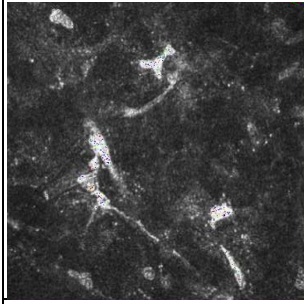
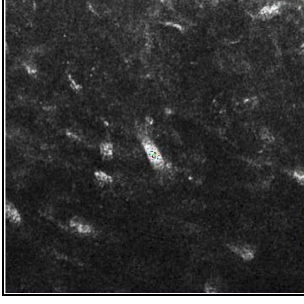
63. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology.* 2017 Mar 7;

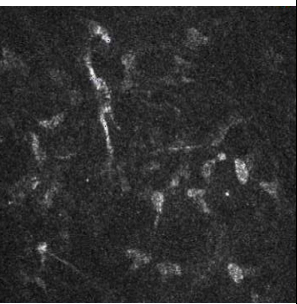
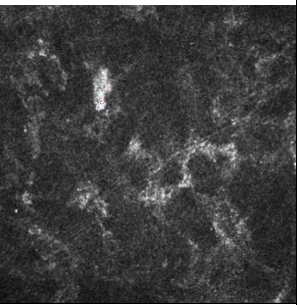
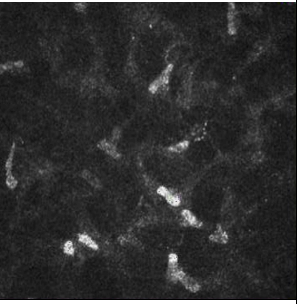
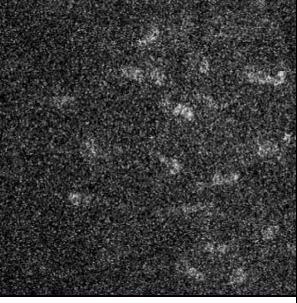
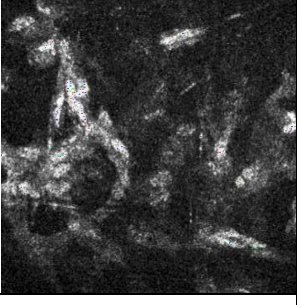
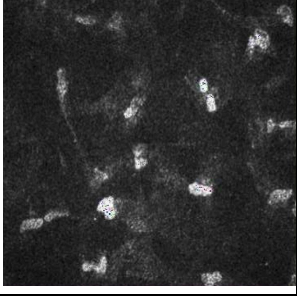
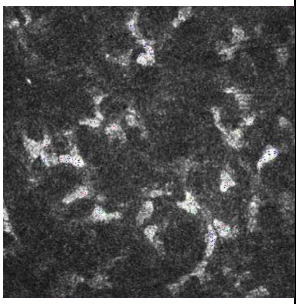
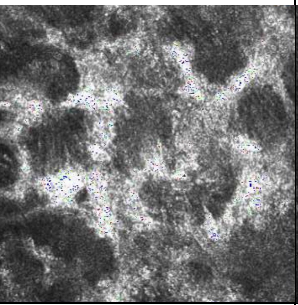
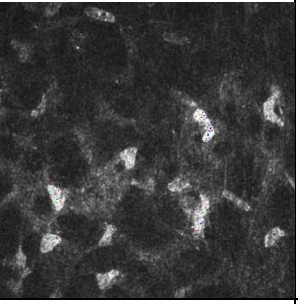
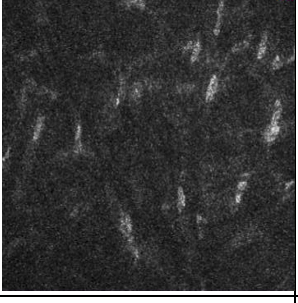
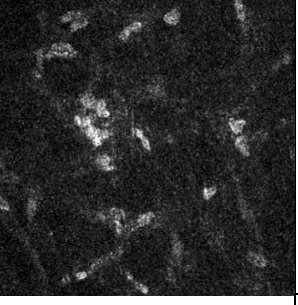
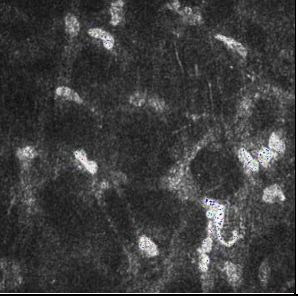
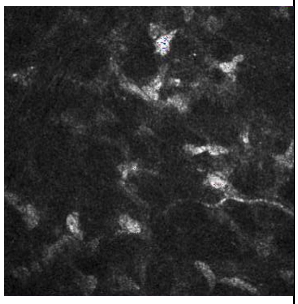
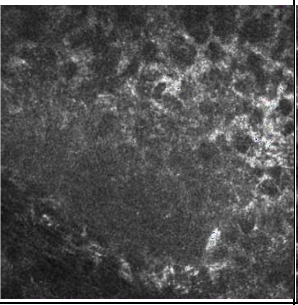
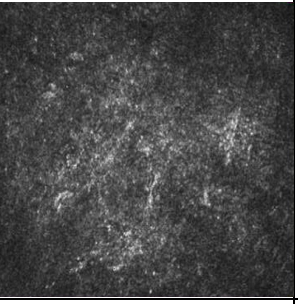
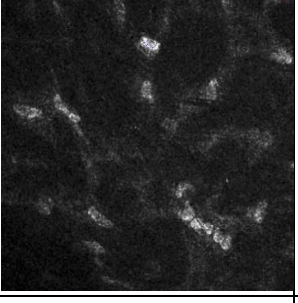
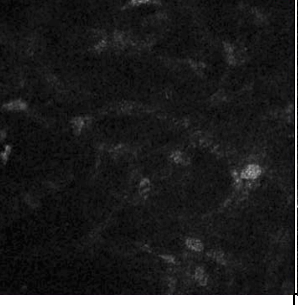
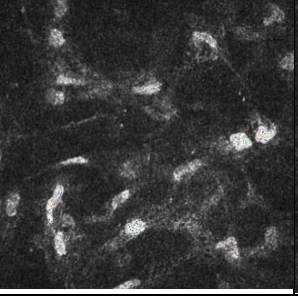
ANNEXES

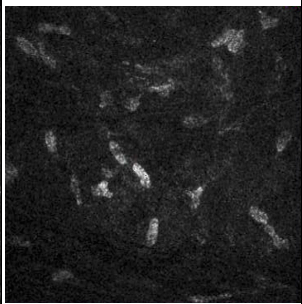
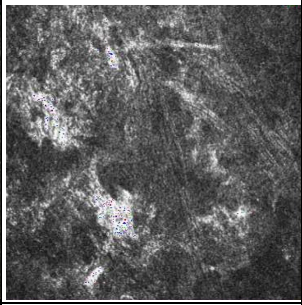
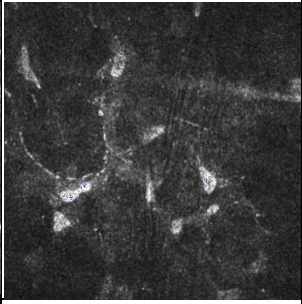
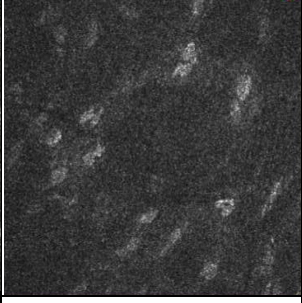
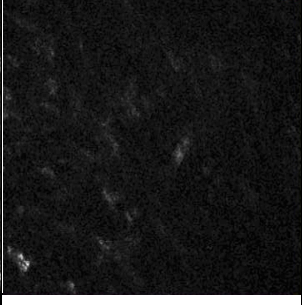
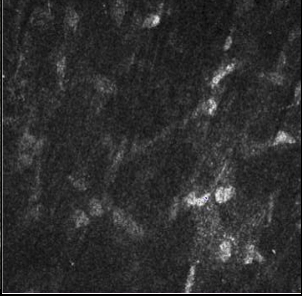
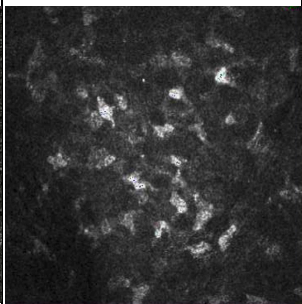
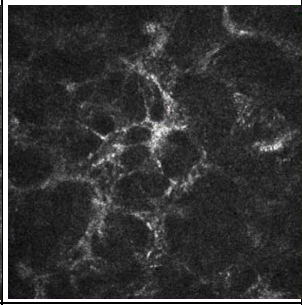
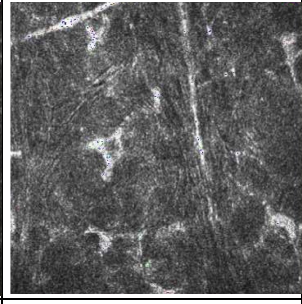
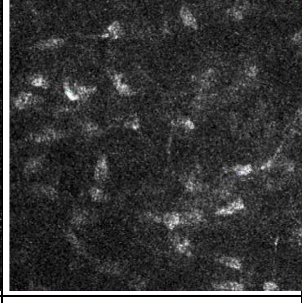
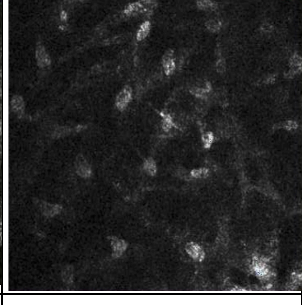
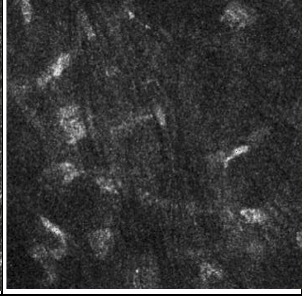
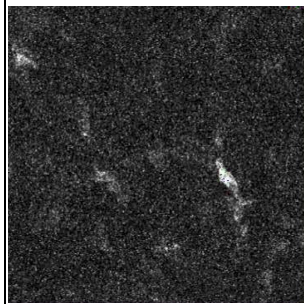
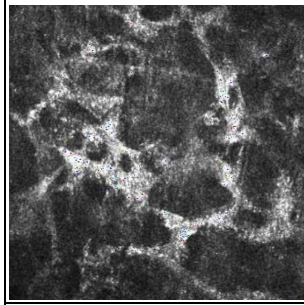
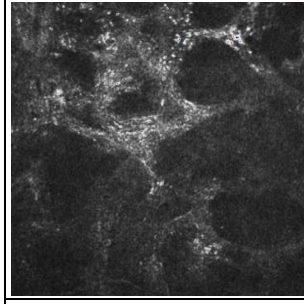
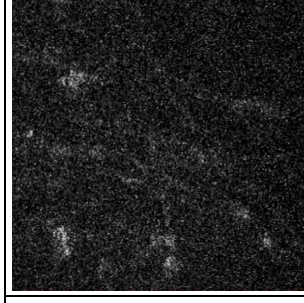
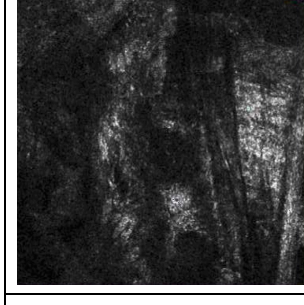
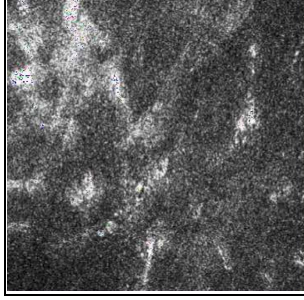
Annexe 1 : Résultats de la microscopie confocale en préopératoire, et à un mois et cinq ans postopératoires, pour les profondeurs de 100 et 300 micromètres (CHRU Lille)

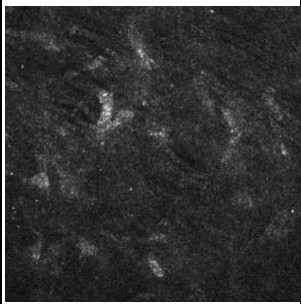
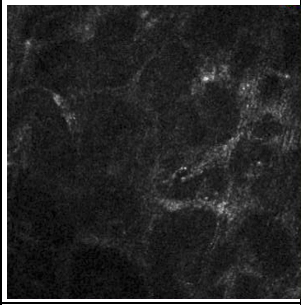
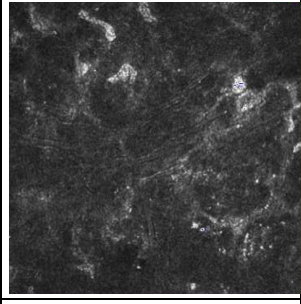
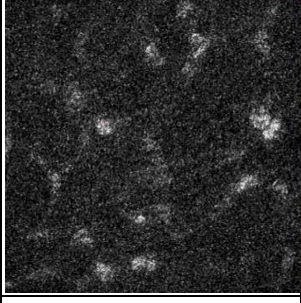
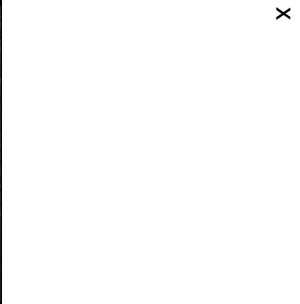
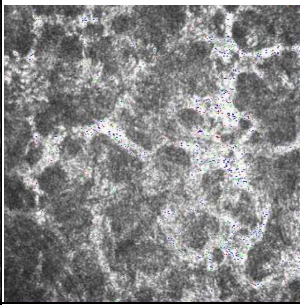
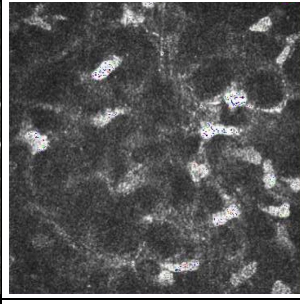
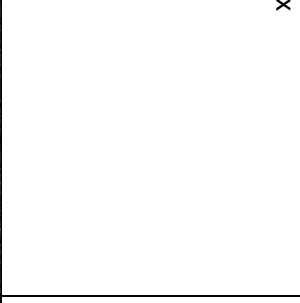

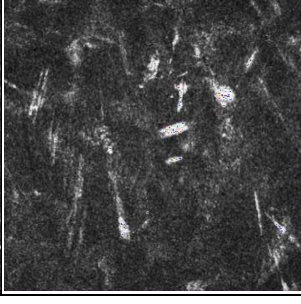
	100 microns			300 microns		
	Préopératoire	M1 post-opératoire	5 ans	Préopératoire	M1 postopératoire	5 ans
1						
2						
3						

	100 microns		300 microns	
	Préopératoire	M1 post-opératoire	Préopératoire	M1 postopératoire
4				
5				
6	X			
				
				

	100 microns	300 microns
	Préopératoire	Préopératoire
	M1 post-opératoire	M1 postopératoire
	5 ans	5 ans
7		
		
		
8		
		
		
9		
		
		

	100 microns			300 microns		
	Préopératoire	M1 post-opératoire	5 ans	Préopératoire	M1 postopératoire	5 ans
1 0						
1 1						
1 2						

	100 microns		300 microns			
	Préopératoire	M1 post-opératoire	5 ans	Préopératoire	M1 postopératoire	5 ans
1						
4						
5						

100 microns		300 microns	
Préopératoire	M1 post-opératoire	Préopératoire	M1 postopératoire
1 6 X 			
1 7 			
	5 ans 		5 ans 

AUTEUR : MASSON Hélène

Date de Soutenance : 23 Juin 2017

Titre de la Thèse : Efficacité à cinq ans du cross-linking cornéen du kératocône, à propos de 62 yeux de patients adultes, opérés entre 2008 et 2012 au CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + spécialité : DES d'Ophtalmologie

Mots-clés : kératocône, cross linking, topographie cornéenne, efficacité

Résumé

Contexte Le kératocône est une ectasie cornéenne du sujet jeune, progressive et non inflammatoire, entraînant un handicap visuel majeur. L'objectif de l'étude est d'analyser les résultats fonctionnels, cliniques et paracliniques du cross-linking du collagène cornéen dans le cadre du kératocône évolutif du patient adulte, après un suivi minimal de 5 ans.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, réalisée entre Décembre 2016 et Mars 2017 dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Lille. Nous avons inclus tous les yeux de patients adultes présentant un kératocône évolutif, opérés de cross linking entre 2008 et Février 2012. Les yeux greffés ou porteurs d'anneaux intra-cornéens étaient exclus de l'analyse à cinq ans. L'objectif principal était d'analyser l'évolution du kératocône afin de rechercher une stabilisation. Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'évolution des paramètres d'acuité visuelle, de pachymétrie, de topographie et de microscopie, et de rechercher lesquels de ces paramètres étaient associés à une évolution stable, défavorable, ou à une amélioration clinique. **Résultats** :

62 yeux ont été inclus et analysés en préopératoire et 52 après un suivi moyen de 5,6 ans. Il existait une diminution significative du Kmax (-1,78 DS 2,2 p<0,0001), du SimK (-1 [-2 to +0,05] p=0,0006) et du comptage endothélial (-163 [-384 to 33,5] p=0,0065). Une stabilisation ou une amélioration clinique était retrouvée dans 76,9% des cas, et une complication dans 9,8% des cas. Les résultats sur la pachymétrie et l'acuité visuelle n'étaient pas significatifs. Nous avons pu établir des seuils d'acuité visuelle, de kératométrie et de pachymétrie, statistiquement associés à une évolution défavorable.

Conclusion : L'étude montre une stabilisation à cinq ans des kératocônes évolutifs de patients adultes ayant bénéficié d'un cross linking. Une amélioration des paramètres cliniques est même retrouvée dans la plupart des cas. La balance bénéfice risque est positive avec des complications rares et la plupart du temps sans conséquence fonctionnelle majeure. Le calcul de seuils cliniques associés à une évolution défavorable nous permet d'adapter notre pratique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur J-F. ROULAND

Asseseurs :

Madame le Professeur A. SOBASZEK

Monsieur le Professeur P. LABALETTE

Madame le Docteur F. ERNOULD