

Cross linking du collagène cornéen pour le traitement des kératocônes

Raharimanantsoa OL, Randrianarisoa HL, Rabetafika RT, Bernardin P, Raobela L

Introduction

Le kératocône est une dystrophie cornéenne idiopathique assez fréquente. Il touche 1 à 5 individus sur 1000 naissances. Sa prévalence est variable d'un pays à l'autre. Il est souvent sporadique, caractérisé par une ectasie, un amincissement, et une déformation axiale en cône de la cornée, dans un contexte non inflammatoire, à l'origine de cette appellation « kératocône »(1). Le cross linking du collagène cornéen (C3R) constitue un des traitements possible du kératocône pour ralentir, voire stopper la progression de la maladie. Il opère en renforçant la rigidité stromale de la cornée par la création de liaisons plus fortes entre les fibrilles de collagène. A Madagascar, les moyens thérapeutiques disponibles pour la prise en charge du kératocône sont en train de se mettre en place. Le cross linking du collagène cornéen a été introduit en 2012. La présente étude a pour objectif d'évaluer les résultats à court et moyen terme du traitement par cross linking du collagène cornéen des kératocônes.

Méthodologie

La présente étude est une étude rétrospective transversale, réalisée au sein d'une clinique ophtalmologique « Dr Agarwal's eye hospital », de 2012 à 2015 soit une période de 4 ans. Nous avons inclus tous les patients ayant bénéficié de C3R durant la période d'étude, sans distinction d'âge ni de genre, et ayant bénéficié d'un suivi post opératoire à 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'intervention. En tout, 27 patients ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont été opérés des

deux yeux à des intervalles variables. Donc, 54 yeux ont été opérés au total.

Tous les patients avaient effectué au moins deux topographies cornéennes à six mois d'intervalle avant l'intervention chirurgicale. Ils ont bénéficié d'une correction optique par lunettes ou par lentille rigide perméable au gaz. Après l'intervention, chaque patient a effectué une topographie cornéenne à chaque visite de contrôle, et leur réfraction était recontrôlée.

Le procédé utilisé pour la réalisation du cross linking du collagène cornéen dans notre étude était le procédé classique « Dresden » comportant :

- une instillation d'anesthésiant topique
- un retrait complet de l'épithélium cornéen,
- une imprégnation de 20 à 30 minutes de riboflavine isoosmolaire à 0,1 %
- une exposition de la cornée à une lumière UV à 365 nm (pendant 30 min (= 5.4J/cm²).
- à la fin de la procédure, sont appliquées une goutte d'antibiotique à large spectre, puis une lentille de contact pansement avec une bonne perméabilité à l'oxygène.

L'examen clinique a été effectué par le même médecin, qui a posé les indications de cross linking du collagène cornéen. Un seul technicien était responsable pour la réalisation des examens topographiques. Toutes les interventions chirurgicales ont été effectuées par un seul opérateur.

Les paramètres étudiés ont été :

- des paramètres épidémiologiques : âge, genre, profession des patients et mode de référence,
- des paramètres cliniques avant et après l'intervention chirurgicale : antécédents des patients (surtout allergiques), signes fonctionnels initiaux, stades du kératocône, acuité visuelle, tension oculaire,
- des paramètres topographiques avant et après l'intervention chirurgicale : kératométrie moyenne, astigmatisme, pachymétrie.

Les résultats ont ensuite été exploités, afin de juger de la progression ou de la stabilisation de la maladie, ainsi que les influences de certains facteurs que nous avons recherchés dans les antécédents des patients.

L'analyse statistique des données a été effectuée par le tableur EXCEL, le logiciel R et STATA. Les résultats sont présentés dans des tableaux ou des graphiques.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 22.7 ± 6.7 ans avec des extrêmes allant de 12 à 35 ans. Le sex ratio était à 0.93, dont 13 hommes et 14 femmes. Il y avait une majorité d'étudiants ($n=19$, soit 70.4%). Les 92.6% des patients présentaient des antécédents d'allergies, dont 63% oculaire avec des frottements oculaires fréquents (Tableau 1).

Les principaux motifs de consultation des patients étaient : les visions de halos, les éblouissements, les diplopies et les triplopies monoculaires, la baisse de l'acuité visuelle et de la qualité visuelle. Dans la majorité des cas, les patients présentaient au moins deux de ces signes fonctionnels ($n=18$, soit 66.7%). Les 4 stades cliniques du kératocône selon la classification d'Amsler Krumeich ont été retrouvés chez nos patients, avec une indication plus fréquente de C3R pour le stade I ($n=25$, soit 46.3%), suivi du stade II ($n=14$, soit 25.9%), du stade III ($n=12$, soit 22.2%), et du stade IV ($n=3$, soit 5.6%).

Pour l'évaluation de l'évolution de l'acuité visuelle, nous avons mesuré à chaque fois la meilleure acuité visuelle corrigée, sans tenir compte des modifications des puissances des verres correcteurs ou des lentilles. Nous avons corrigé $n=43$ yeux

(79.6%) avec des lentilles rigides, dès le premier mois post opératoire quand l'ulcère cornéen induit a été totalement cicatrisé. Les autres yeux ($n=11$) ont été corrigés par des lunettes. Ces derniers étaient ceux diagnostiqués au stade 1 à la première visite. L'acuité visuelle préopératoire était majoritairement inférieure à 1/20. Dès le troisième mois post opératoire, tous les yeux opérés avaient une acuité visuelle supérieure à 1/20 (Tableau 2). L'acuité visuelle à 6 mois post opératoire était comprise entre 2.5/10 et 10/10. L'astigmatisme moyen mesuré avec la topographie cornéenne s'est stabilisée tout au long du suivi après l'intervention chirurgicale (Tableau 3).

Nous avons noté une amélioration de la kératométrie moyenne au cours des 6 premiers mois post opératoire (Tableau 4).

En ce qui concerne les complications post opératoires, les hazes stromaux ont été constants au cours de la première semaine suivant l'intervention chirurgicale. Toutefois, ils ont disparu dès le 3ème mois post opératoire. Nous n'avons rencontré aucune complication infectieuse, ni de nécrose cornéenne, ni de déficit endothélial au cours de la période de suivi.

Discussion

A Madagascar, les praticiens font face à une réalité incontournable, qui concerne les problèmes financiers des patients. C'est pourquoi l'introduction de cette modalité thérapeutique qu'est le C3R a pris un léger retard par rapport aux Africains et Indiens.

Concernant nos résultats, l'âge moyen des patients était de 22.67 ± 6.70 ans, résultats semblables à ceux retrouvés dans la littérature (2). Il touche de manière égale les hommes et les femmes. La majorité des patients de notre étude était des étudiants (70.37%). D'autres professions ont été retrouvées, mais à des faibles proportions. Ce profil d'âge des patients ainsi que leurs professions soulignent l'importance de trouver un traitement adéquat et efficace à long terme dans la prise en charge des kératocônes. Ce dernier est à l'origine de défaut visuel très gênant dans l'apprentissage pour les enfants, et dans l'exercice des fonctions pour les adultes(3)(4).

Les allergies étaient constantes pour tous les patients de notre étude. Kenney MC et Brown D ont souligné le caractère multifactoriel du kératocône en 2003. Souvent d'apparition sporadique,

l'environnement apporte sa contribution quant au développement de la maladie. Le terrain atopique est en première ligne, suggérant que le kératocône présente une note inflammatoire, ce qui va à l'encontre de la définition même du kératocône, qui est une ectasie cornéenne non inflammatoire. L'hypothèse de la présence de substances pro inflammatoires chez les malades souffrant de kératocône, au cours des vingt dernières années, suggère la possibilité d'une prédisposition génétique à l'activation de ces substances. Ces phénomènes sont initiés par les facteurs environnementaux tels que les frottements oculaires et les expositions prolongées aux ultraviolets(5). Selon l'équipe de Mc Monnies, il ne s'agit pas toujours de mutation génétique mais d'une anomalie à l'expression de certaines gènes. Cependant, des relations certaines entre certaines maladies génétiques et le kératocône ont été prouvées, tels que la trisomie 21, la maladie de Crouzon et la maladie d'Ehlers Danlos. Ces pathologies sont de manifestations cliniques évidentes, leur recherche dans les antécédents familiaux des patients est toujours recommandée(6)(7).

L'examen de la réfraction doit être minutieux, et toute asymétrie (acuité visuelle, kératométrie, astigmatisme et axe du cylindre ...) doit faire suspecter un kératocône, et une topographie cornéenne doit toujours être demandée pour le dépistage. Une baisse de l'acuité réelle avec difficulté de correction optique témoigne d'un stade avancé du kératocône qui est rapidement atteint chez les adolescents. Ceci requiert de poser rapidement le diagnostic afin de proposer les différentes modalités thérapeutiques au patient et de choisir avec lui la meilleure option. La technique classique de cross linking était proposée chez les patients présentant des critères d'évolutivité du kératocône. Les critères sont : l'âge inférieur à 40 ans, la baisse de la meilleure acuité visuelle corrigée supérieure ou égale à 2 lignes d'acuité visuelle (échelle logMar) en 1 an, l'élévation de la kératométrie maximale de 1 dioptrie en 6 mois et de 2 dioptries en 2 ans, et l'augmentation de la valeur de l'astigmatisme moyen ou de la myopie supérieure ou égale à 3 dioptries en 6 mois. Ces critères sont retrouvés aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte(8)(9). C'est ainsi que tous les patients opérés lors de notre étude étaient à des stades différents de la maladie. Notons cependant la fréquence de

l'indication du cross linking au stade I (25 yeux) et II (14 yeux). En effet, c'est à ce stade que la majorité des critères d'évolutivité du kératocône devrait être recherchée, afin d'optimiser les résultats obtenus grâce à cette chirurgie (10). Nous avons également une indication fréquente pour les kératocônes au stade III (12 yeux), limite supérieure de l'indication du cross linking du collagène cornéen, puisqu'à ce stade apparaissent les modifications visibles cliniquement. C'est la période de préparation à la kératoplastie (11). L'indication a été posée chez ces jeunes, car malgré le stade clinique, l'épaisseur cornéenne était acceptable, et la progression du kératocône évidente. Nous avons enfin opéré 3 yeux qui avaient un kératocône au stade IV. Ces patients étaient relativement jeunes (12 et 13 ans), et beaucoup trop jeunes pour subir une kératoplastie au moment de la consultation. Une tentative d'adaptation en lentille rigide perméable aux gaz a été entreprise, mais sans résultats. Nous avons ainsi posé l'indication du cross linking, en ayant espéré obtenir une amélioration de l'adaptation en lentille. La littérature rapporte que la réalisation de cross linking améliore la tolérance aux lentilles rigides de certains patients souffrant de kératocône (12)(13).

Dans notre étude, la meilleure acuité visuelle corrigée était améliorée dans la majorité des cas, dans les 6 mois suivant l'intervention du cross linking du collagène cornéen, effectué chez les 27 patients. Dans la littérature, le contrôle à 1 an des yeux ayant bénéficié du cross linking du collagène cornéen, a montré une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée dans plus de la moitié des cas : 54% pour Agarwal V et Al en 2009 (14), 60% pour Arbelaez M et Al en 2009 (15), 50% pour Wollensak G et Al en 2003(16). Pour les mêmes auteurs, il n'y avait pas de changement de l'acuité visuelle dans respectivement 28%, 40% et 41% des cas. D'autres auteurs rapportent des résultats de mesure stationnaire de la meilleure acuité visuelle corrigée à un an post opératoire, tels que El Raggal T et Al en 2009, avec seulement 27% d'amélioration significative de l'acuité visuelle, contre 60% d'acuité visuelle inchangée (17). Les auteurs ont rapporté que: l'amélioration de l'acuité visuelle, tout au moins sa stabilisation, est obtenue à 1 an du traitement par cross linking du kératocône. La question qui se pose concerne son évolution sur le long terme. En effet, la recherche actuelle ambitionne une stabilisation sur au moins 10 ans. A ce jour, il n'y a pas de recul aussi loin dans le

suivi des patients opérés du cross linking, l'étude est en cours (15)(16).

Une stabilisation de la moyenne de l'astigmatisme a été constatée à chaque visite de suivi. Il ne s'agit pas d'un critère de progression du kératocône qui témoignerait de l'échec de l'intervention, l'augmentation de la valeur moyenne étant inférieure à 0.4 dioptrie (au lieu de 0.5 à 1 dioptrie). L'amélioration spectaculaire de l'acuité visuelle corrigée ne concorde pas avec la stagnation de la valeur mesurée de l'astigmatisme dans notre étude, puisqu'une amélioration de l'astigmatisme ne constitue pas l'objectif recherché au décours de l'intervention de cross linking du collagène cornéen pour le traitement du kératocône (18). Une amélioration significative de l'astigmatisme du kératocône est cependant possible selon certaines études (19).

A l'origine, au moment de sa découverte, l'objectif du traitement par cross linking du collagène cornéen n'était pas d'améliorer l'acuité visuelle des patients. Nous avons pourtant remarqué une amélioration de ce paramètre clinique après l'intervention : la meilleure acuité visuelle corrigée des patients après l'intervention chirurgicale était supérieure à 2/10^{ème}, alors qu'en préopératoire, l'acuité visuelle des patients était suivant inférieure à 1/20. Cette

amélioration de l'acuité visuelle n'est pas une conséquence directe du cross linking, mais plutôt une conséquence de l'amélioration des paramètres topographiques de la cornée, notamment les kératométries maximales et moyennes, ainsi que les mesures de l'astigmatisme. L'hypothèse que la réalisation du cross linking améliore la réceptivité des patients aux autres traitements optiques du

kératocône, comme l'adaptation en lentilles rigides perméables aux gaz et la mise en place d'anneaux intracornéens est plausible. Notre étude justifie cette hypothèse(20). Dans tous les cas, un contrôle des facteurs de risques majeurs du kératocône est à entreprendre afin d'optimiser les autres traitements possibles dans le but d'améliorer l'acuité et le confort visuel des patients.

Conclusion

Le cross linking du collagène cornéen dans le traitement du kératocône permet d'améliorer l'acuité visuelle et les paramètres topographiques des patients, si l'on pose son indication au bon moment, et aux patients qui présentent les bons critères. Cette efficacité est ressentie au niveau de l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée, et la stabilisation des paramètres topographiques qui permettent de définir la progression de la maladie. L'efficacité a été reconnue à court et moyen terme (18 mois post opératoire), dans la littérature, et son avenir à long terme est un sujet de recherche encore d'actualité. De plus, le port de lentilles rigides perméables aux gaz a permis d'améliorer de façon significative le confort visuel et l'acuité visuelle des patients après l'intervention chirurgicale de cross linking. Ainsi, nous devons inciter les patients à s'équiper en lentilles rigides après l'intervention de cross linking du collagène cornéen, une fois que la cicatrisation cornéenne est obtenue.

Tableau 1. Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Antécédents	Effectif n(%)
Absence d'antécédent	2 (7,4)
Allergie	25 (92,6)
Allergie avec frottement oculaire	17 (63)
Rhinites allergiques	2 (7,4)
Asthme allergique	3 (11,1)
Urticaire	3 (11,1)

Tableau 2. Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée en préopératoire, à 1 mois, 3 mois et 6 mois post opératoire

Valeur de Pré l'acuité visuelle	Pré opératoire N=54 (%)	Premier mois post opératoire N=54 (%)	Troisième mois post opératoire N=54 (%)	Sixième mois post opératoire N=54 (%)
[1/120-1/20]	14 (25,9)	4 (7,4)	0	0
]1/20 - 1/10]	15 (27,8)	4 (7,4)	3 (5,6)	1 (1,9)
]1/10 - 2,5/10]	12 (22,2)	11 (20,4)	6 (11,1)	7 (13)
]2,5- 10/10]	13 (24)	35 (64,8)	45 (83,3)	46 (85,1)

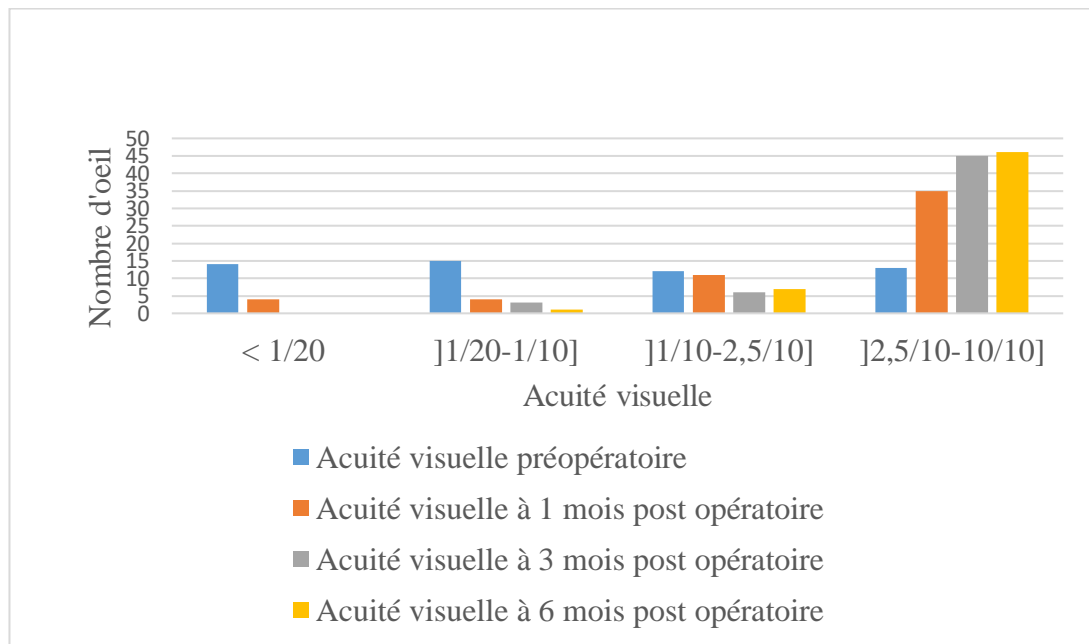


Figure 1. Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée en préopératoire, à 1 mois, 3 mois et 6 mois post opératoire.

Tableau 3. Evolution de l'astigmatisme avant et après l'intervention.

Astigmatisme mesuré	Préopératoire	M1 opératoire	post M3 opératoire	post M6 opératoire
Maximum (D)	12,01	12,50	12,50	12,48
Minimum (D)	1,85	1,60	1,67	1,38
Astigmatisme Moyen (D)	5,62	6,13	6,02	5,74
Ecart type	2,68	2,90	2,83	2,70

Tableau 4. Evolution de la kératométrie moyenne mesurée à la topographie cornéenne

Kératométrie mesurée	Préopératoire	M1 opératoire	post M3 opératoire	post M6 opératoire
Maximum (D)	61,80	60,37	58,57	58,37
Minimum (D)	43,21	43,27	41,69	42,06
Moyenne (D)	52,52	51,48	50,78	50,47
Ecart type	4,97	4,63	4,45	4,30

Références

- 1- Gokhale, Nikhil S. Epidemiology of keratoconus. Indian Journal of Ophthalmology. 2013. 61(8): 382-3.
- 2- Duncan J, Belin M, Borgstrom M. The ABCD Keratoconus Grading system currently available on the topometric/keratoconus Grading display on the OCULUS Pentacam. Eye Vis. 2016; 3: 6.
- 3- Parker JS, Va D, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: a review. Surv Ophthalmol. 2015. 60(5): 459-80.
- 4- Monnie Mc, Boneham GC. Keratoconus allergy, itch eye rubbing and hand dominance. Clinical and Experimental Optometry. 2003. 86(6): 376-84.
- 5- Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. Contact lens and anterior Eye. 2003; 26(3): 139-46.

- 6- Rabinowitz VS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmology Clinics of North America* 2003; 16(4): 607-27.
- 7- Galvio V, Sherwin T, Tello A. Keratoconus: an inflammatory disorder?. *Eye*. 2015; 29(7) : 843-59.
- 8- Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross linking with riboflavin and ultraviolet A. *Ocular Surface*. 2013; 11 : 93-108.
- 9- Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T and al. Refractive, topographic, tomographic and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross linking. *Ophthalmology*. 2009; 116: 369-78.
- 10- Mastropasqua L. Collagen cross linking : when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye and vision*. 2015; 2(19): 1-10.
- 11- Raiskup F, Lenk J, Herber R, Gatziofas Z, Spörl E . Therapeutic options in keratoconus. *Kli Monbl Augenheilkd*. 2017; 235 (10): 1148-58.
- 12- Arora R, Jain P, Goyal JL, Gupta D. Comparative analysis of refractive and topographic changes in early and advanced keratoconic eyes undergoing corneal collagen crosslinking. *Cornea*. 2013; 32(10): 1359-64.
- 13- Li J, Ji P, Lin X, Xia Z, Feihu Z . Efficacy of corneal collagen cross linking for treatment of keratoconus : a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2015; 10(5): 1-12.
- 14- Agarwal VB. Corneal collagen cross linking with riboflavin and ultraviolet - a light for keratoconus: results in Indian eye. *Indian J ophthalmol*. 2009; 127(10): 1258-65.
- 15- Arbelaez MC, Sekito MB, Vidal C, Choudhury SR. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: One-year results. *Oman J Ophthalmol*. 2009; 2(1) : 33-8.
- 16- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet A induced collagen cross linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(5): 620-7.
- 17- El Raggal TM. Riboflavin-ultraviolet A corneal cross linking for keratoconus. *Middle East J Ophthalmol*. 2009; 16 (4): 256-9.
- 18- Tivernan MC, Pena CRK, Hida RY. Topographic outcomes after corneal collagen cross linking in progressive keratoconus : one year follow up. *Arg Bras Oftalmol*. 2017; 80(2): 93-6.

- 19- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross linking for keratoconus in Italy: the Sienna eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(4) : 585-93.
- 20- Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross linking in keratoconus: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep*. 2014; 10(4): 1-8.