



Prise en charge du kératocône par *cross-linking* du collagène cornéen

Il y a dix ans, le diagnostic d'un kératocône chez le jeune adulte signifiait la diminution progressive et inéluctable de la vue, avec une réduction significative de la qualité de vie et des côtés importants liés aux traitements. Le recours thérapeutique ultime étant alors la greffe de cornée avec des résultats souvent limités sur le plan visuel.

Suite à une découverte clinique issue de la recherche translationnelle d'un groupe germano-suisse, et dont le dernier auteur de cet article a fait partie, la prise en charge du kératocône a radicalement changé. Un traitement court et ambulatoire permet désormais, dans la majorité des cas, de stopper définitivement la progression du kératocône.

INTRODUCTION

Le kératocône est une maladie de la cornée qui correspond à un amincissement avec protrusion centrale du stroma cornéen, associé à une diminution de la résistance biomécanique cornéenne.

Cette maladie a une incidence estim e de 1 pour 1500 en Europe. Certains groupes, comme les individus avec un syndrome de Down, sont concernés à 5-15%.¹ Ainsi, le kératocône est la maladie oculaire invalidante la plus fréquente chez les enfants et adolescents. La plupart des cas apparaissent à l'adolescence et se stabilisent entre 30 et 40 ans. Certains patients peuvent souffrir plus tardivement d'une atteinte similaire appel e d eg n escence pellucide marginale (DPM). Cette dernière ne

doit pas être confondue avec un kératocône. En effet, la DPM atteint principalement la cornée périphérique, apparaît majoritairement entre 20 et 40 ans et en général ne s'arrête pas avec l'âge. Ces deux maladies appartiennent à la famille des maladies ectatiques de la cornée. Le troisième membre de cette famille est l'ectasie iatrogénique, consécutive à une chirurgie réfractive au laser. Il s'agit d'une complication avec un très mauvais pronostic visuel si elle n'est pas d epist e à temps.

DIAGNOSTIC

Le patient rapporte une diminution de l'acuité visuelle (distorsions, éblouissement et diplopie monoculaire) de près et de loin, sans amélioration par des *verres correcteurs*. Fréquemment, les patients rapportent avoir changé de nombreuses fois de lunettes sans jamais être satisfaits. Les lentilles de contact permettent quant à elles une amélioration partielle en corrigeant l'astigmatisme irrégulier.

Le diagnostic est réalisé par analyse de la surface cornéenne (figure 1). Les facteurs de mauvais pronostic sont l'aggravation de la courbure cornéenne sur une courte période ainsi que le jeune âge d'apparition.

D'autres examens, tels que l'analyse de l'oscillation cornéenne après l'exposition à un jet d'air rapide et court, permettent de mieux évaluer la biomécanique de la cornée (figure 1).

Rev Med Suisse 2014; 10: 1263-5

A. Hammer
D. Tabibian
O. Richo
F. Hafezi

Drs Arthur Hammer,
David Tabibian et Olivier Richo
Pr Farhad Hafezi
Service d'ophtalmologie
Département des neurosciences
cliniques
HUG, 1211 Genève 14
farhad@hafezi.ch

Keratoconus treatment by corneal cross-linking (CLX)

Keratoconus is a disease of the cornea that usually begins during puberty and progressively weakens its biomechanical structure. Keratoconic eyes show a conic shape and progressive thinning, both leading to irregular astigmatism and reduced vision that cannot be corrected by glasses. In early cases, special contact lens can partly compensate for the visual loss while they do not stop disease progression.

Until recently, the only treatment option was a corneal transplant. In 1999, a technique called corneal collagen cross-linking (CXL) was used in human corneas suffering from keratoconus for the first time. CXL uses a process called photopolymerization to halt the progression of keratoconus with an efficacy of more than 95%. Today our challenge is to screen and identify patients early enough to offer a treatment on time before irreversible vision loss develops.

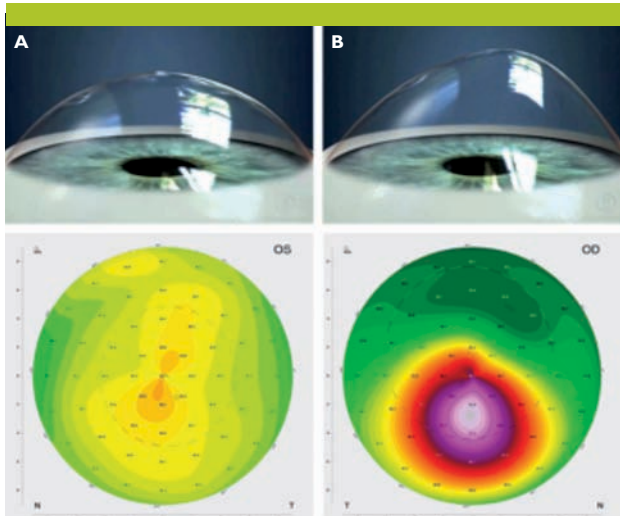


Figure 1. Surface cornéenne normale (A) et avec kératocône (B)

A. Cornée régulière avec l'image topographique physiologique correspondante en dessous; **B.** Cornée avec un kératocône et aspect typique sur la topographie visible en dessous.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE: LE CROSS-LINKING POUR STOPPER LA PROGRESSION

Depuis ces dix dernières années, la prise en charge du kératocône a bénéficié d'une évolution fulgurante grâce au développement du *cross-linking* du collagène cornéen (CXL) (figure 2). Le principe est similaire au tannage du cuir d'un point de vue chimique, mis à part l'utilisation de la riboflavine (vitamine B2) comme photosensibilisateur non toxique et des UVA (365 nm) qui sont absorbés par la riboflavine à la surface de la cornée. La riboflavine est excitée par les UVA et génère des radicaux libres qui favorisent la génération de nouvelles liaisons chimiques fortes entre les molécules de collagène. Cette méthode permet de stopper la progression du kératocône^{2,3} et de l'ectasie iatrogénique après chirurgie réfractive,^{4,5} en renforçant une cornée qui devient alors plus «rigide». Elle est ainsi utilisée depuis quatorze ans dans le traitement du kératocône et de la DPM.



Figure 2. Traitement de cross-linking cornéen

Avec plus de 200 000 procédures par année dans plus de 100 pays, le CXL est aujourd'hui considéré comme le traitement *gold standard* pour ces deux maladies.⁶

Certains patients ne peuvent pas bénéficier d'un tel traitement en raison d'un kératocône trop avancé avec une cornée trop fine. Dans certains cas, nous procédons alors à une greffe partielle de la partie antérieure de la cornée, appelée *Deep anterior lamellar keratoplasty* (DALK), afin d'éviter la greffe pénétrante complète de la cornée, qui représente un risque supplémentaire. Depuis maintenant une année, notre clinique s'est dotée de sa propre banque de cornées afin de pouvoir faire bénéficier rapidement les patients en attente d'un greffon adéquat et d'un traitement selon nos standards.

PROCÉDURE ET SUIVI

Le CXL consiste en une désinfection locale avec drainage stérile, suivis d'une anesthésie locale par gouttes oculaires d'oxybuprocaine toutes les cinq minutes durant l'ensemble de la procédure afin d'éviter tout inconfort lors de la mise en place d'un écarteur à paupières. Le chirurgien procède ensuite à un débridement épithélial superficiel de la cornée suivi de l'administration de riboflavine en gouttes oculaires toutes les deux minutes pendant 25 minutes (imprégnation stromale) avant et pendant l'irradiation de la cornée avec des UVA (365 nm) durant dix minutes. Le traitement postopératoire consiste en l'administration d'antibiotiques topiques jusqu'à réépithélialisation complète de la cornée, suivie de corticoïdes topiques pendant six jours.

Le suivi postopératoire est essentiel à un succès thérapeutique car la plupart des complications du CXL sont précoces et de types infectieux ou inflammatoires. L'application topique d'AINS doit être évitée car ils activent les MMP (*matrix metalloproteinases*), qui peuvent mener à des fontes cornéennes, comme le rapporte la littérature.^{7,8}

RÉHABILITATION VISUELLE

En ce qui concerne la réhabilitation visuelle, on recourt à un traitement symptomatique qui consiste en des lentilles de contact rigides permettant de corriger les aberrations optiques, générées par le kératocône. Ce type de lentilles, réalisées sur mesure, nécessite plusieurs séances d'adaptation chez un spécialiste dans ce domaine.

Une autre approche est la régularisation de la courbure de la cornée en utilisant un laser excimer. Le but n'est bien sûr pas d'éliminer les dioptries, mais plutôt de rendre l'optique suffisamment régulière pour que les lunettes soient à nouveau tolérées.^{9,10}

EFFICACITÉ, EFFETS SECONDAIRES, NOUVELLES INDICATIONS

Le CXL est un traitement présentant une efficacité > 95% dans la prise en charge des ectasies cornéennes. Le recul actuel sur cette procédure est de quatorze ans, ainsi la méthode a prouvé son efficacité et sa sûreté sur une longue durée.



Comme toute chirurgie, le CXL en lui-même a parfois mené à certaines complications rares, telles que des primo-infections et des recrudescences herpétiques postopératoires ou des cicatrices cornéennes.

Parallèlement, le CXL est un traitement prometteur de l'œdème de la cornée et des infections cornéennes précoces ou résistant aux agents antimicrobiens locaux (amibes, champignons, souches bactériennes résistantes), et le service dispose d'un laboratoire entièrement dédié à la recherche clinique et fondamentale pour le perfectionnement de ce traitement et le développement de protocoles pour la nouvelle indication d'infection cornéenne.

CONCLUSION

Issu de la recherche translationnelle germano-suisse et avec plus de dix ans d'expérience clinique chez l'homme, le CXL est un moyen efficace d'arrêter la progression des ectasies cornéennes (kératocône, DPM) grâce à un traite-

ment relativement simple et associé à peu de complications. Celui-ci a permis de sauver la vision de nombreux adolescents et a drastiquement diminué les coûts directs et indirects liés à cette maladie. ■

Conflit d'intérêts

O. Richoz et F. Hafezi sont co-inventeurs de PCT/CH 2012/000090 application (source UV).

Implications pratiques

- > Le kératocône peut être arrêté par le *cross-linking* de la cornée. Une identification précoce est essentielle
- > Un astigmatisme oculaire croissant chez un adolescent est toujours un signal d'alarme et nécessite un contrôle ophtalmologique

Bibliographie

- 1 Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985;99:659-63.
- 2 Hashemi H, Seyedian MA, MirafTAB M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation for keratoconus: Long-term results. *Ophthalmology* 2013;8:1515-20.
- 3 ** Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
- 4 ** Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2035-40.
- 5 Richoz O, Mavrakas N, Pajic B, Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: Long-term results. *Ophthalmology* 2013;7:1354-9.
- 6 Hafezi F, Randleman B. *Corneal collagen cross-linking*. Thorofare, NJ: Slack Inc, 2013.
- 7 Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, et al. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea* 2006;25:224-7.
- 8 Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea* 2010;29:117-9.
- 9 * Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S812-8.
- 10 Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, et al. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011;152:748-55.

* à lire

** à lire absolument