



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**LE CROSSLINKING DU COLLAGENE CORNEEN POUR KERATOCONE :  
EXPERIENCE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur AOUNZOU SOUMIA**  
**Née le 04 Décembre 1985**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : OPHTALMOLOGIE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur : BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS**

**Session Mai 2017**

## **ABREVIATIONS :**

<b>AVSC</b>	: acuité visuelle sans correction
<b>BAV</b>	: baisse de l'acuité visuelle
<b>CXL</b>	: crosslinking de collagène cornéen
<b>D</b>	: dioptrie
<b>DMP</b>	: dégénérescence marginale pellucide
<b>K max</b>	: kératométrie maximale
<b>K moy</b>	: kératométrie moyenne
<b>LAF</b>	: lampe à fente
<b>LRPO</b>	: lentille rigide perméable aux gaz
<b>MAVC</b>	: meilleure acuité visuelle corrigée
<b>OCT</b>	: tomographie en cohérence optique
<b>OD</b>	: œil droit
<b>OG</b>	: œil gauche
<b>PKR</b>	: photokératectomie réfractive
<b>Rm</b>	: rayon moyen
<b>Ro</b>	: rayon optique
<b>UVA</b>	: ultraviolet A

# PLAN

I-Introduction .....	6
II. Matériel et méthodes .....	7
III- Résultats .....	11
A. Epidémiologiques .....	11
B. Etude clinique.....	16
C- examen topographique.....	21
D- Indications thérapeutiques .....	24
E- le traitement physique : le CXL.....	25
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>46</b>
I-Rappels anatomo-physiologique .....	47
A. Anatomie de La cornée .....	47
B. Physiologie de la cornée .....	54
II. Le kératocône .....	58
A- Définition et historique du kératocône : .....	58
B- Physiopathologie .....	58
C- Épidémiologie .....	60
D- Facteurs de risque .....	61
E- Etude génétique du kératocône .....	69
F- Diagnostic .....	71
G- diagnostic différentiel .....	79
H- Evolution .....	80
I- Traitement.....	81
III- Le crosslinking du collagène cornéen.....	85
A- Structure du collagène et historique du crosslinking.....	85
B- Les acteurs du crosslinking : .....	86
C- les modifications physico-chimiques du stroma cornéen induites par le cxL .....	89

D- la technique et la procédure du CXL .....	91
E- Indications du CXL .....	95
F- Les Contre-indications du CXL .....	100
G- Complications .....	100
IV- Comparaison de nos résultats avec les principales séries de la littérature .....	101
A- Facteurs épidémiologiques .....	101
B- Etude clinique .....	102
C- Stade de kératocône chez les patients traités .....	103
D- Les différents protocoles thérapeutiques publiés .....	103
E- Les résultats topographiques et réfractifs .....	105
F- Efficacité du crosslinking .....	108
G- Les complications et échec .....	110
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVE :</b> .....	<b>111</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>112</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>115</b>

## I-INTRODUCTION :

Le Kératocône (du grec *keras* , « corne », « cornée » et *konos*, « cône »), a été décrit pour la première fois par Nottingham en 1854 [1]. C'est une pathologie non-inflammatoire, ectasiant, évolutive, bilatérale et souvent asymétrique de la cornée. Il s'accompagne d'un amincissement de la cornée qui se fait essentiellement au dépend du stroma collagénique. Il débute généralement à l'adolescence, progresse pendant les premières décennies et se stabilise pendant la troisième ou la quatrième décennie.

Il y a différents stades d'évolution, en fonction de la déformation cornéenne, avec une baisse d'acuité visuelle plus ou moins importante qui peut aller jusqu'à une cécité cornéenne puisqu'à des stades terminaux, on peut avoir moins de 1/20e d'acuité visuelle où le seul traitement alors envisageable reste la greffe de cornée. Les stades de déficience visuelle entre 1/20 e et 4/10e sont extrêmement fréquents avec un retentissement sur la vie sociale.

La vitesse de progression est variable d'un patient à l'autre, de plusieurs mois à plusieurs années, mais peut être très rapide sur quelques mois. La stabilisation de cette maladie avant qu'elle n'atteigne les stades avancés est donc un enjeu thérapeutique important. Le seul traitement ayant actuellement montré une efficacité pour rigidifier le stroma cornéen et ainsi ralentir la progression du kératocône est le crosslinking du collagène cornéen (CXL), développé par Théo Seiler (Zurich, Suisse), associant les UVA et la riboflavine comme substance photo sensibilisante.

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du crosslinking du collagène cornéen sur l'évolutivité du kératocône dans notre contexte.

## **II. Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude prospective non randomisée interventionnelle incluant les patients présentant un kératocône ayant reçu un traitement par crosslinking du collagène cornéen sur une période de 2 ans entre septembre 2014 et septembre 2016 au service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès.

### **Les Critères d'inclusion:**

- Tous les patients présentant un kératocône évolutif ayant une progression de la maladie au cours de 6 mois par:
  - ✓ une augmentation de la kératométrie maximale de plus d'une dioptrie (1D) ;
  - ✓ une augmentation du cylindre  $\geq 1D$
  - ✓ une augmentation de la correction sphérique  $\geq 0,5 D$  ;
- Patients jeunes  $\leq 20$  ans.
- Pachymétrie  $\geq 400 \mu m$
- Cornée transparente

### **Les Critères d'exclusion:**

Nous avons exclu de notre étude les patients ayant :

- un antécédent de kératite herpétique
- opacité cornéenne
- les patients perdus de vue

Les patients sont stadifiés selon la classification de Krumeich.

Un interrogatoire des patients ou des parents des enfants, un examen ophtalmologique complet incluant un essai de lentille rigide et une topographie cornéenne (Pentacam, Oculus, Inc.) ont été réalisés chez tous les patients dont les résultats sont collectés sur une fiche d'exploitation commune.

Tous les patients ont reçu un *protocole accéléré modifié* epi off.

L'appareil utilisé dans notre service est le *Lightmed lightlink-CXL*.

- ✓ 1<sup>ère</sup> étape : débridement épithélial à l'aide d'un scarificateur ou d'une brosse électrique sur un diamètre de 8 mm.
- ✓ 2<sup>ème</sup> étape : « soaking » instillation de riboflavine 0,1% isotonique (vibex rapid®) 1 goutte/3min.
- ✓ 3<sup>ème</sup> étape : irradiation par UVA pendant 14 min en maintenant l'instillation de riboflavine chaque 3 min.
- ✓ 4<sup>ème</sup> étape : mise en place d'une lentille souple thérapeutique.

Tout le protocole est réalisé au bloc opératoire dans des conditions optimales d'asepsie.

L'évaluation des effets du CXL après 6 mois définit trois situations :

- ✓ La progression lorsque la kératométrie maximale augmente de plus de 1D.
- ✓ La stabilisation lorsque la différence entre les deux kératométrie maximales est comprise entre 0 et 1D.
- ✓ L'amélioration lorsque la kératométrie maximale diminue de plus de 1D.

## **FICHE D'EXPLOITATION**

### **Le CXL pour kératocône : expérience du service d'ophtalmologie CHU Hassan II**

- **Date :**
- **Nom :**
- **N° Tel :**
- **Sexe :**
- **Niveau scolaire :**
- **Antécédents :**
  - personnels
  - familiaux
  - terrain atopique
  - frottement oculaire chronique
- **circonstances de découverte :**
  - BAV
  - Photophobie
  - Découverte fortuite
  - Autres :
- **Examen clinique :**
  - AVSC
  - MAVC (type de correction : verres/ LRPO)
  - Réfraction :
  - LAF :
    - signe de conjonctivite allergique : sévérité :
    - cornée :
    - signe de munson
    - Signe de rizzuti
    - Anneau de fleisher
    - Stries de vogt
    - Autres :
    - Reste de l'examen ophtalmologique :
    - Examen de l'œil adelphe :

➤ **Topographie cornéenne :**

	OD	OG
Stade de kératocône		
K max		
Pachymétrie minimale		
K moy		
Ro ( $Ro = Rm * 0.74 + 2$ )		
Critère d'évolutivité		

➤ **Procédure de CXL :**

- Anesthésie : topique générale
- incident
- complication post opératoire immédiate
- tolérance du patient

➤ **contrôle :**

- délai de cicatrisation
- AV : 3 mois 6mois
- complication post opératoire tardif
- Topographique :

	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	2ans
K max					
K moy					
Pachymétrie					

- OCT : Présence de ligne de démarcation à l'OCT (15jours à 1 mois) :
  - Continue                      discontinue                      absente
  - Profondeur de ligne de démarcation ( $\mu m$ ) :

## Analyse statistique :

L'analyse statistique des différents paramètres étudiés a été effectuée au service d'épidémiologie du CHU Hassan II de Fès à l'aide du logiciel SPSS version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, ETATS-UNIS). Une valeur de  $p \leq 0,05$  a été statistiquement significative.

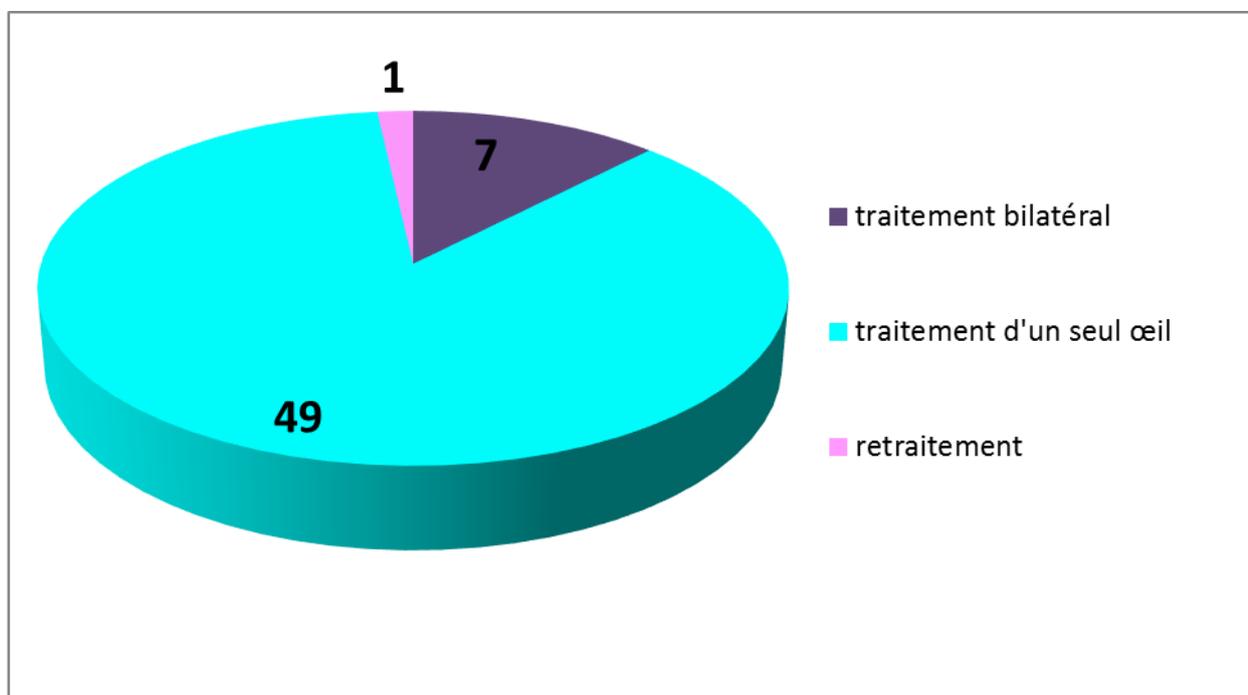
## III- Résultats :

### A. Epidémiologiques :

#### 1-Nombre de malades :

Notre étude inclue 57 patients soit 65 yeux.

7 patients ont reçu un traitement en bilatéral et un patient a eu un retraitement après un an.

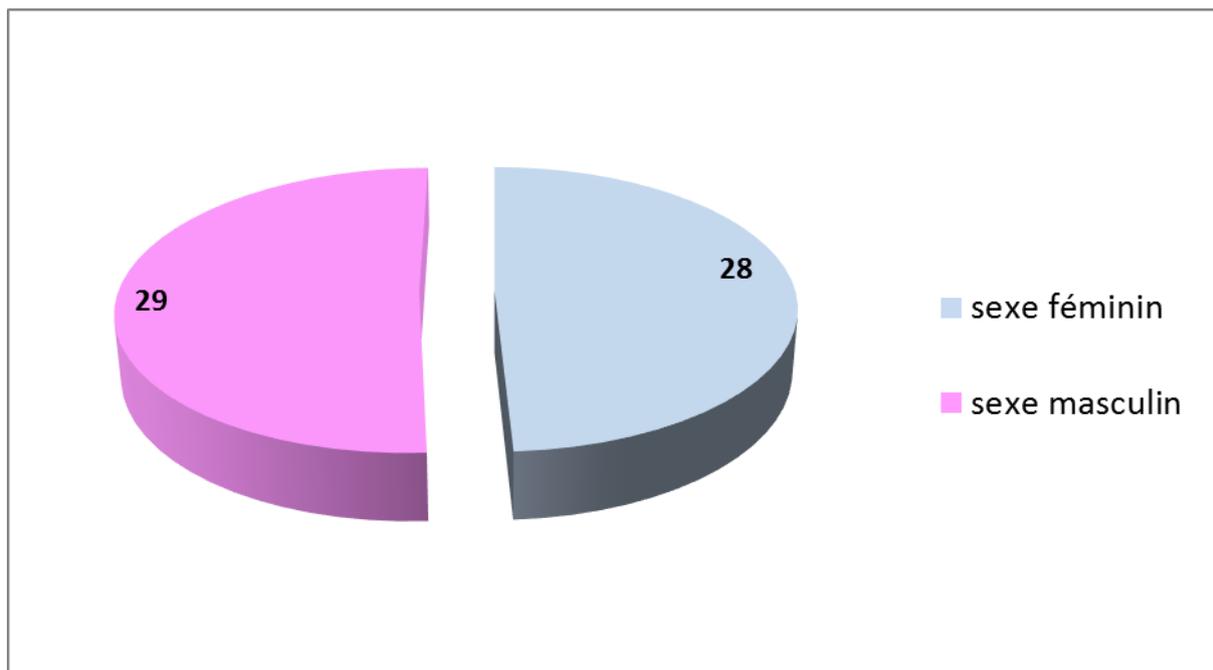


**Graphique 1** : répartition des patients en fonction de nombre d'yeux traités.

## 2-Sexe :

L'étude du sexe des patients de notre série retrouve une répartition égale des deux sexes ;

Le sex-ratio est de 1,03 H/F.

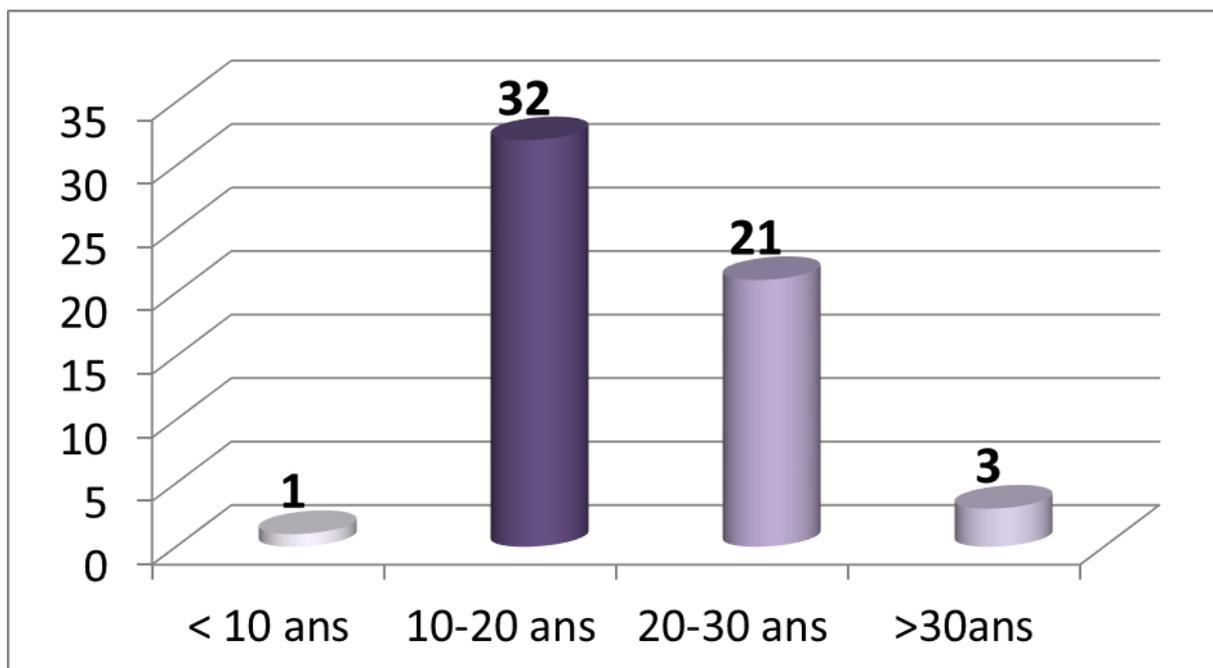


**Graphique 2 : répartition des patients selon le sexe**

### 3- Age :

L'âge moyen chez nos patients est de 19 ans +/- 5,7. [8 ans, 35ans]

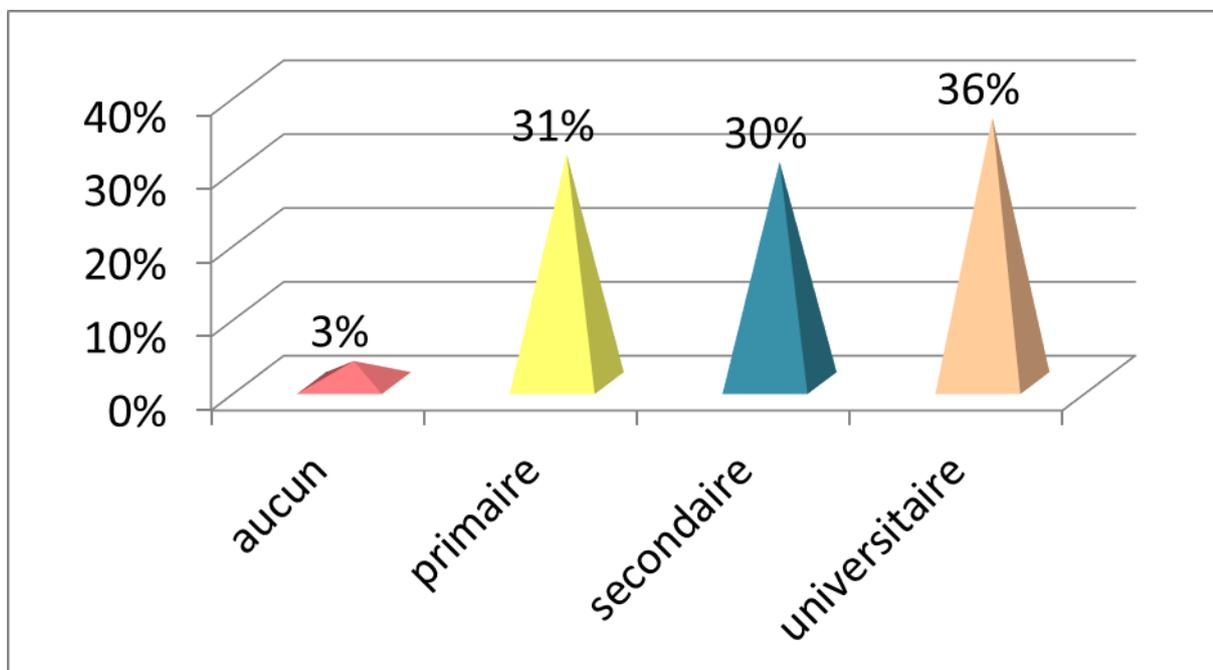
Le pourcentage des patients ayant moins de 20 ans est de 58%.



**Graphique 3:** répartition des patients selon l'âge

#### 4- Niveau scolaire :

La majorité des patients ont un niveau scolaire universitaire, les autres catégories d'étude sont expliquées par le jeune âge des patients.



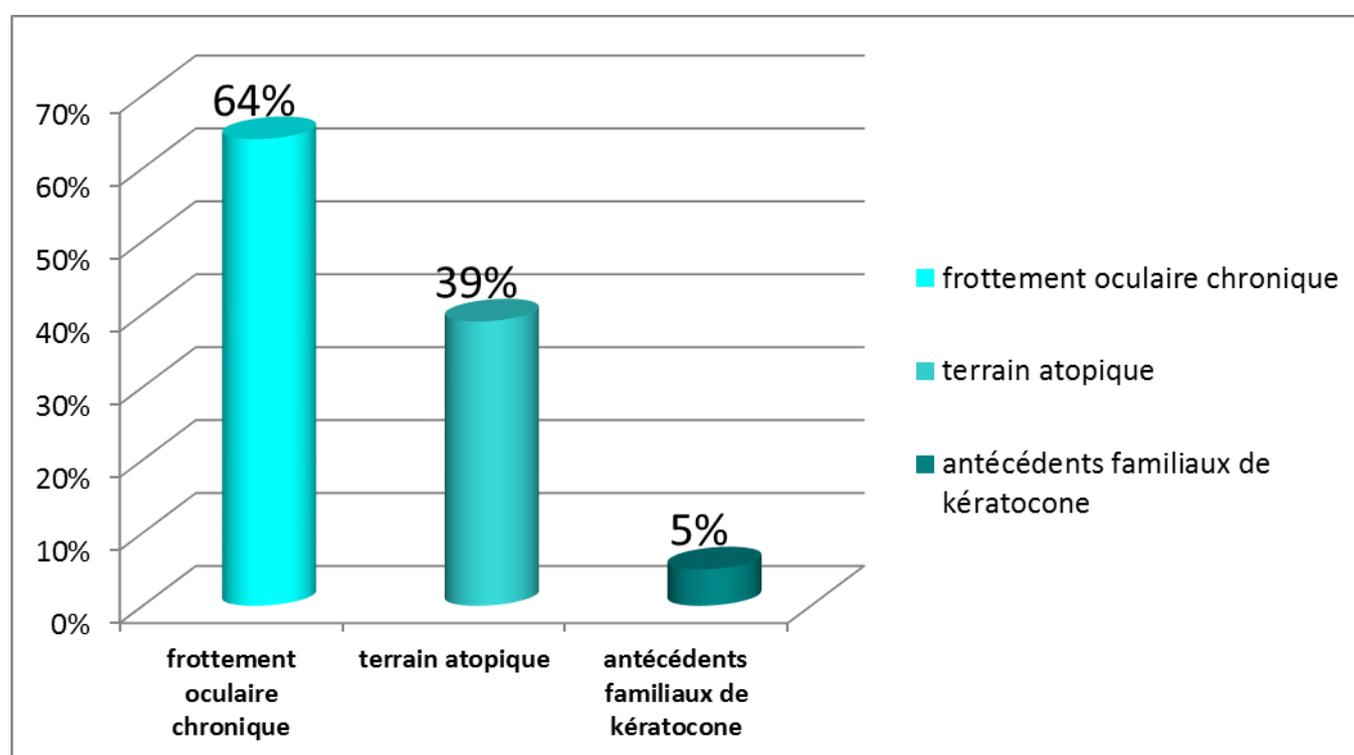
**Graphique 4 :** La répartition du niveau scolaire chez les patients de notre série.

## 5- Antécédents :

### 5.1 Antécédents Ophtalmologiques :

Les principaux antécédents sont représentés par la présence d'une histoire de frottement oculaire chronique chez 35 patients (64%) et occasionnel chez 12%, le terrain atopique a été retrouvé chez 22 patients soit 38% (antécédents de dermatite atopique lors du jeune âge, rhinite allergique) (graphique 5)

La recherche de cas similaire a décelé 3 cas de kératocône chez la fraterie des patients suivis dans notre formation.



**Graphique 5 : les antécédents ophtalmologiques chez nos patients**

### 5.2 Antécédents généraux et obstétricaux :

Un cas de lupus en rémission et deux femmes enceintes sont inclus dans notre série.

## **B. Etude clinique**

### **1. Signes Fonctionnels :**

Les principaux signes fonctionnels rapportés par les patients ou leurs familles sont la baisse d'acuité visuelle, la vision floue, la conjonctivite allergique, ou le frottement oculaire chronique.

Ces signes fonctionnels peuvent être isolés ou associés.

### **2. Examen ophtalmologique préopératoire:**

#### **2.1 Acuité visuelle :**

-L'acuité visuelle est jugée par l'échelle de Snellen utilisé dans notre service, puis convertie en log MAR pour l'analyse statistique.

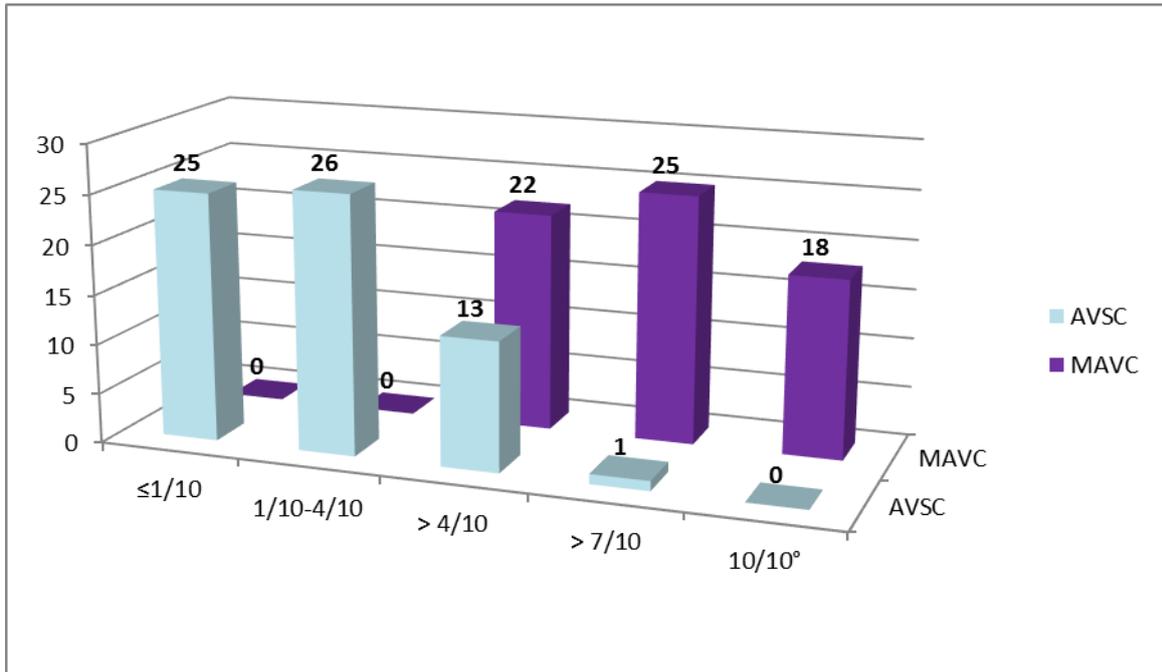
L'acuité visuelle sans correction est inférieure ou égale 1/10 dans 25 yeux entre 1/10 et 4/10 chez 26 patients.

-La majorité des patients sont équipés par lentilles rigides perméable aux gaz (rose K2 pour kératocône) 43 yeux (66%)

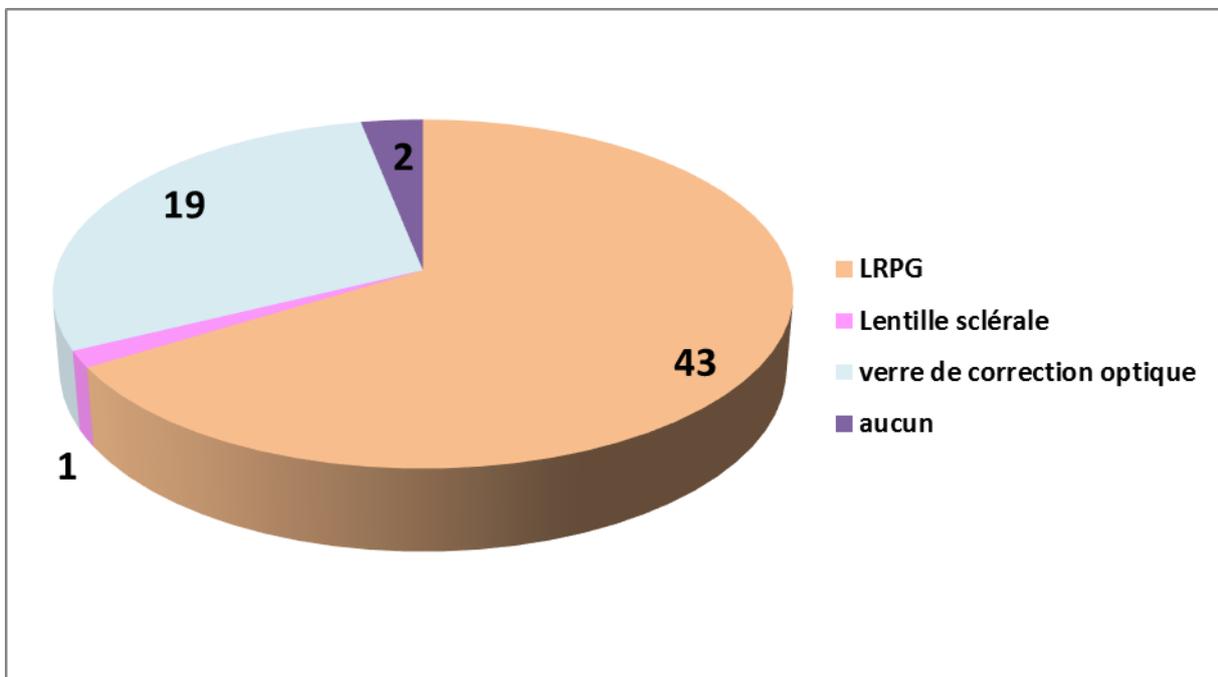
Un œil par lentille sclérale par intolérance aux lentilles rigides et 21 yeux (32%) par des verres de correction optique (cas de kératocône débutant, chez certains enfants par réticence des parents, ou refus de port de lentille par le patient)

-Après correction optique 18 patients ont vu leur acuité visuelle augmentée à 10/10 et 25 patients >7/10.

- l'acuité visuelle moyenne est de 7/10



**Graphique 7 :** Acuité visuelle préopératoire mesurées chez les patients avant et après correction optique

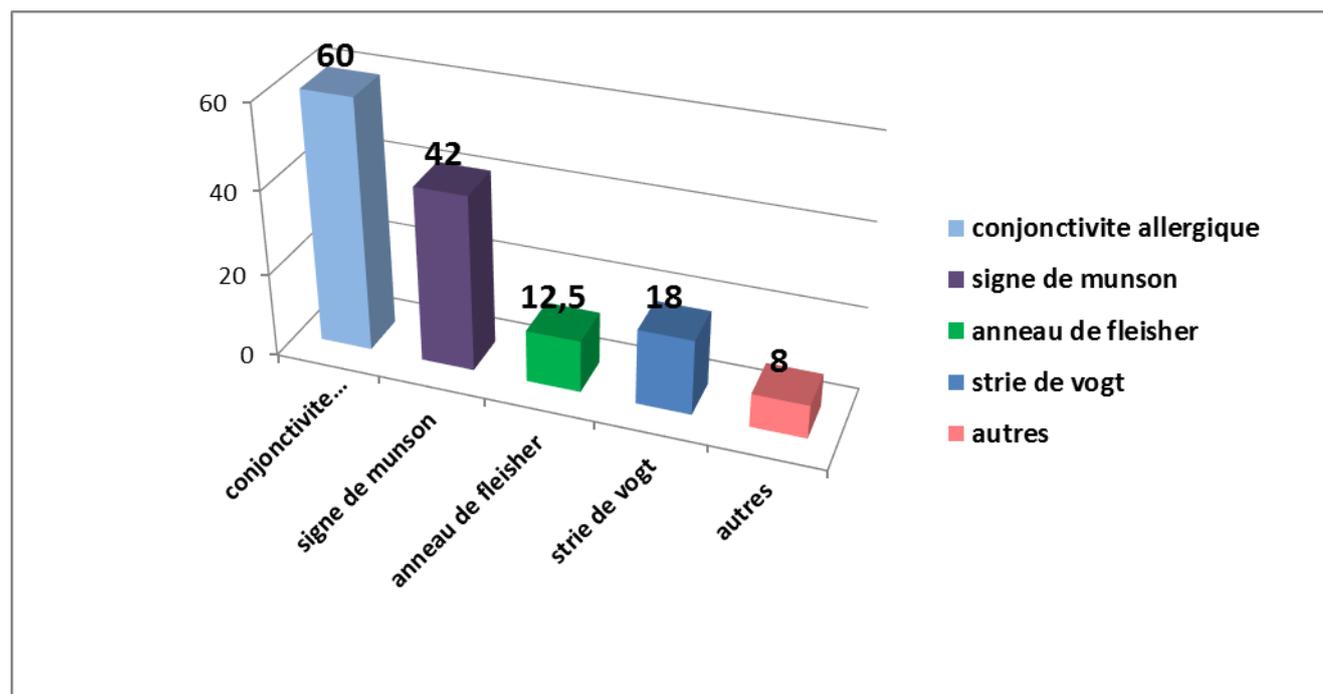


**Graphique 8 :** type de correction optique prescrite chez nos patients

## 2.2 Examen biomicroscopique :

Les principaux signes cliniques soulevés lors de l'examen ophtalmologique sont les signes de conjonctivite allergique et le signe de Munson.

Les résultats de l'examen biomicroscopique sont représentés dans le graphique 9.



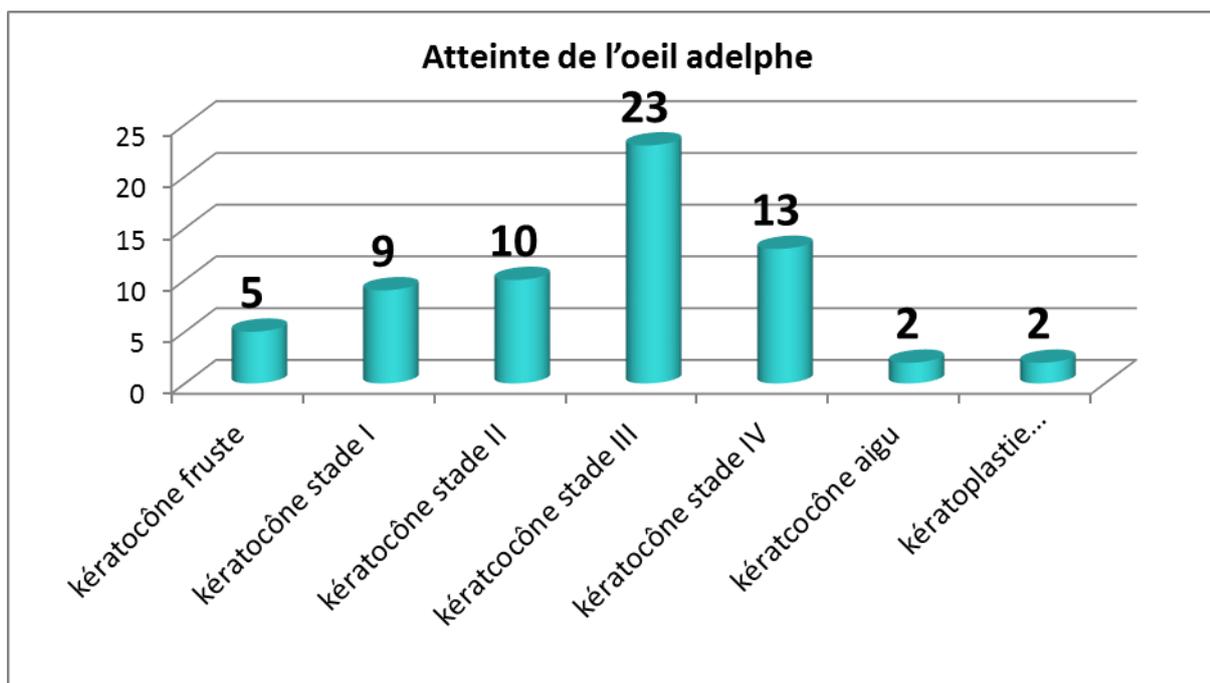
**Graphique 9** : répartition des signes cliniques retrouvés chez nos patients

Les autres signes cliniques sont :

- ✓ la cataracte cortisonique chez un patient.
- ✓ le strabisme de l'œil adelphe chez un patient.
- ✓ L'amblyopie chez 3 enfants.

### 2.3 L'œil adelphe :

L'étude clinique et topographique de l'œil adelphe trouve différents stade de gravité du kératocône allant d'un kératocône fruste aux séquelles de kératocône aigu.



**Graphique 10** : type de l'atteinte de l'œil adelphe chez nos patients

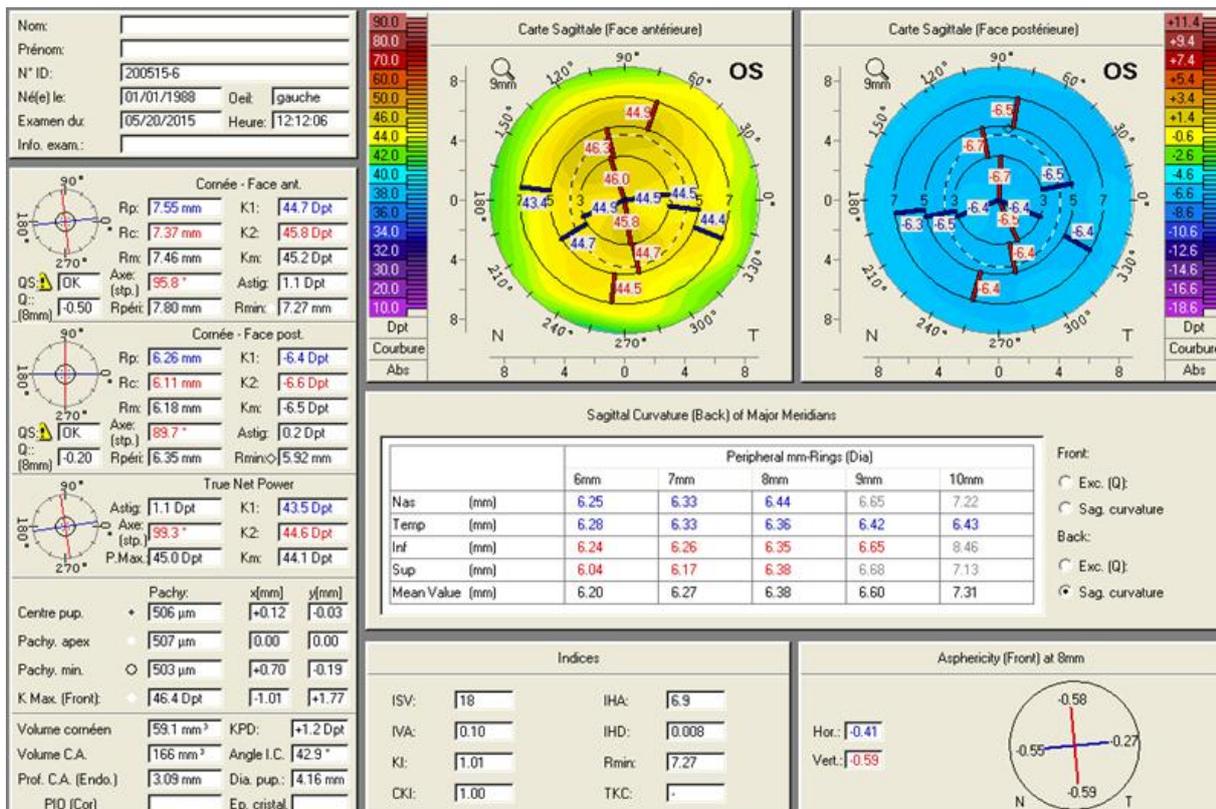
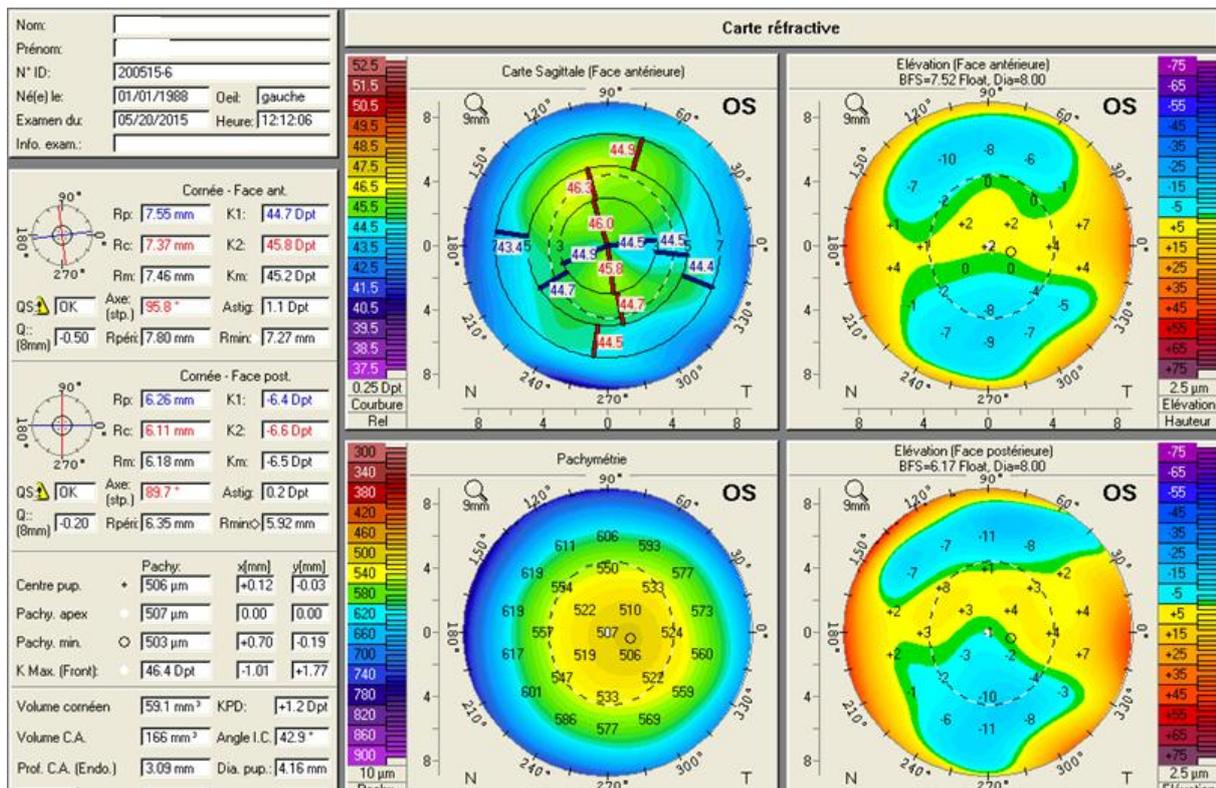


Figure 1 : kératocône fruste (carte réfractive et carte sagittale du même patient)

## C- examen topographique

Tous les patients ont bénéficié d'une topographie cornéenne préopératoire (Pentacam). (Figure 2)

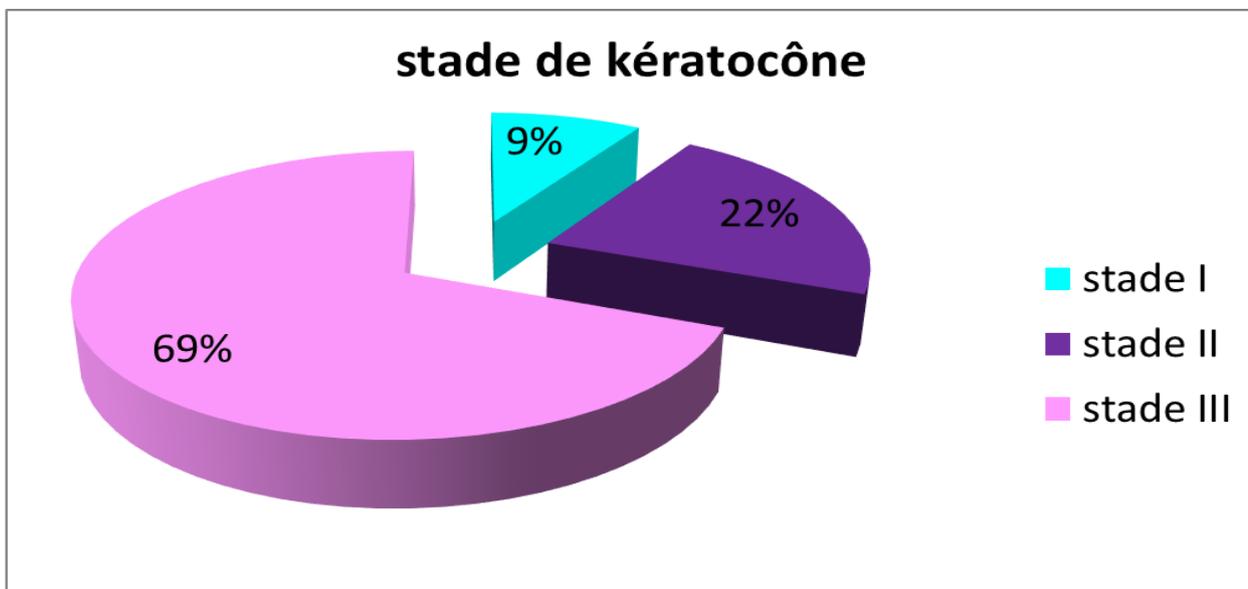


**Figure 2** : Appareil de topographie cornéenne Pentacam de notre service

### 1- Stade de kératocône :

La classification de Krumeich a été adoptée pour stratifier les patients selon des degrés de gravité différents.

Le stade III étant le plus fréquent chez nos patients.



Graphique 11 : Les différents stades de kératocône chez nos patients selon la classification de Krumeich

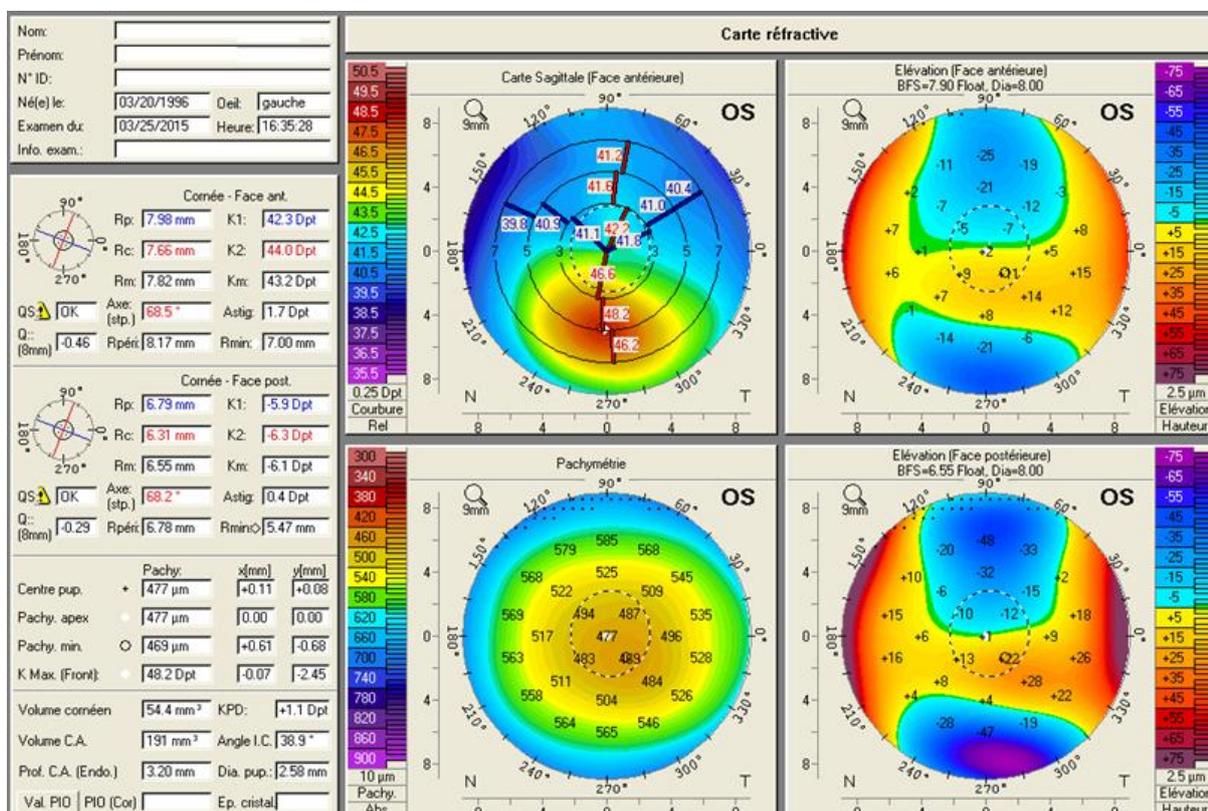


Figure 3 : topographie cornéenne d'un kératocône stade I

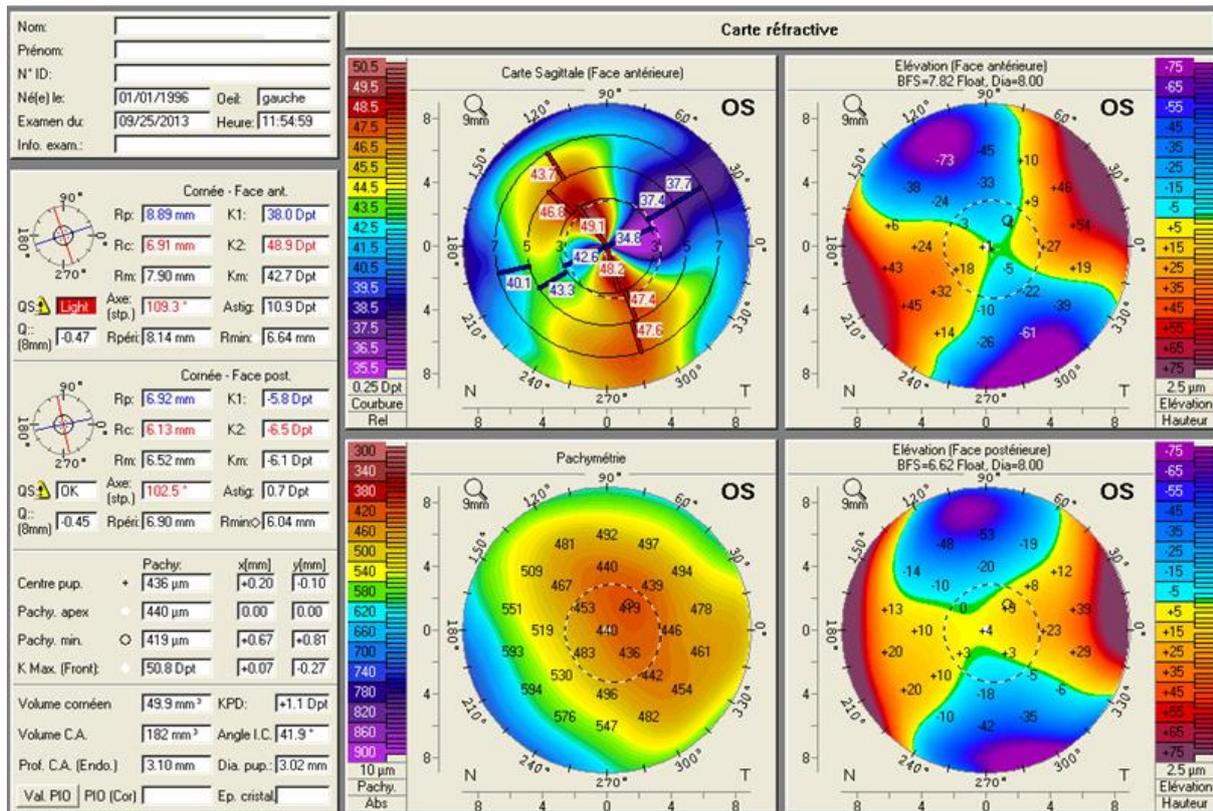


Figure 4 : topographie cornéenne d'un kératocône stade II

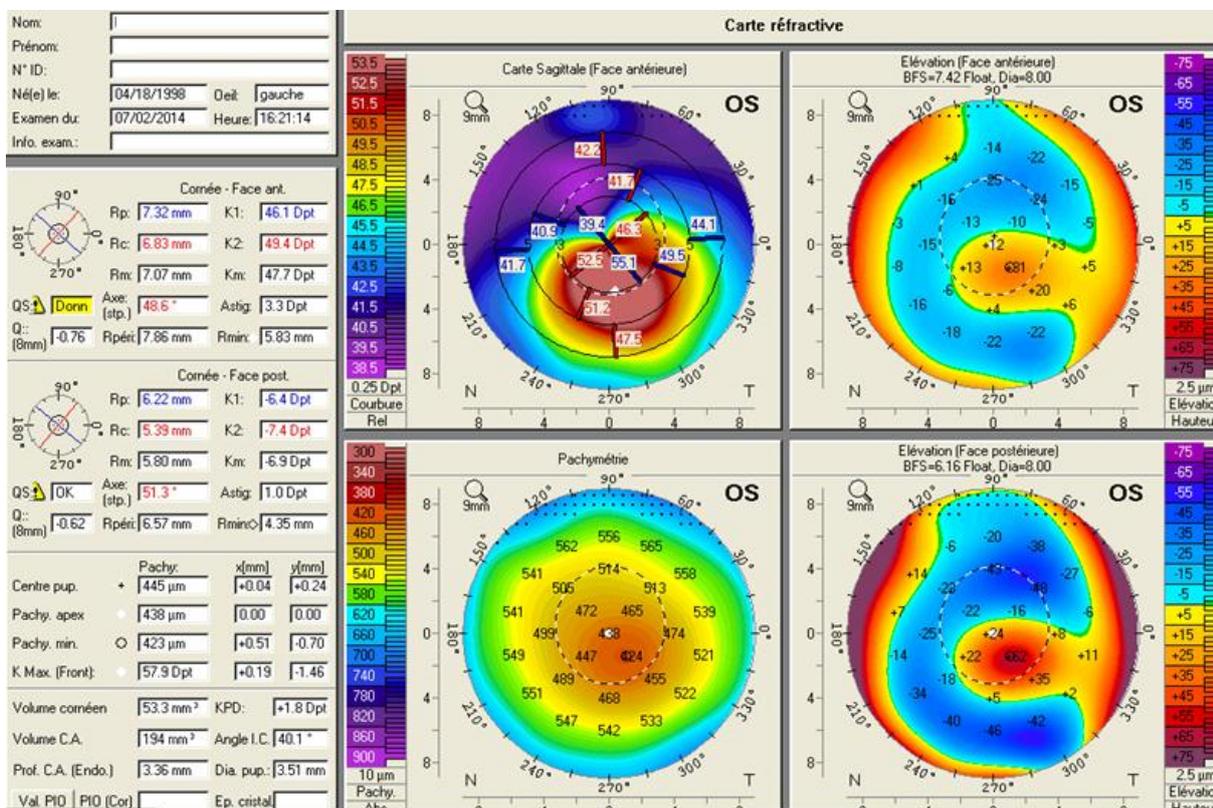


Figure 5: topographie cornéenne d'un kératocône stade III

## 2- Les résultats topographiques :

Les différents paramètres topographiques étudiés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau :** les différents paramètres topographiques étudiés chez nos patients.

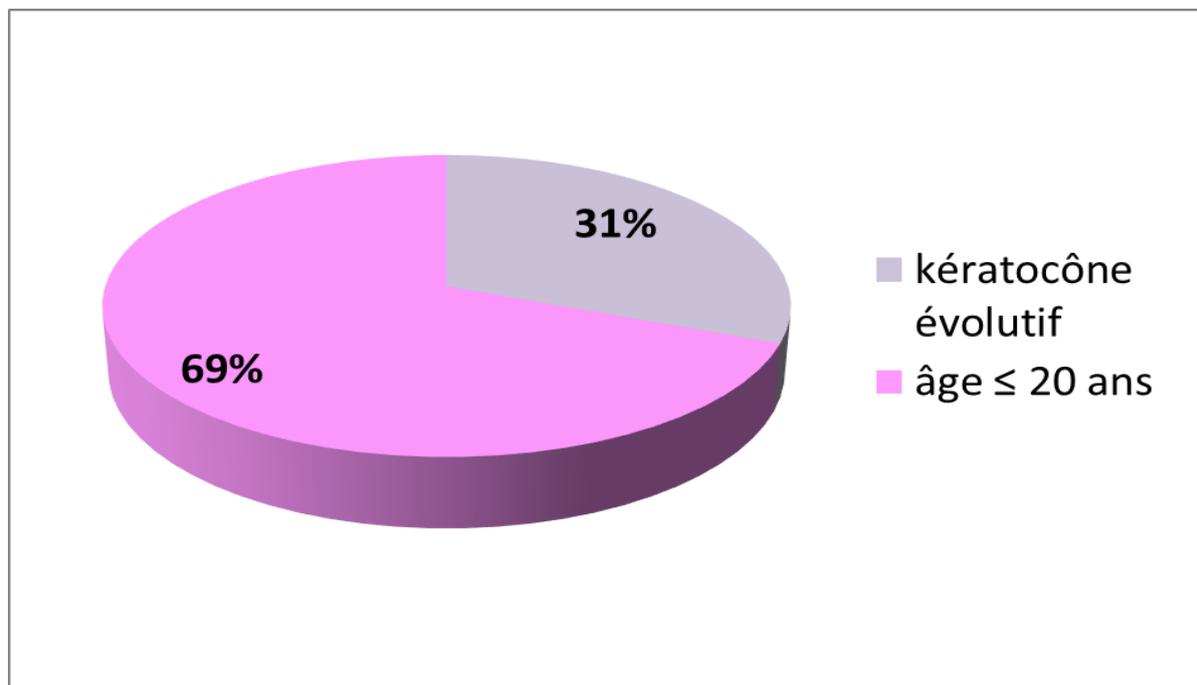
K max	pachymétrie	Astigmatisme cornéen	K moyen	R optique
57,5+/-6,4	448+/-34	4,68+/-3	48+/-3,6	7,02+/-0,4

## D- Indications thérapeutiques

Les principales indications de crosslinking du collagène cornéen ont été posées chez des enfants ou des jeunes adultes dont l'âge est moins de 20 ans ou en cas de kératocône évolutif ; dont 2 femmes enceintes.

Les patients ayant un kératocône évolutif (en se basant sur les critères détaillés auparavant) représentent 69% des patients.

Les jeunes patients dont l'âge est inférieurs ou égal à 20 sont inclus dès la première consultation, ils représentent 31% des patients.



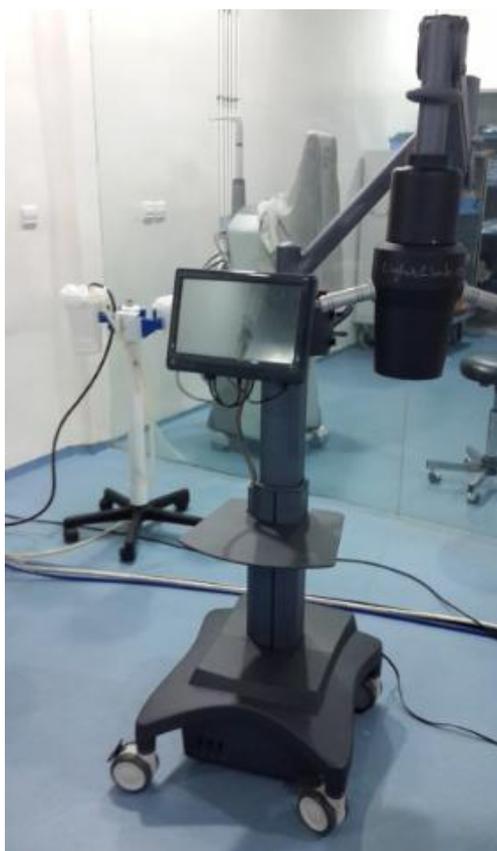
**Graphique 12 :** répartition des patients selon les indications thérapeutiques de crosslinking.

## E- le traitement physique : le CXL

### 1- le protocole thérapeutique :

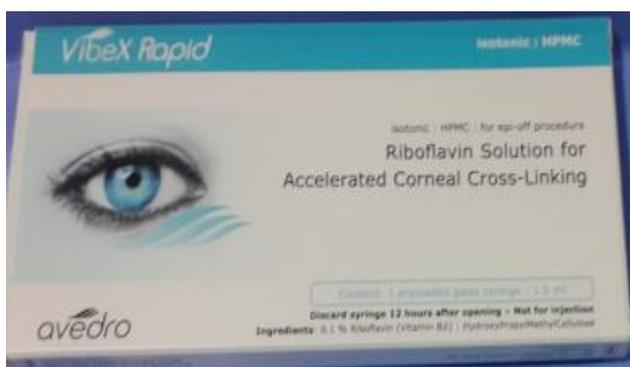
Les patients ont reçus tous le protocole thérapeutique suivant :

- ✓ Le protocole accéléré modifié : 30 minute d'instillation de riboflavine  
1goutte/ 3 min puis 14 minute d'irradiation par UVA. (Figure 5 et 6)



a : Appareil de crosslinking utilisé dans  
notre service.

( Lightmed lightlink-CXL)



b : la Riboflavine (vibex rapid)



c: la table operatoire

**Figure 6:** le matériel nécessaire pour la procédure de crosslinking

### Les étapes du Crosslinking :



1. Installation du patient et instillation d'un anesthésique topique



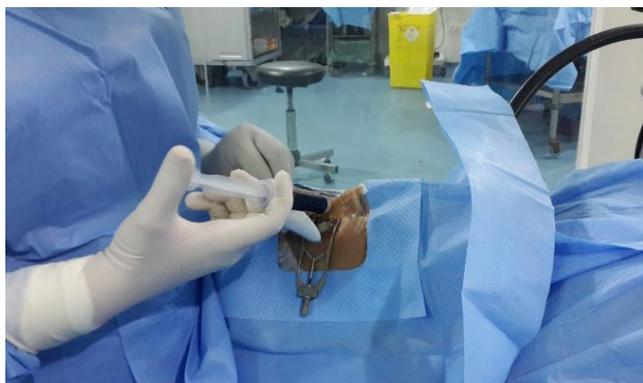
2. Badigeonnage soigneux de la face



3. Mise en place d'un champ stérile



4. mise en place d'un blépharostat



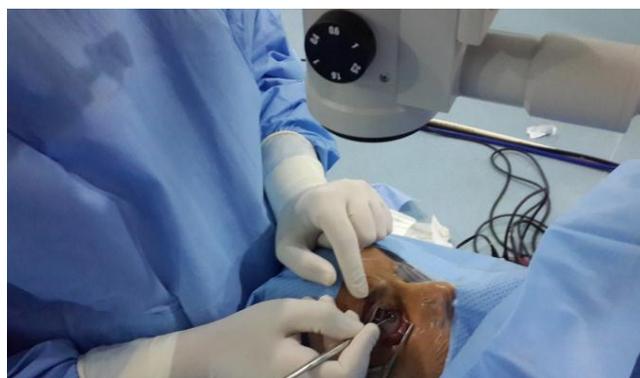
5. Instillation de Bétadine diluée à 5%



6. Rinçage abondant de la Bétadine



7. Marquage d'une zone de 8 mm



8. Désépithélialisation soigneuse par scarificateur



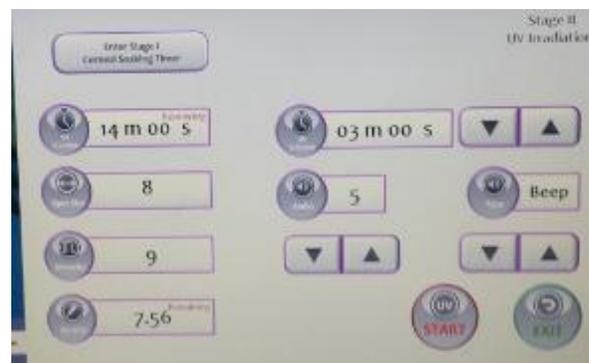
9. Rinçage de la cornée



10. Réglage de la première étape :  
1 instillation / 3min pendant 30 min



11. Une goutte est instillé à chaque signal de l'appareil



12. réglage de la deuxième étape :  
UVA pendant 14 min 9mW/cm<sup>2</sup>.  
l'énergie totale est de 7,56J/cm<sup>2</sup>



13. les UVA sont délivrées de façon continue avec arrêt toute les 3min pour instiller la riboflavine



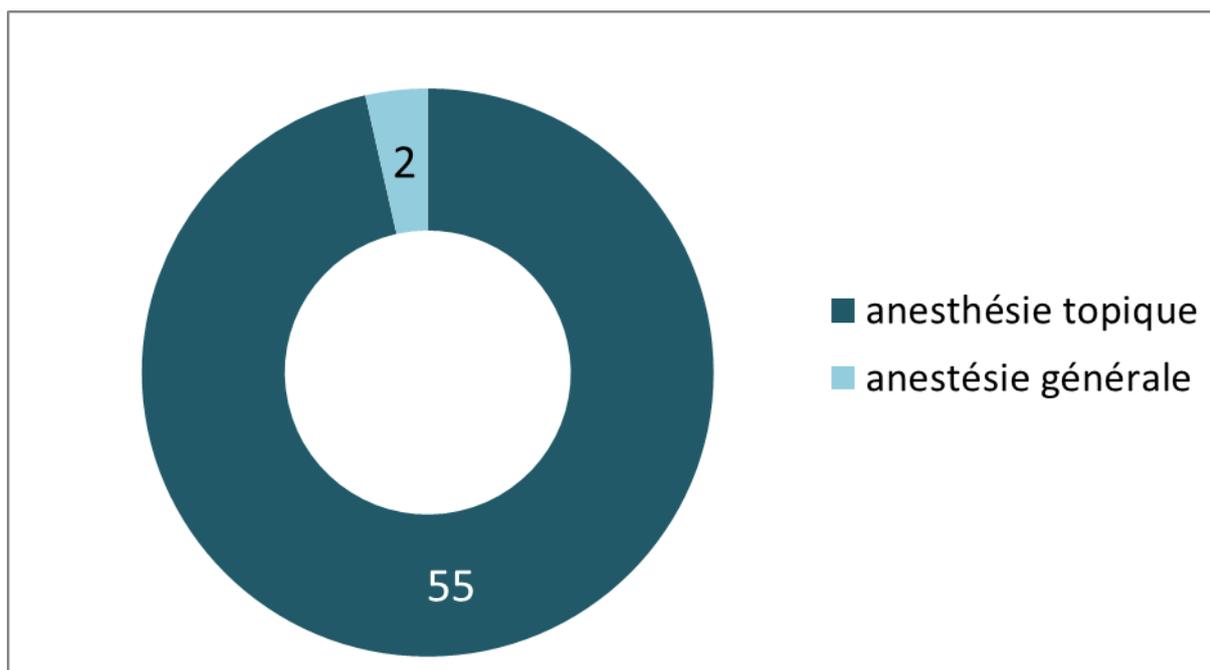
14. Rincage abondant à la fin de la procedure.  
Instillation d'un collyre antibiotique et mise en place d'une lentille pansement

**Figure 7:** les étapes de crosslinking.

## 2- Type d'anesthésie :

Le crosslinking est réalisé en ambulatoire, l'anesthésie topique a été pratiquée chez la majorité de nos patients.

Nous avons eu recours à l'anesthésie générale chez deux enfants ayant 8 et 11 ans respectivement (les plus jeunes de notre série)



Graphique 13 : type d'anesthésie pratiquée.

## 3- Incidents opératoires :

Ils sont à type de :

- ✓ réulsion oculaire peropératoire durant l'irradiation, elle est expliquée par une douleur à la fin de l'intervention,
- ✓ La position opératoire en décubitus dorsal est mal tolérée par la majorité des patients.

#### 4- Traitement post opératoire :

Tous les patients ont reçu un traitement antibiotique local (la Tobramycine) avec une lentille pansement en fin d'intervention.

Le traitement postopératoire comprenait un antalgique par voie orale (le Paracétamol), des lubrifiants oculaires, un antibiotique par voie locale (l'Azithromycine) et une corticothérapie locale à base de la Dexaméthasone (après cicatrisation complète) pendant un mois avec une dégression progressive.

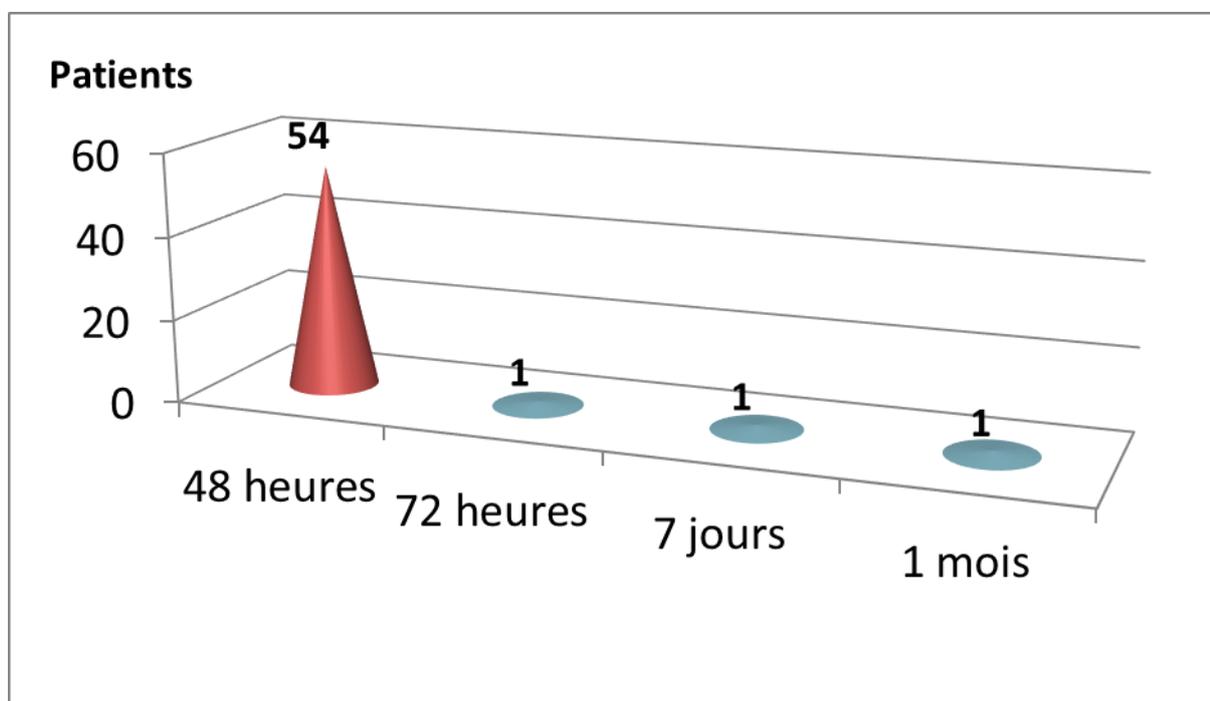
#### 5-Examen postopératoire des patients :

##### 5.1 La cicatrisation :

Les patients étaient surveillés quotidiennement pendant 48h en ambulatoire jusqu'à la ré-épithélialisation complète puis ablation de la lentille thérapeutique.

Le délai de cicatrisation est de 48 heures chez 54 patients.

2 patients avaient un retard de cicatrisation en rapport avec une kératite infectieuse.



Graphique14 : Délai de cicatrisation cornéenne

En l'absence de complications, les patients ont été revus dans un délai d'une semaine, puis à 1 mois, à 3mois à 6 mois puis deux fois par an.

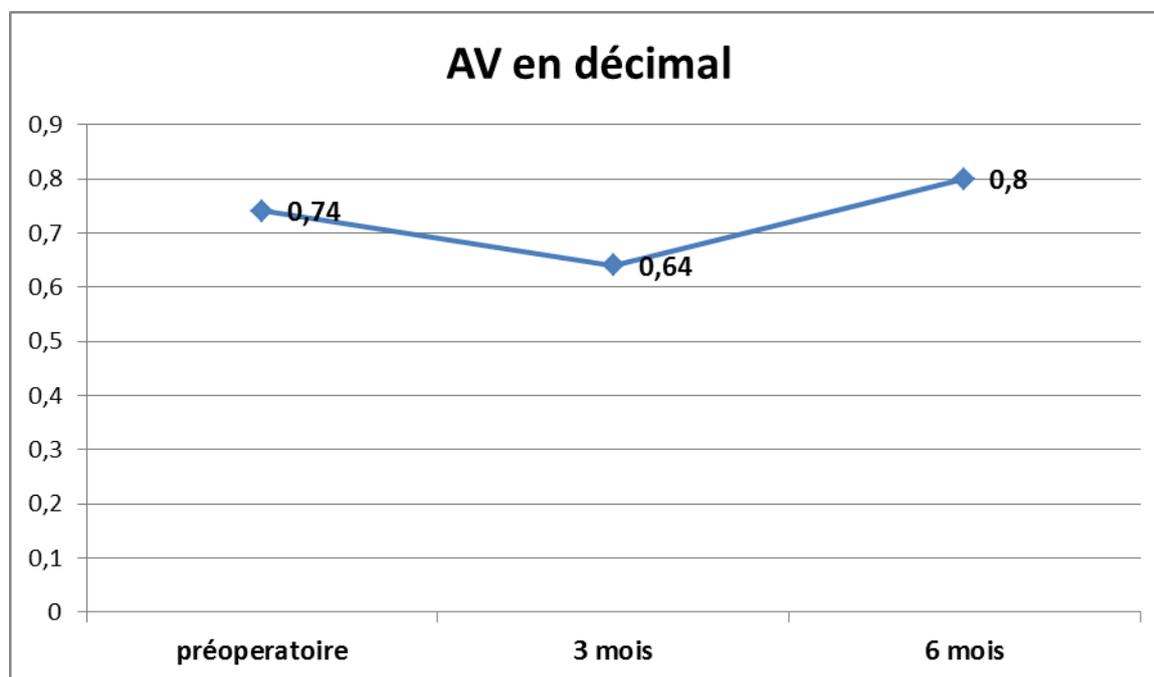
L'examen des patients comportait :

- ✓ l'acuité visuelle corrigée.
- ✓ une biomicroscopie : cherche essentiellement les complications cornéennes,
- ✓ une mesure du tonus oculaire.
- ✓ un examen du fond d'œil.

### 5.2 L'acuité visuelle post opératoire :

L'acuité visuelle corrigée montre une stabilisation de l'AV durant les 6 mois qui suit le crosslinking.

L'AV moyenne finale est de 7/10.



**Graphique 15:** évolution de l'acuité visuelle à 3 et 6 mois après CXL

### **5.3 Complications et échec:**

#### **5.3.1 Précoce :**

- ✓ La douleur post opératoire :

Tous les patients ont accusé une douleur post opératoire de degrés variable pendant la première nuit.

- ✓ Infiltrats stériles : chez un patient.

- ✓ Retard de cicatrisation épithéliale :

Cicatrisation au bout de 72 heures chez un patient.

- ✓ la kératite infectieuse chez 2 patients :

-Un cas de kératite para-axiale chez une patiente lupique en rémission.

(figure7)

-Un cas de kératite périphérique faisant 1 mm, en rapport avec le non application de traitement post opératoire.

Dans les deux cas la récupération fonctionnelle était bonne.

- ✓ Un cas d'œdème de cornée qui a régressé après 4 jours de traitement symptomatique. (Figure 8)

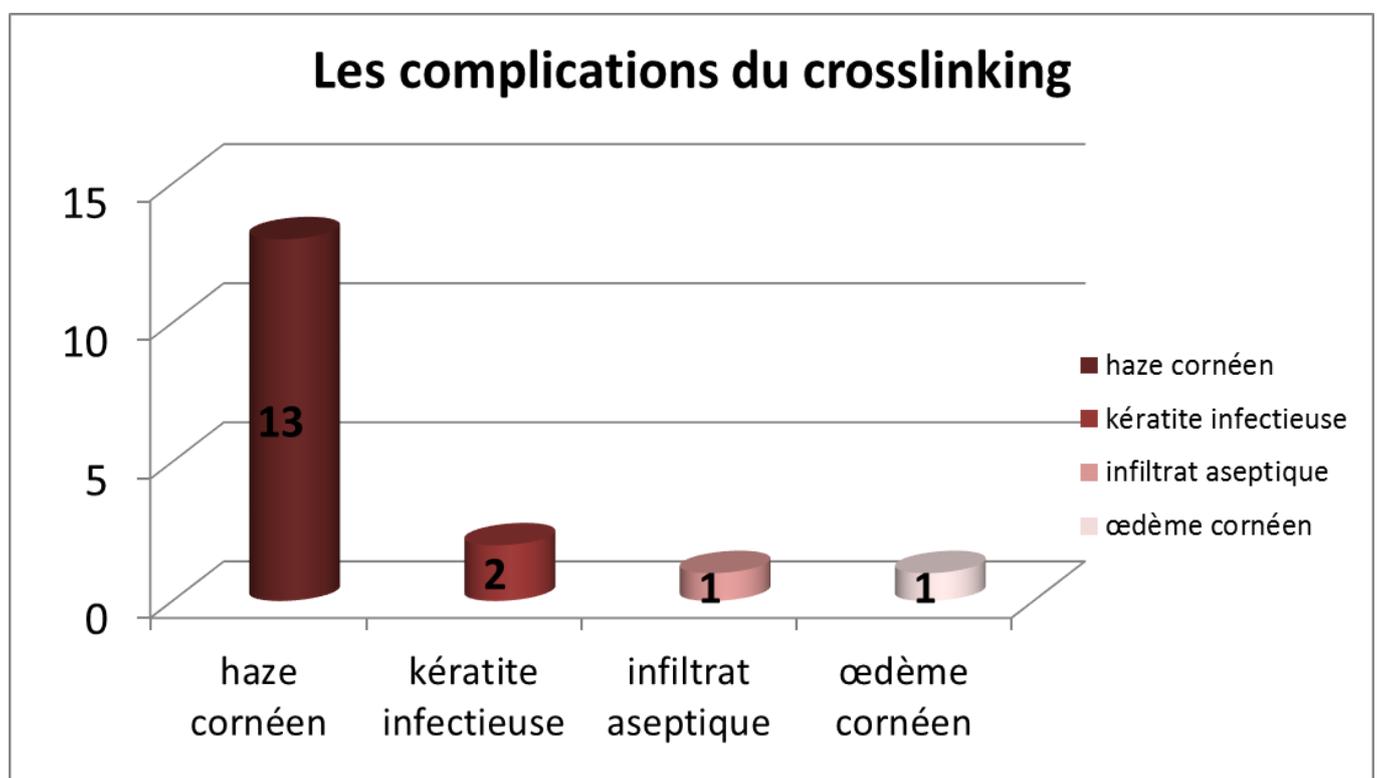
### 5.3.2 Tardives :

✓ Haze cornéen : (figure9)

C'est la complication la plus fréquente chez nos patients :

- \* 7 patients ont présenté un haze transitoire coté à 0,5+ (Trace de haze à peine détectable)
- \* 6 patients ont présenté un Haze coté à 1+ (Haze faible n'affectant pas la réfraction)

Dans tous les cas ce haze a disparu à la consultation du 3<sup>ème</sup> mois.



Graphique 16 : Répartitions des complications

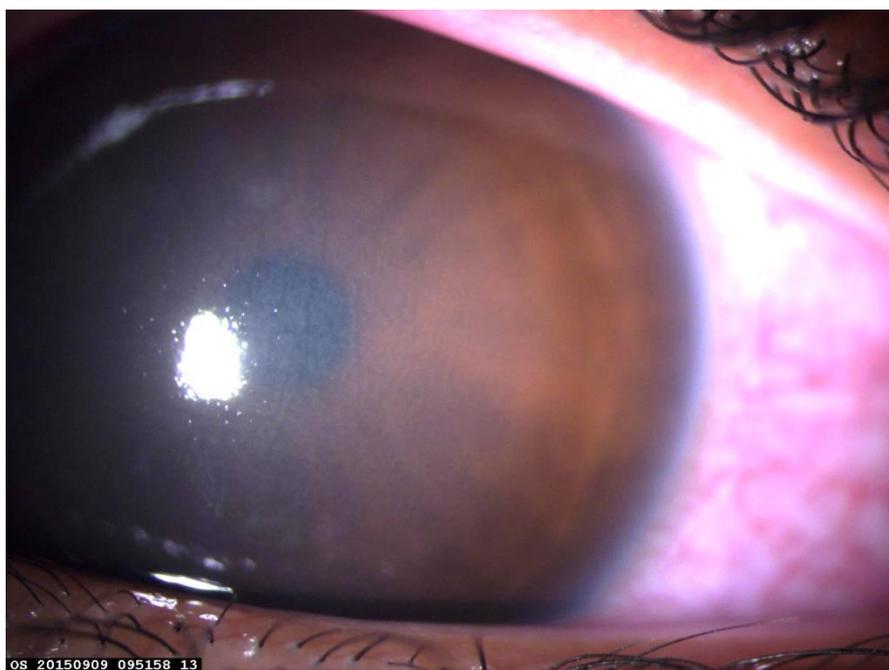
### 5.3.3 L'échec du crosslinking :

Il est défini par :

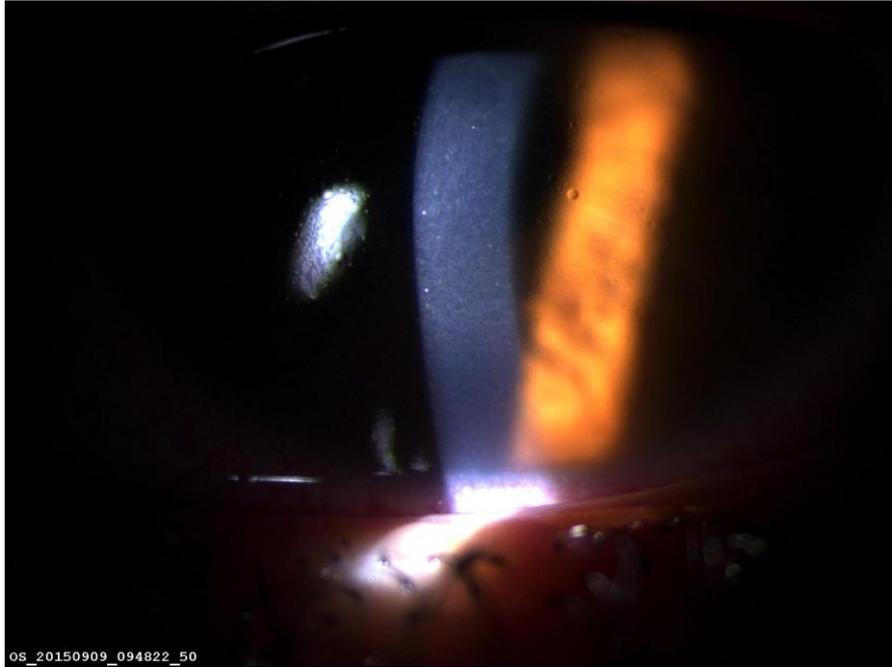
Une progression de la kératométrie de plus de 1 D en 6 mois ou plus de 2 D en un an : constatée chez 3 patients ce qui représente 6% de notre série.



**Figure 8** : Abscès de cornée faisant 3,5mm de grand axe, haze cornéen axial et plis descemetiques



**Figure 9** : œdème cornéen diffus



**Figure 10 : Haze cornéen**

#### **5.4 retraitement :**

Le retraitement a été pratiqué après un an chez un enfant de 15 ans qui on a constaté une évolution de la maladie avec une pachymétrie ne contre indiquant pas un retraitement par CXL.

## **6. Examens paracliniques post opératoires:**

### **6.1. Topographie cornéenne :**

La topographie cornéenne de contrôle à un mois, à 3 mois puis tous les 6 mois a été pratiquée chez tous les patients. Les paramètres étudiés sont :

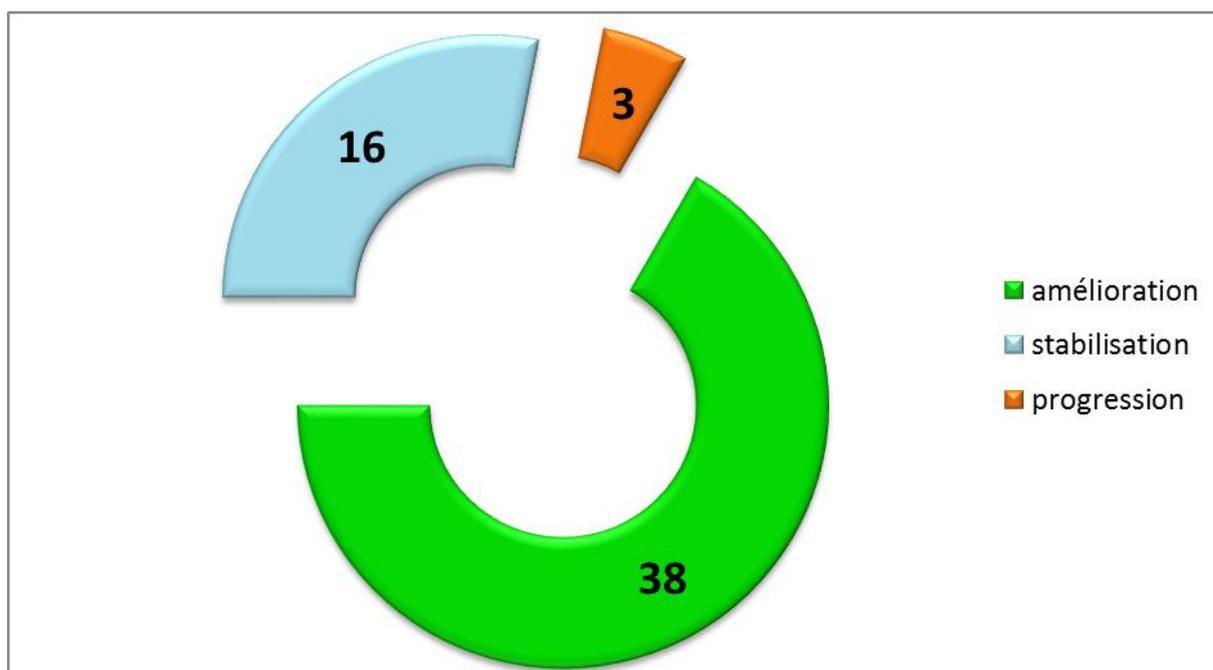
La kératométrie maximale (K max)

La pachymétrie minimale.

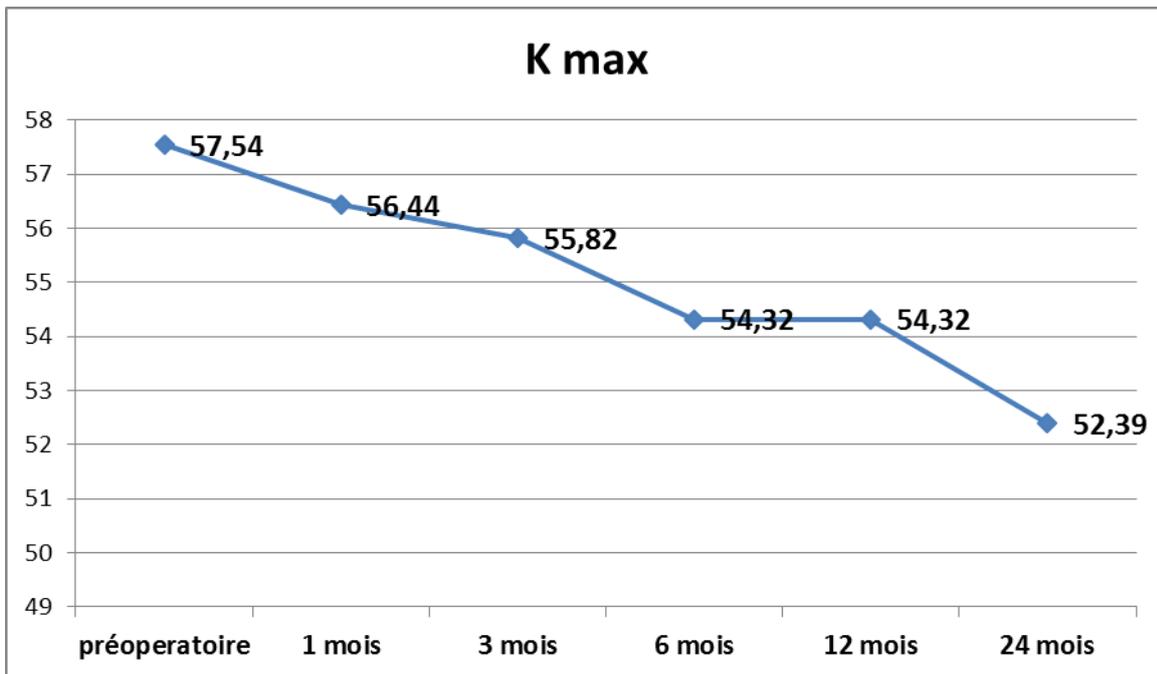
L'astigmatisme cornéen moyen.

On a noté :

- ✓ Une stabilisation de la maladie chez 16 patients (29%)
- ✓ Une progression chez 3 patients (5%)
- ✓ Une amélioration chez 38 patients (66%)



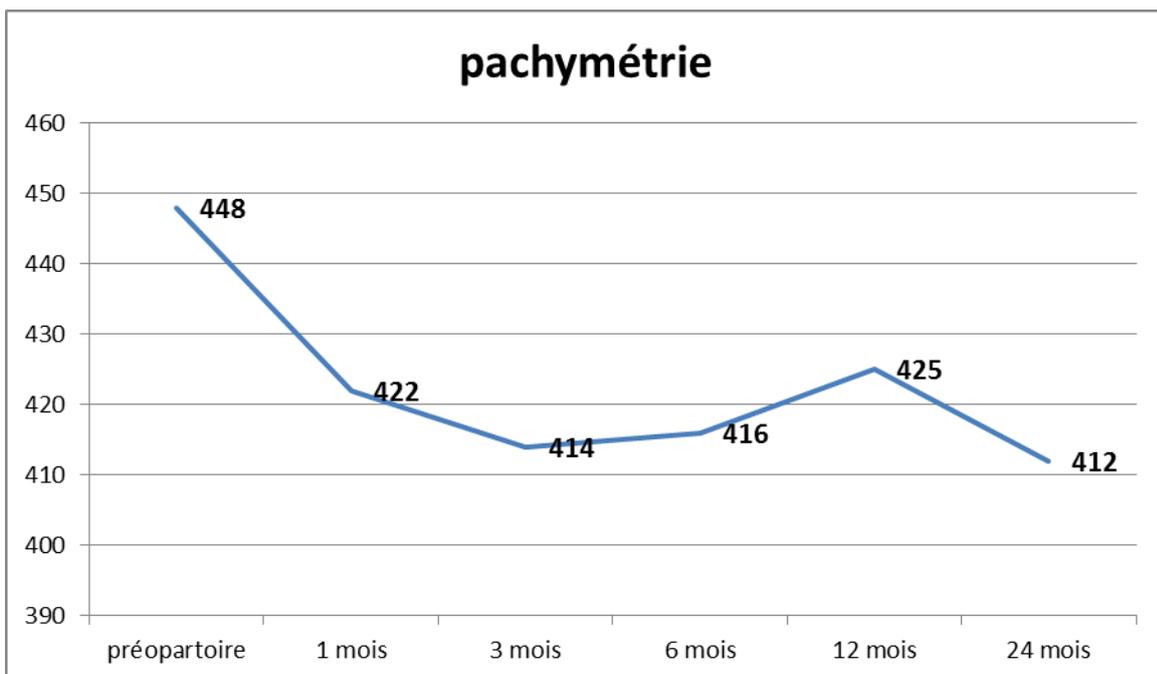
**Graphique 17 : évolution topographique chez nos patients**



**Graphique 18** : évolution de la kératométrie maximale après CXL

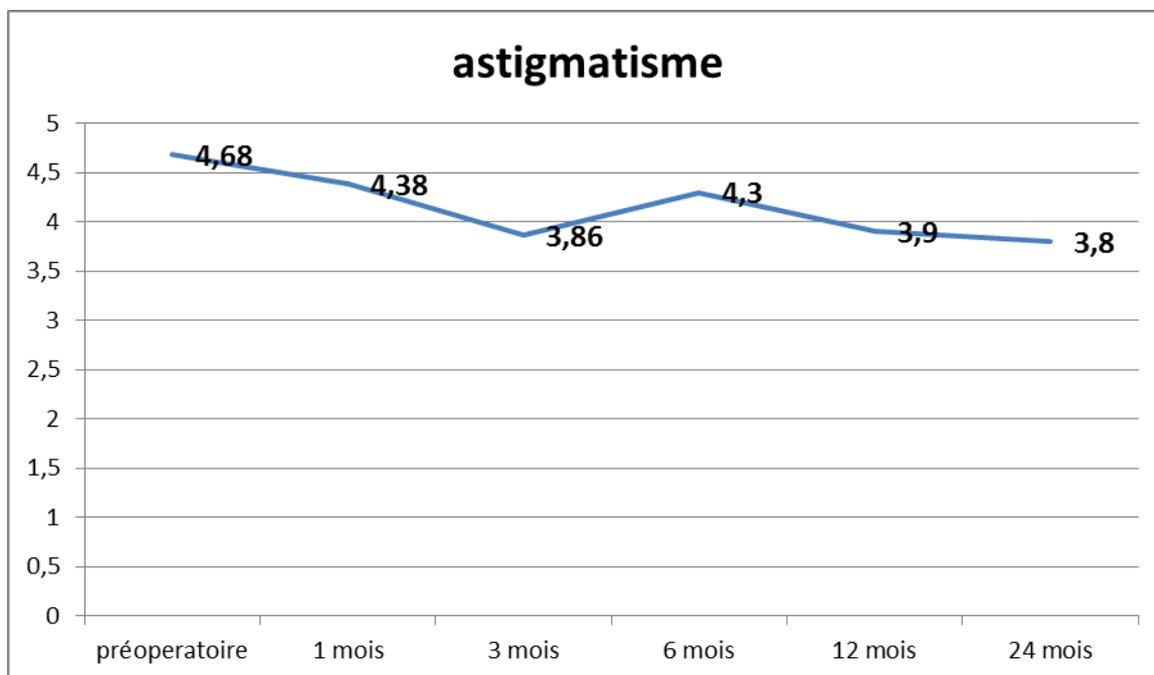
On a remarqué une amélioration statistiquement significative de la kératométrie au fil du temps (à 3 mois  $p=0,024$  et à 6 mois  $p=0,009$ )

Cette baisse n'est pas significative à 1 an et à 2 ans ( $p=0,128$  et  $p=0,094$  respectivement) à cause probablement de la taille de notre échantillon.



**Graphique 19** : évolution de la pachymétrie après CXL.

On note une baisse de la pachymétrie moyenne de 26 $\mu$ m après CXL, néanmoins les changements de pachymétrie ne sont pas significatifs à 6, 12 et 24 mois respectivement.



Graphique 20 : évolution de l'astigmatisme après CXL

L'évolution de l'astigmatisme moyen montre une amélioration qui est statistiquement significative à 6mois et un an ( $p=0,018$  et  $0,042$ ) respectivement.

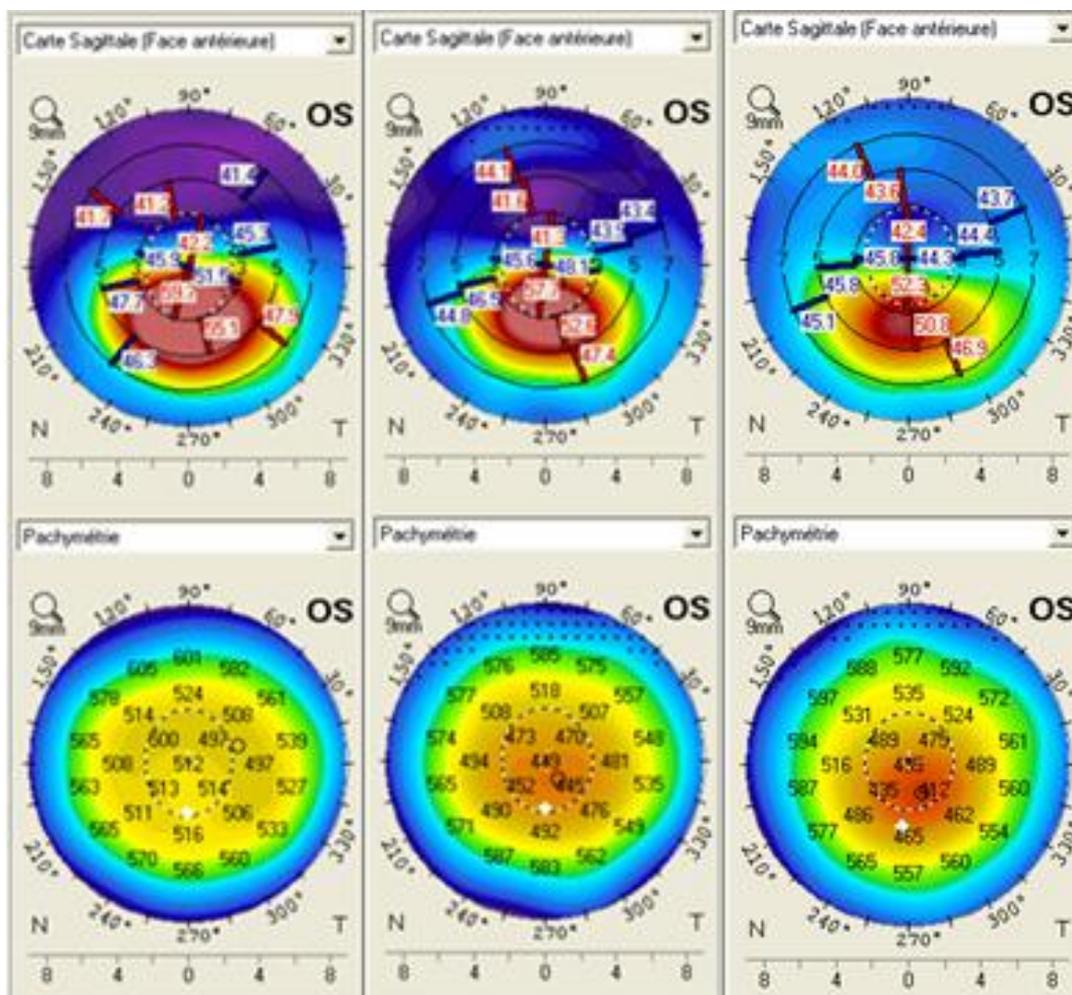


Figure 11 : évolution favorable d'un kératocône chez un enfant de 13 ans ; 6 et 12 mois après CXL

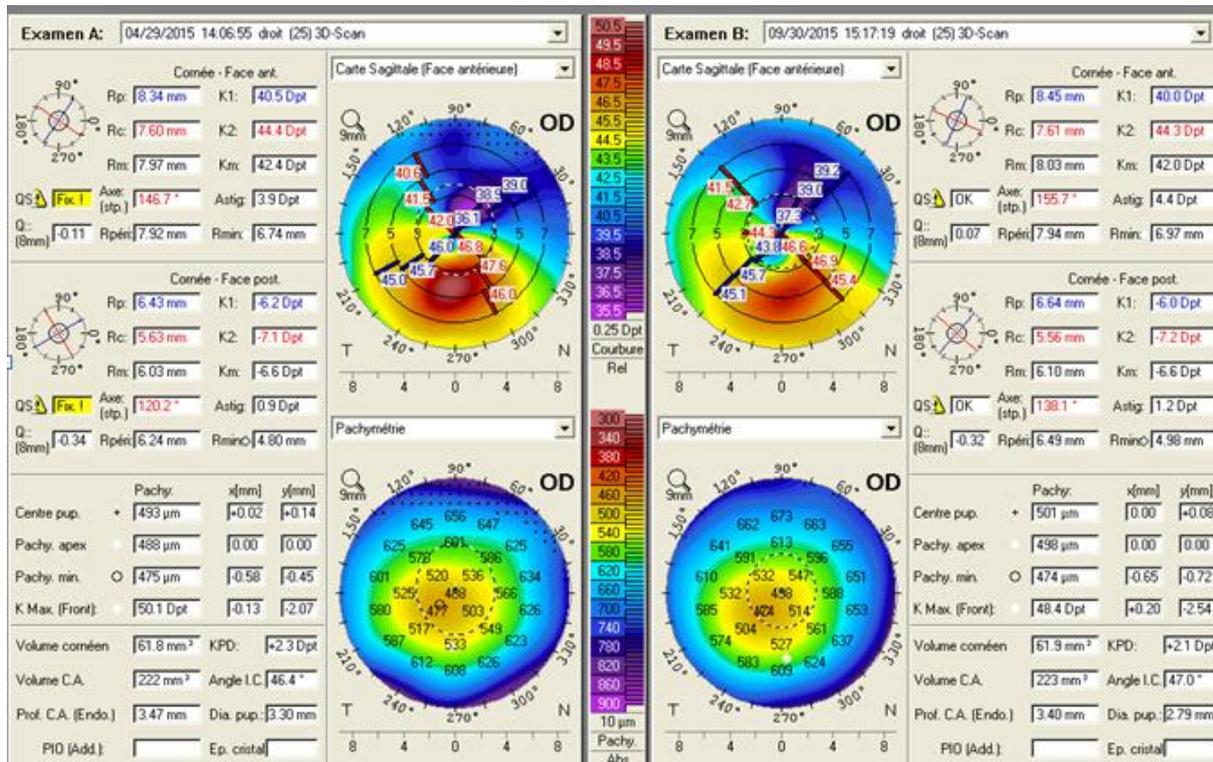


Figure 12 : évolution favorable chez un autre enfant

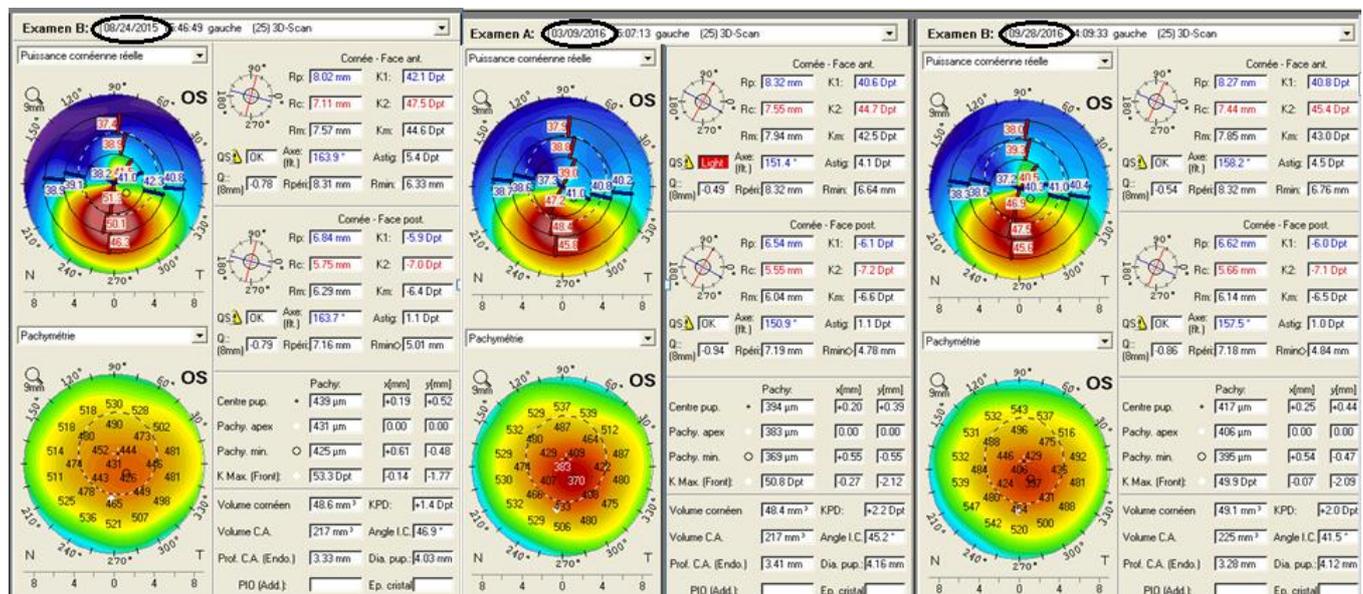


Figure 13 : un autre cas d'une patiente de 21 ans avec bonne évolution après un an

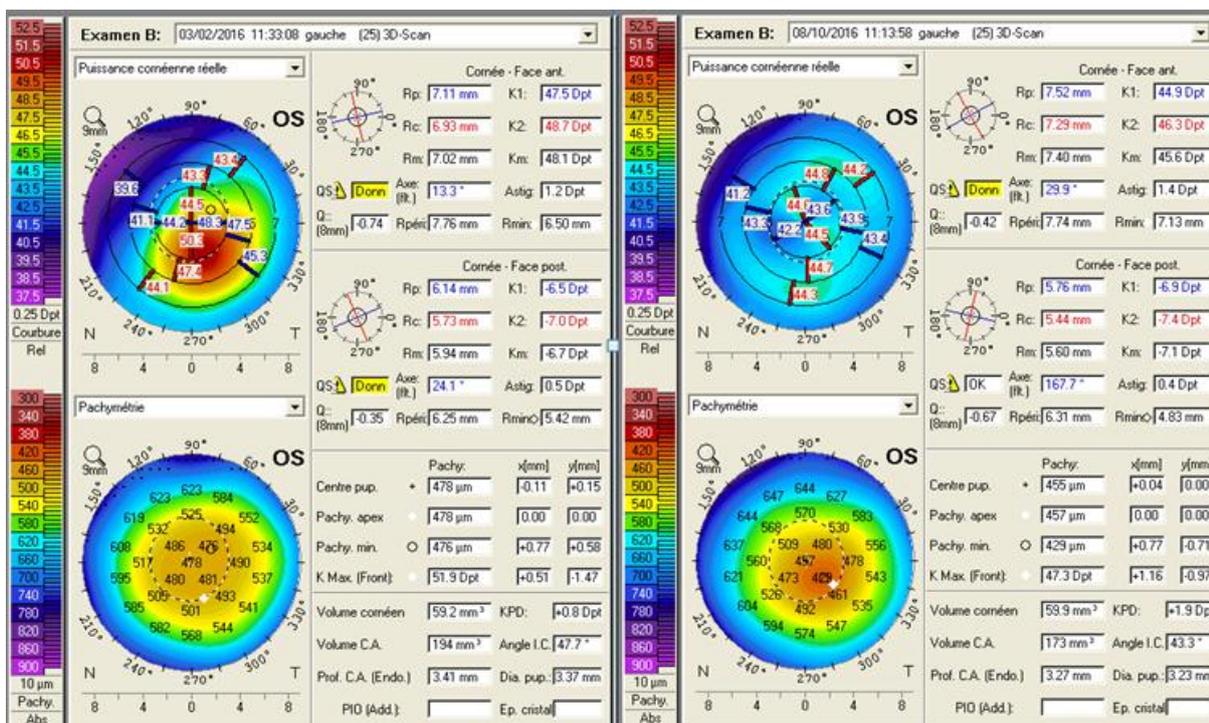


Figure 14 : aspect 6mois puis 12 mois après CXL. La K max est passée de 51,9D à 47,3D

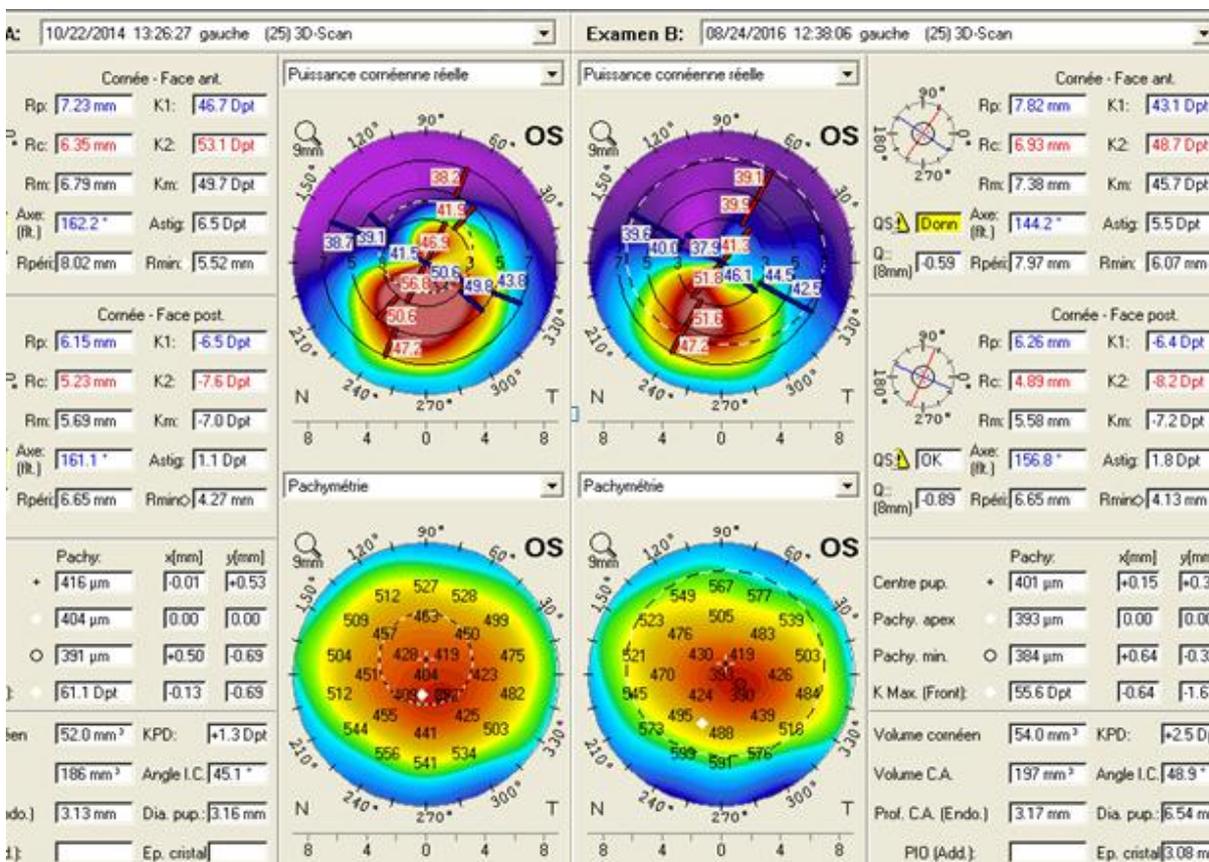


Figure 15 : évolution favorable chez une patiente de 16 ans après 24 mois

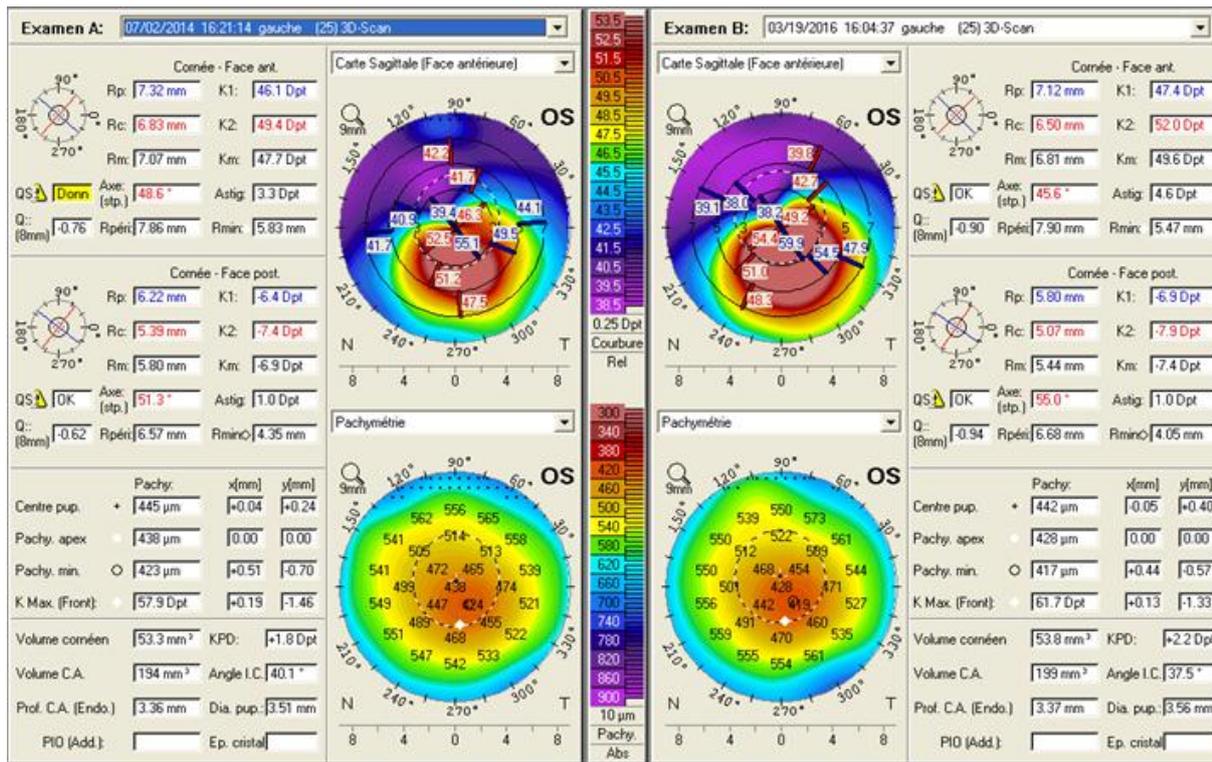


Figure 16 : progression chez une patiente de 19 ans

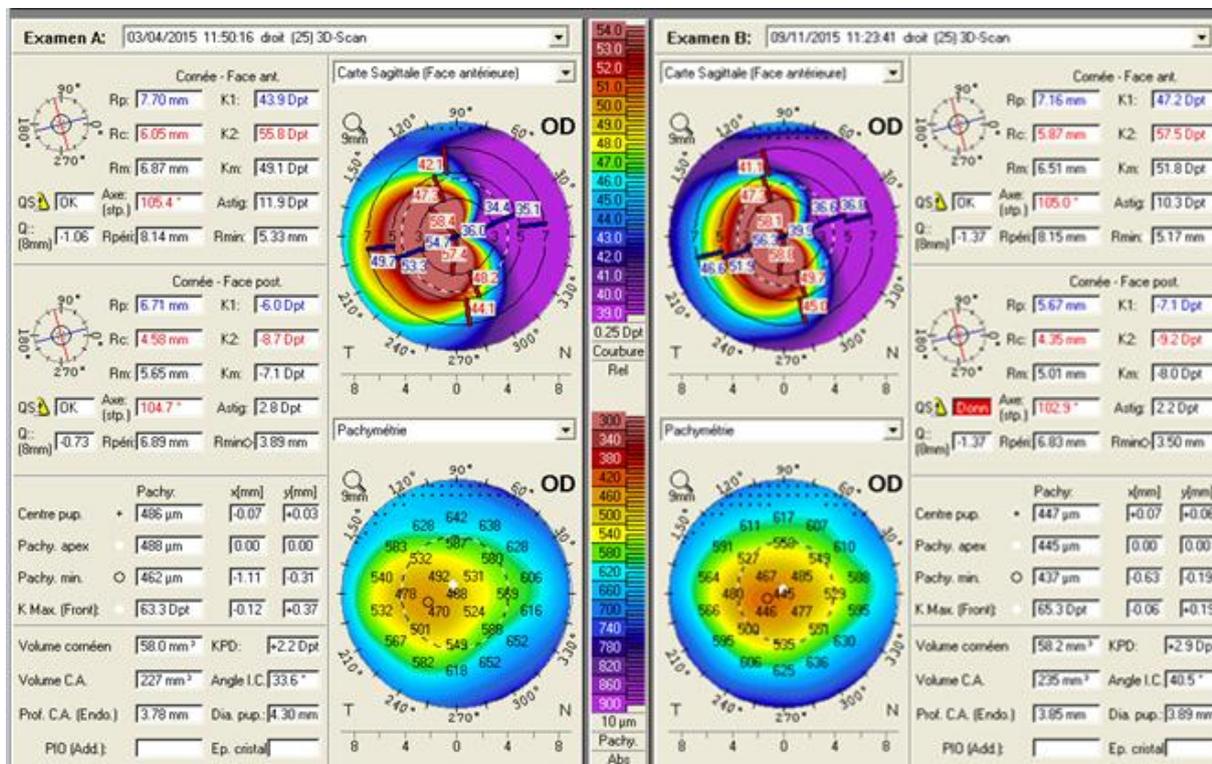


Figure 17 : progression chez un enfant de 15 ans chez qui un retraitement a été pratiqué.

## **6.2-OCT du segment antérieur:**

Certains patients ont bénéficié d'une OCT du segment antérieur après 15 jours, elle a été pratiquée pour 24 yeux. La ligne de démarcation a été étudiée.

- ✓ Elle est continue chez 11 yeux. (Figure 18-20)
- ✓ discontinue chez 6 yeux. (Figure 21)
- ✓ absente chez 7 yeux. (Figure 22)

L'étude de la relation entre l'efficacité du CXL et la qualité de cette ligne n'a pas pu être établie du faite du nombre insuffisant des patients ayant eu cet examen.



**Figure 18** : appareil OCT Spectral domaine de notre service

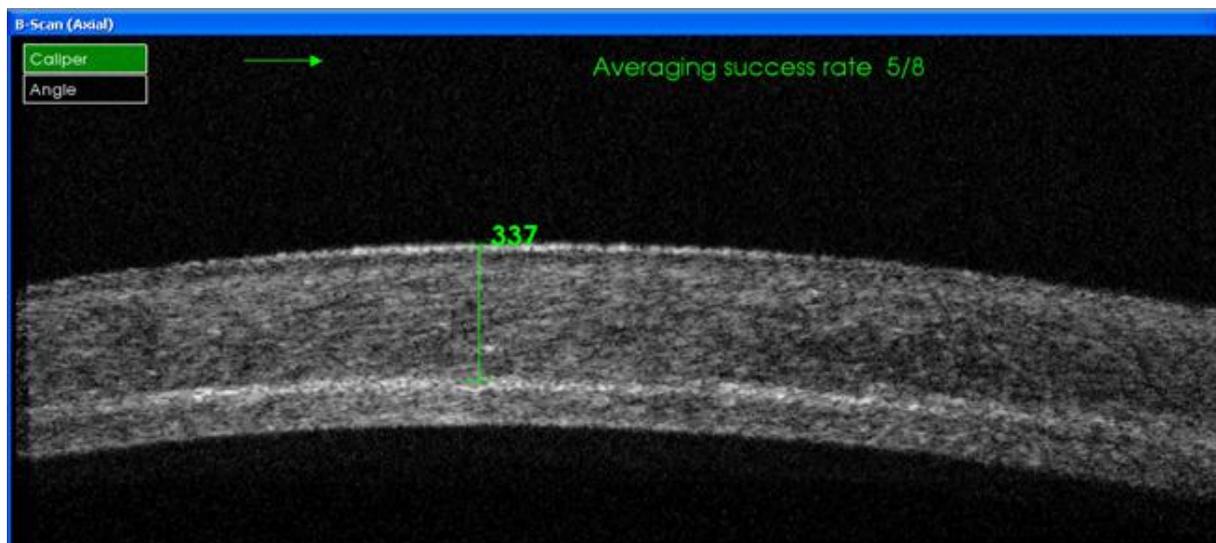


Figure 19 : ligne de démarcation continue située à 337  $\mu\text{m}$  dans le stroma

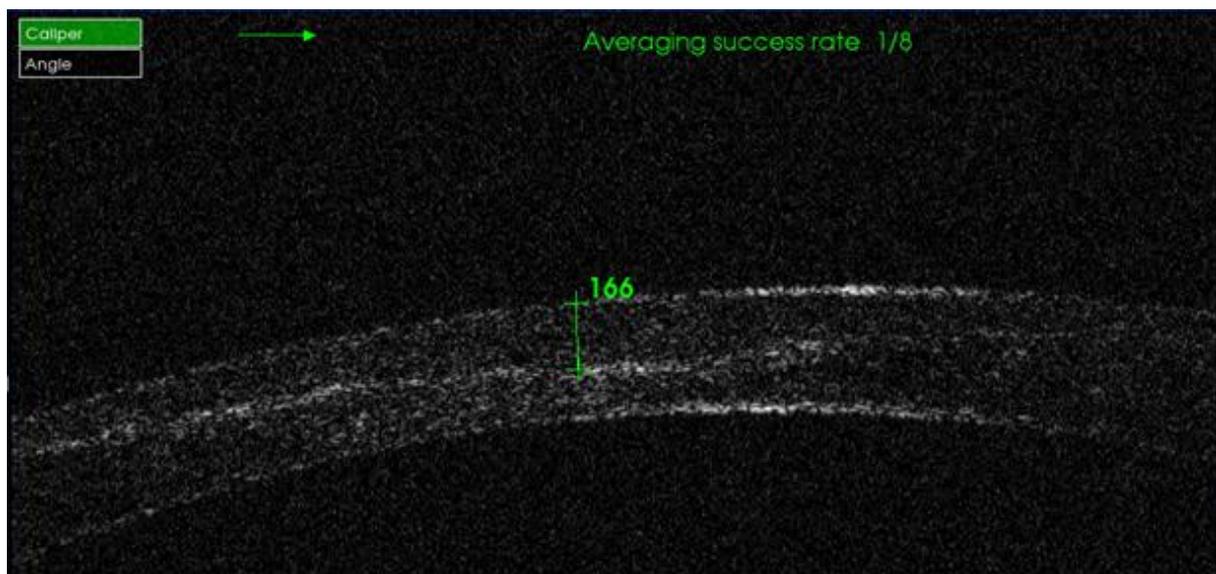


Figure 20 : ligne de démarcation située à une profondeur de 166 $\mu\text{m}$

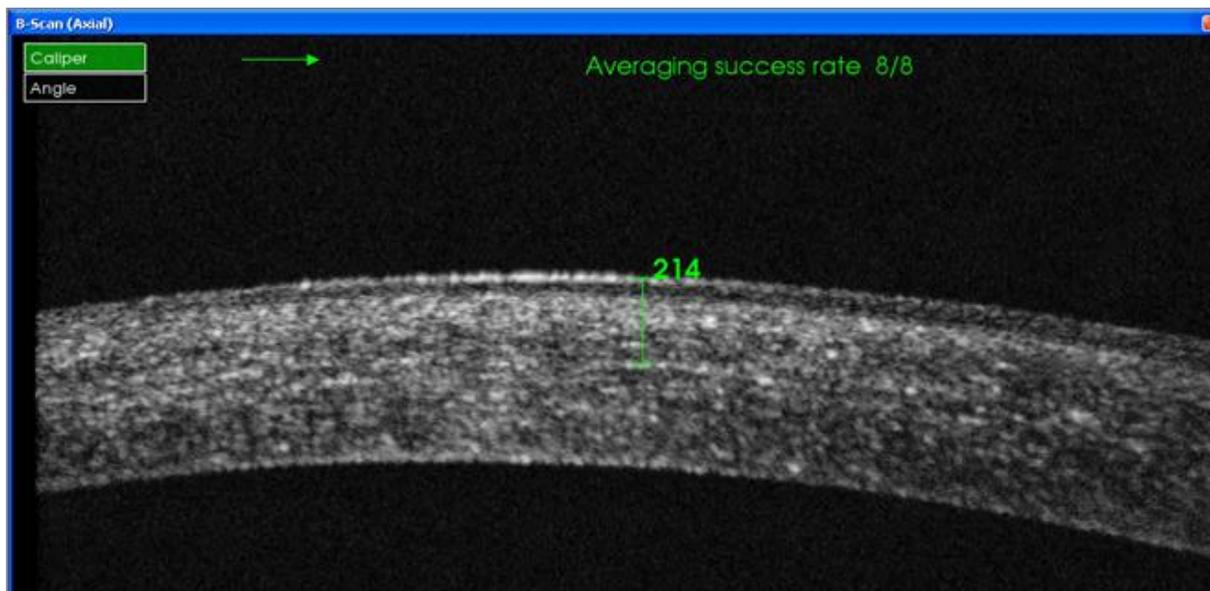


Figure 21 : ligne de démarcation continue située à 214 $\mu$ m dans le stroma

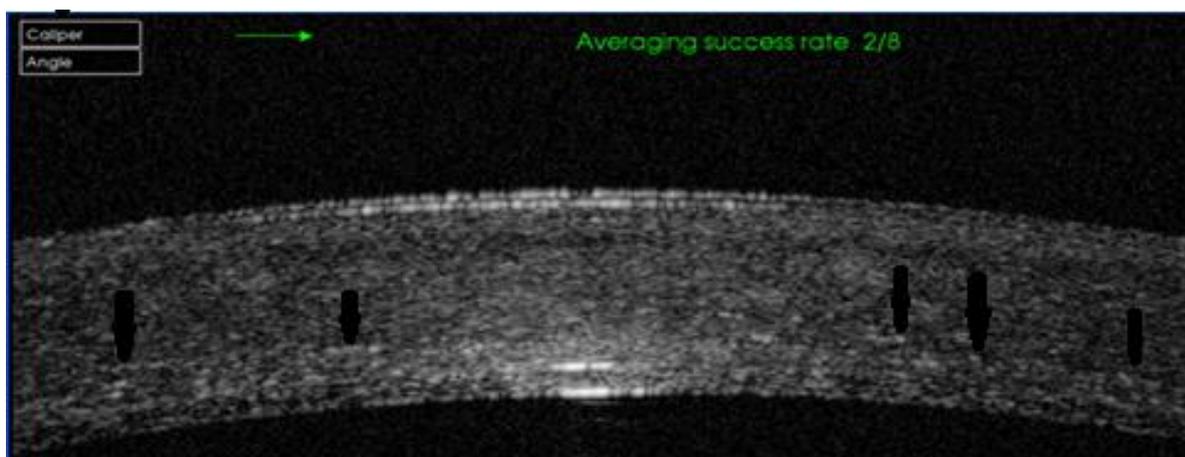


Figure 22 : ligne de démarcation discontinue

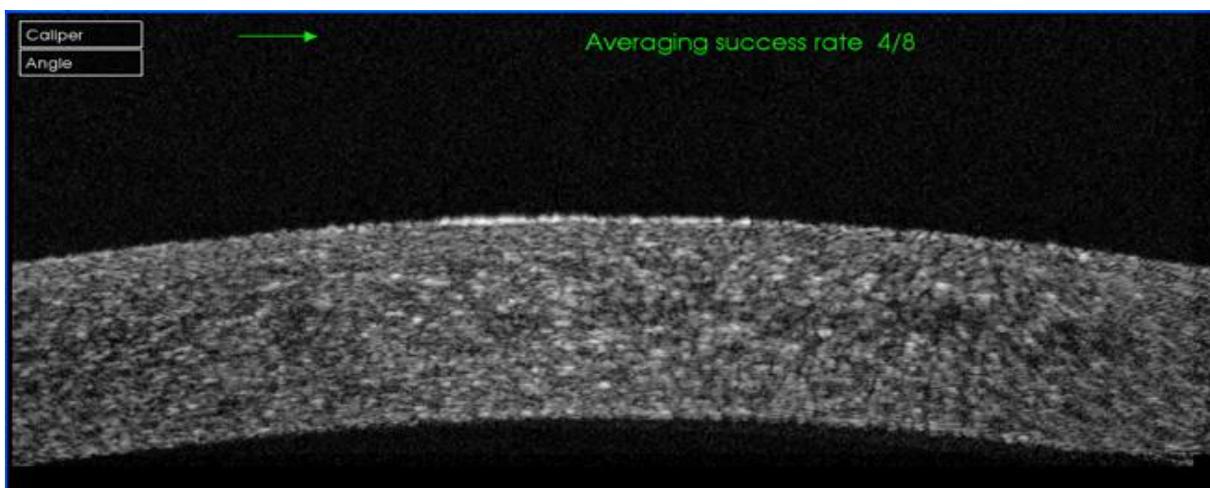


Figure 23: ligne de démarcation absente

# DISCUSSION

## I-Rappels anatomo-physiologique :

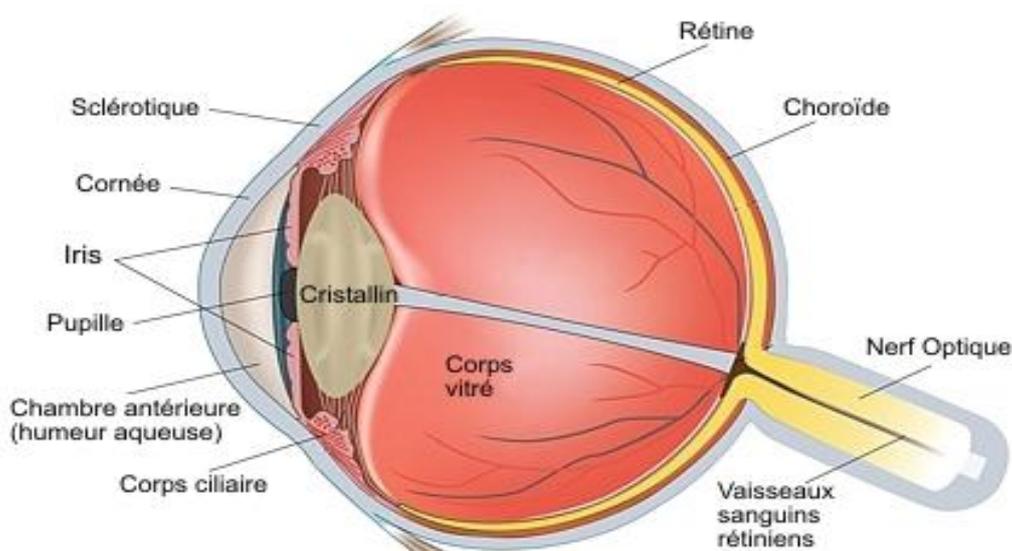
### A- Anatomie de La cornée :

#### 1-Anatomie macroscopique

La cornée est une structure transparente, avasculaire, formée de plusieurs types cellulaires d'origine embryologique différente. Elle est enchâssée dans la partie antérieure de la sclérotique. Elle constitue la partie antérieure du globe oculaire. Sa face antérieure est convexe, elle est exposée à l'environnement externe par l'intermédiaire du film lacrymal. Elle est protégée par les paupières qui la recouvrent partiellement ou totalement. Sa face postérieure concave est baignée par l'humeur aqueuse et forme la paroi antérieure de la chambre antérieure de l'œil. En périphérie se trouve le limbe, tissu très vascularisé, réservoir en cellules à haute capacité proliférative.

Le diamètre vertical de la cornée est de 11 à 11,5 mm et le diamètre horizontal est de 11,5 à 12,0 mm. Elle a une épaisseur de 520  $\mu\text{m}$  au centre et augmente progressivement vers la périphérie.

La forme de la cornée est prolate c'est-à-dire bombé au centre et plate en périphérie ce qui confère à la cornée un système optique asphérique.[2]



**Figure 24:** anatomie macroscopique de l'œil

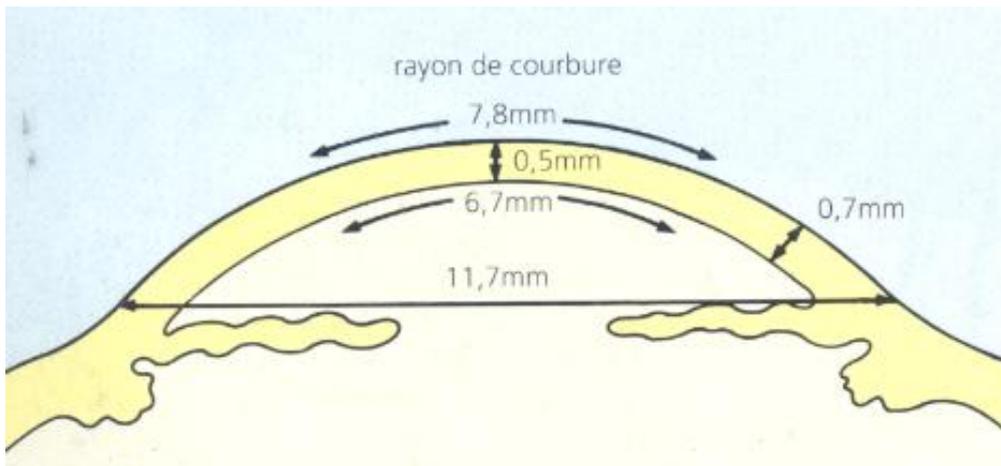


Figure 25 : mensurations de la cornée

## 2-Anatomie microscopique

La cornée se compose d'avant en arrière de six couches successives :

- ✓ l'épithélium associé au film lacrymal ;
- ✓ la couche de Bowman ;
- ✓ le stroma ;
- ✓ la couche de Dua ;
- ✓ la membrane de Descemet ;
- ✓ l'endothélium.

### 2.1-L'épithélium cornéen :

C'est une structure tissulaire en continuité avec l'épithélium conjonctival. Il est indissociable du film lacrymal et partage avec celui-ci son rôle optique et métabolique. Son épaisseur est de 30  $\mu\text{m}$  à 50  $\mu\text{m}$ , soit 10 % de l'épaisseur cornéenne totale. L'épithélium est pavimenteux stratifié, non kératinisé. Il comprend cinq à sept assises de cellules dans sa partie centrale et huit à dix dans sa partie périphérique. Il existe trois types de cellules épithéliales : les cellules superficielles, les cellules intermédiaires et les cellules basales. Les cellules basales reposent sur la

membrane basale. Cette membrane basale de l'épithélium est synthétisée par les cellules épithéliales et sépare la couche de Bowman de l'épithélium. C'est une membrane semi-perméable qui participe au transfert des informations et au maintien de l'architecture cornéenne.

### **2.2-Couche de Bowman :**

C'est une couche composée de fibres de collagènes réparties dans la substance fondamentale. Elle mesure de 8  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et est située entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma. Elle est acellulaire, excepté quelques expansions des cellules de Schwann entourant des terminaisons nerveuses qui rejoignent l'épithélium. Cette couche est synthétisée par les cellules basales de l'épithélium au cours de la vie embryonnaire et n'est pas régénérée au cours de la vie. Toute blessure de celle-ci est définitive et entraîne des opacités.

Des ruptures de la couche de Bowman peuvent s'observer dans le kératocône et se traduisent par des opacités linéaires. La destruction de la couche de Bowman lors de la photokératectomie réfractive de surface peut participer à l'apparition d'un voile sous-épithélial encore appelé haze cornéen.

### **2.3-Stroma :**

Le stroma mesure environ 500  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et constitue à lui seul environ 90 % de l'épaisseur cornéenne. Il est composé de lamelles de collagène entre lesquelles s'intercalent des fibrocytes cornéens (ou kératocytes), et de la substance fondamentale. On retrouve également des cellules de Schwann, des lymphocytes B et T, des cellules mononuclées et des cellules de Langerhans. Il est avasculaire. La majorité des caractéristiques de la cornée comme sa solidité, la stabilité de sa forme

et sa transparence sont attribuables aux propriétés anatomiques, biochimiques et biomécaniques du stroma cornéen.

#### **a. Lamelles de collagène**

Le stroma cornéen est composé d'environ 200 à 250 lamelles de collagène empilées les unes sur les autres. Les lamelles de collagène sont parallèles entre elles, et parallèles à la surface cornéenne. Chaque lamelle mesure 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et 9  $\mu\text{m}$  à 260  $\mu\text{m}$  de largeur. L'organisation lamellaire du stroma produit une force de tension uniforme résistant à la pression intraoculaire et maintenant une courbure cornéenne appropriée aux fonctions optiques et biomécanique de l'œil. Le collagène qui constitue les lamelles est de type I. Les collagènes de type III, V et VI sont également présents dans le stroma en plus petite quantité.

Le crosslinking crée des liaisons supplémentaires entre les fibres de collagène de manière à augmenter la force mécanique des tissus.

#### **b. Substance fondamentale**

La substance fondamentale occupe tout l'espace compris entre les fibres de collagène. Elle assure la cohésion des fibres de collagène et est responsable de leur espacement strictement ordonné, ce qui joue un rôle fondamental dans la transparence cornéenne.

### c. Les kératocytes

Elles occupent environ 2 % à 3 % du volume stromal total. Il s'agit de cellules de type conjonctif. Ce sont des cellules plates étoilées, disposées parallèlement à la surface de la cornée et aux lamelles de collagène. La forme et la fonction des kératocytes sont régularisées par le milieu extracellulaire. Leurs propriétés fondamentales sont la biosynthèse de la matrice extracellulaire : mucopolysaccharides et collagène.

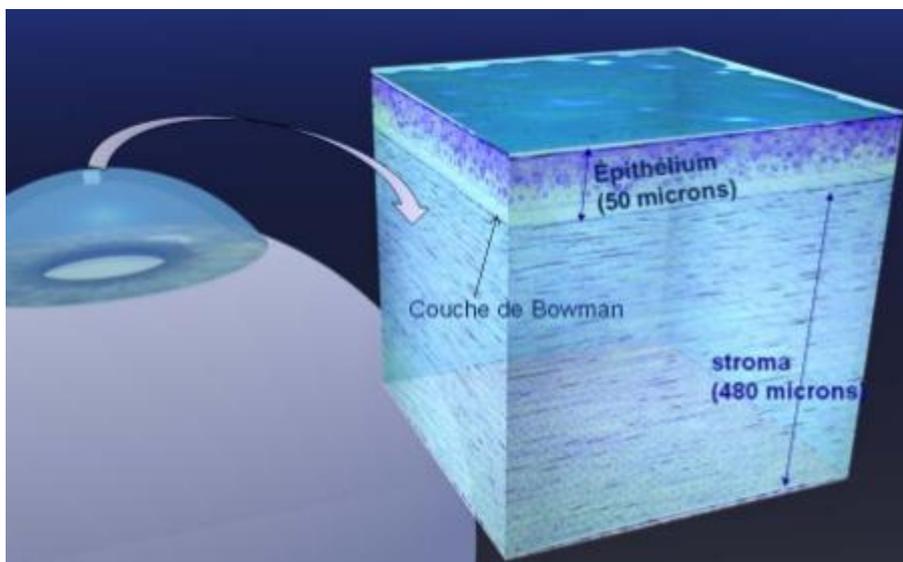


Figure 26: schématisation du stroma cornéen

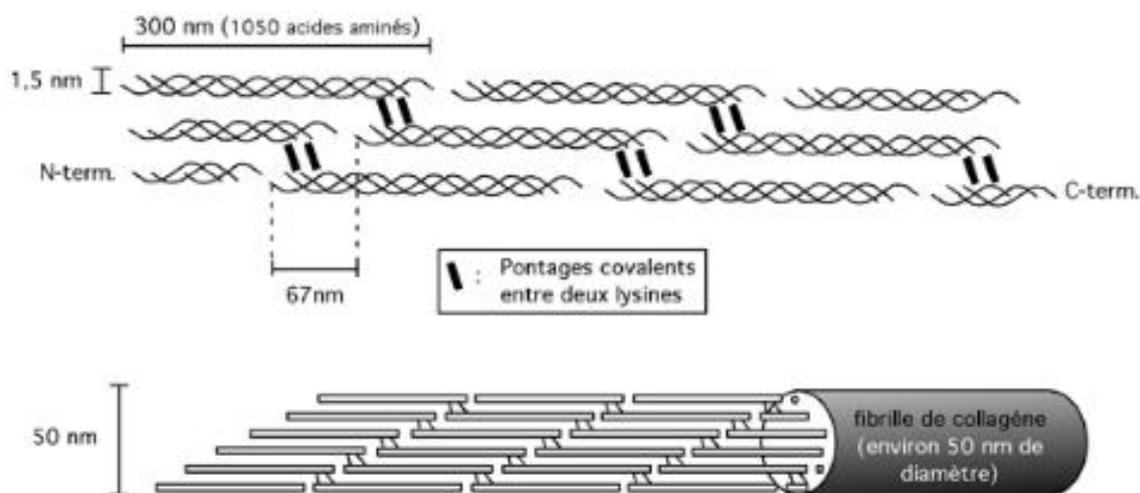


Figure 27 : structure du collagène

## **2.4- Couche de DUA :**

Encore mal connue, cette couche a été découverte en 2013 par le Professeur Harminder Dua (Université de Nottingham), située entre le stroma et la membrane de Descemet d'une épaisseur de 15 microns elle est extrêmement résistante. Elle est constituée de lamelles du collagène, qui se prolongent en dehors de la cornée pour se continuer avec les mailles trabeculaires. Ce qui suggère le rôle de cette couche dans le développement du glaucome. [3] Elle pourrait également avoir un intérêt dans la chirurgie de greffe profonde de la cornée.

## **2.5- Membrane de Descemet**

C'est une membrane très résistante, amorphe, élastique et perméable à l'eau. Elle mesure environ 10  $\mu\text{m}$ , son épaisseur augmente avec l'âge et dans certaines pathologies.

## **2.6- Endothélium**

Il s'agit de la couche la plus postérieure de la cornée ; elle est en contact avec l'humeur aqueuse en arrière.

La cornée maintient une épaisseur relativement constante et demeure transparente ; elle doit lutter en permanence contre l'imbibition hydrique, c'est l'état de déturgescence, qui est assurée par l'endothélium. Il fonctionne comme une pompe active grâce à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. L'endothélium est formé d'une monocouche de cellules uniformes hexagonales plates, régulières. Cette régularité en « nid-d'abeilles » est caractéristique. La densité cellulaire normale chez un jeune est de 3 500 cellules/ $\text{mm}^2$ . Elle est facile à déterminer grâce à la microscopie spéculaire. Une diminution du nombre de cellules est irréversible.

La rupture de l'endothelio-descemet au cours du kératocône avancé aboutie à un hydrops cornéen ou « le kératocône aigu ». [4]

### **3-Innervation de la cornée :**

#### **3.1 Sensitive**

La cornée est le tissu le plus richement innervé. Elle reçoit une innervation sensitive à partir des nerfs ciliaires, branches terminales de la division ophtalmique de la cinquième paire crânienne. Les plexi nerveux sous épithéliaux se situent sous la membrane de Bowman puis la traversent et perdent leur gaine de Schwann. Leurs terminaisons atteignent toutes les couches de l'épithélium mais aussi le stroma au contact des kératocytes.

#### **3.2 – Sympathique et adrénérique**

Elle se fait à partir du ganglion cervical supérieur homolatéral. Les fibres s'intègrent aux nerfs ciliaires courts et longs.

## **B- Physiologie de la cornée :**

### **1-Propriétés physiques**

#### **1.1 Rôle mécanique :**

La cornée protège l'œil contre les agents extérieurs et intervient dans la résistance à la pression intraoculaire.

#### **1.2 Fonction optique :**

· Transmission de la lumière : La cornée transmet les radiations de longueur d'onde comprise entre 310nm (ultraviolet) et 2500nm (infra rouge). Cette transmission, à travers le stroma est due à l'uniformité du diamètre des fibrilles de collagène et de la distance inter-fibrillaire.

##### **a. Réfraction de la lumière :**

La cornée joue le rôle d'une lentille convergente qui forme l'élément principal du dioptré oculaire, sa puissance est fonction de :

- Des rayons de courbure qui sont en moyenne pour la face antérieure de 7,8mm en horizontal et de 7,7mm en vertical; et pour la face postérieure, de 6,6mm.
- L'indice de réfraction qui est d'environ 1,376
- L'interface antérieure air-cornée avec un pouvoir réfractif de 47D.
- L'interface postérieure avec un pouvoir réfractif de -5D Le pouvoir réfractif total de la cornée est de 42D en moyenne. ·

##### **b. La réflexion de la lumière :**

La cornée se comporte comme un miroir convexe. Une source lumineuse placée à 50 cm de la cornée donne une première image réfléchie par la face

antérieure de la cornée, située à 6mm en arrière de celle-ci, et une deuxième de plus petite taille, réfléchiée par la face postérieure (image de Purkinje).

### 1.3 –La transparence cornéenne :

Les facteurs de transparence :

#### a. Anatomiques :

- La finesse et le parallélisme des fibres de collagène.
- L'absence de vaisseaux sanguins.

#### b. Biochimiques :

A l'état normal, la cornée maintien une hydratation constante et lutte contre l'imbibition hydrique. On dit qu'elle est en état de déturgescence :

- L'action de l'épithélium est minime, il réduit l'évaporation et diminue l'absorption des fluides à partir des larmes.
- L'endothélium, par contre, joue un rôle très important. Il fonctionne comme une pompe active grâce à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP ase. Cette dernière expulse le  $\text{Na}^+$  dans l'humeur aqueuse et libère le  $\text{K}^+$  dans la cellule endothéliale, ce qui crée un gradient osmotique assurant la déturgescence du stroma puisque l'eau suit les mouvements du  $\text{Na}^+$ .
- Les mouvements ioniques génèrent aussi une différence de potentiel entre le milieu intra et extracellulaire endothélial. Ceux de l'ion bicarbonates sont responsables de la polarisation négative de la face postérieure de l'endothélium. Ce qui intervient aussi dans le phénomène de déturgescence.

## **2-Composition biochimique de la cornée**

La cornée est caractérisée par sa forte hydrophilie. Elle est composée de :

- Eau : 75 à 80% du poids total du stroma
- Protéines : 20% du poids du stroma. Essentiellement du collagène.
- Enzymes : Acétylcholine qui intervient dans la sensibilité cornéenne comme médiateur au niveau de l'innervation cornéenne.
- Ions : Le stroma est surtout riche en Na<sup>+</sup>, l'épithélium est riche en K<sup>+</sup>.
- Glucose : L'épithélium est riche en glucose et en glycogène (4%).
- Les lipides : Présents surtout dans l'épithélium (1%).

## **3 Métabolisme cornéen**

### **3.1 Métabolisme glucidique :**

La cornée puise l'énergie indispensable à son activité métabolique dans le catabolisme du glucose et du glycogène par les voies aérobies et anaérobies à partir de l'oxygène atmosphérique. Seulement 5 à 10% du glucose nécessaire provient des larmes ou de la vascularisation limbique, l'humeur aqueuse apportant la majorité du glucose.

### **3.2 Cornée et oxygène :**

La cornée puise ses besoins en oxygène essentiellement à partir de l'air atmosphérique, par diffusion à travers le film lacrymal, lorsque l'œil est ouvert. Lors de la fermeture palpébrale, la vascularisation limbique et la conjonctive palpébrale ainsi que l'humeur aqueuse participent à l'apport de l'oxygène. Pour les couches cornéennes profondes, l'oxygène est apporté par l'humeur aqueuse.

#### **4- Nutrition de la cornée**

La cornée est avasculaire. Elle reçoit son apport nutritif du limbe, des larmes et de l'humeur aqueuse. La vascularisation limbique assure la nutrition de la périphérie de la cornée. Les échanges se font avec les larmes à travers les cellules épithéliales qui réalisent une barrière imperméable aux substances hydrosolubles et perméable aux substances liposolubles. La voie trans-endothéliale assure le passage des éléments à partir de l'humeur aqueuse selon un mode passif ou actif.

### **III. Le kératocône**

#### **A- Définition et historique du kératocône :**

Le kératocône est une dystrophie cornéenne non inflammatoire bilatérale et souvent évolutive se manifestant par une protrusion de la cornée qui débute généralement pendant l'adolescence.

Cette déformation s'accompagne d'un amincissement progressif de la cornée. L'évolution se fait vers une baisse d'acuité visuelle lié à l'importance de l'astigmatisme irrégulier et de la fréquente de survenue d'opacités cornéennes.

Les premières descriptions de cette pathologie et les premières propositions de prise en charge pour en ralentir l'évolution datent du XVIIIème siècle. Dans son "Traité des maladies des yeux", Antoine Pierre Demours, nomme cette déformation cornéenne "protubérance" et décrit à l'époque un traitement par incision cornéenne puis bandage oculaire compressif.

#### **B- Physiopathologie :**

##### **1- Théorie biomécanique**

Des travaux qui reposent sur l'analyse de la cornée par diffraction aux rayons X suggèrent que le kératocône pourrait être lié à un glissement des fibres de collagène. Une altération de l'arrangement orthogonal des fibres de collagène pourrait contribuer à l'instabilité biomécanique du stroma cornéen. D'autres travaux, incriminent l'insertion des fibres de collagène dans la couche de Bowman.

Les prochaines avancées concevables pour obtenir des informations sur la biomécanique sont dans le champ de l'élastographie dynamique. L'ambition de ces technologies est de déterminer directement la valeur physique du module d'élasticité locale de la cornée à partir de la propagation d'ondes mécaniques dans

la cornée. L'hypothèse biomécanique considère le désordre biomécanique comme étant le préalable, le plus souvent localisé, à un cercle vicieux qui induirait l'apparition progressive de l'ectasie cornéenne. Ce désordre impliquerait secondairement les variations de courbure, d'élévation et de pachymétrie.

## **2- Théorie biologique**

L'hypothèse biologique considérant le désordre biologique comme étant le « primum movens » à l'origine du déséquilibre biomécanique. Une première approche expérimentale consiste à incriminer certaines protéines dont le rôle physiologique laissait supposer qu'elles pouvaient être impliquées. Le rôle du stress oxydatif a été plus récemment mis en cause avec une accumulation de radicaux libres, d'ions d'oxygène et de peroxydes qui favoriseraient les troubles métaboliques cellulaires cornéens.

On a également suggéré l'implication de médiateurs inflammatoires dans la pathogénie du kératocône, remettant en cause le concept de maladie non inflammatoire.

Aucune donnée ne permet actuellement de privilégier une théorie plus que l'autre avec une probable intrication des mécanismes conduisant à l'expression phénotypique du kératocône.

## C- Épidémiologie :

L'incidence du kératocône est estimée entre 50 et 230 pour 100 000 habitants. La prévalence est estimée à 54,5 pour 100 000 soit environ 1/2 000 [5]. L'étude de Wheeler et al.[6] reportait une estimation du nombre de patients atteints de kératocône avec une forme familiale d'environ 6 à 23 %. Wang et al. [7] estimaient que le risque relatif d'être atteint d'un kératocône est 15 à 67 fois supérieur chez les apparentés de premier degré par rapport au risque de la population générale.

La plus grande incidence a été rapportée au Liban par Waked et al [8] dans une population de jeune étudiants et en Iran par Hashemi et al [9] qui atteint 3300/100000.

Des études longitudinales ont montré son caractère toujours ou presque bilatéral et asymétrique. Des taux de kératocône unilatéraux variant de 14,3% à 41% ont été rapportés lorsque le diagnostic était basé sur des critères cliniques. En utilisant des techniques de vidéotopographies numérisées, ces taux ont diminués à des valeurs comprises entre 0,5 à 4%.

## **D- Facteurs de risque :**

### **1. Les facteurs environnementaux :**

Il est communément admis que l'étiologie du kératocône est multifactorielle associant des facteurs environnementaux et génétiques[10]. En plus, il semble qu'un facteur environnemental peut être essentiel pour déclencher la maladie chez les individus génétiquement prédisposés. Les facteurs environnementaux, qui ont été reconnus sont le frottement oculaire chronique, l'atopie et l'exposition aux UV, bien que la contribution de tous ces facteurs est actuellement inconnue[11]. L'excès de l'un de ces facteurs environnementaux causent des dommages oxydatifs à la cornée kératoconique en raison de son incapacité à éliminer les espèces réactives de l'oxygène « reactive oxygen species » (ROS), ce qui aboutit à un processus de dégradation puis à l'amincissement de la cornée.[12]

#### **1.1. Le frottement oculaire chronique**

Une association entre le frottement des yeux et le kératocône a longtemps été décrite et admise comme facteur de risque [13] [14] . Près de la moitié des patients ayant un kératocône se frottent les yeux, Il y a bien entendu des variations dans cette association, selon qu'il s'agit d'un frottement doux ou vigoureux[15] ou selon le temps de frottement : de 10 à 180 secondes en cas de kératocône, moins de 15 secondes au cours des conjonctivites allergiques ou infectieuses[16] et moins de 5 secondes chez les sujets normaux[13].

Des cas de kératocône asymétrique ont été rapportés dans lesquels l'œil le plus touché est celui qui a été frotté le plus vigoureusement.[13,17], Coyle a rapporté un cas d'un garçon de 5 ans qui a découvert qu'il pouvait arrêter sa tachycardie en frottant vigoureusement son œil gauche (jusqu'à 20 minutes par jour) et qui a développé un kératocône unilatéral à l'âge de 11 ans [17]. Une série de cas

confirment l'expression asymétrique de la maladie chez les patients qui frottent habituellement l'œil le plus touché [19] [17]

Les études cas-témoins fournissent la preuve la plus convaincante d'une association entre le kératocône et le frottement oculaire. La première était celle de Bawazeer et al. [14], qui a effectué une analyse de régression logistique incluant l'atopie et les antécédents familiaux de kératocône et a constaté que seul le frottement oculaire était significativement associé à la maladie, avec un ratio odds ratio (OR) de 3,98. Cela a été confirmé par d'autres études [20] [21].

Néanmoins, cette association n'est pas nécessairement causale. En effet, certains individus développent le kératocône sans aucune histoire de frottement oculaire. Il se peut que les habitudes de frottement anormaux commencent en même temps que le kératocône, lorsque les troubles visuels s'installent [22]. Pourtant le frottement oculaire reste un facteur de risque au moins dans certaines formes tel que le kératocône génétiquement prédisposé [23].

Au cours du frottement oculaire chronique, ou lors du port de lentilles de contact rigides mal adaptées, il y a un traumatisme mécanique [12][24].

Ces microtraumatismes de l'épithélium cornéens génèrent des niveaux élevés de médiateurs de l'inflammation, y compris l'IL-6, le TNF- $\alpha$  [25] et les métalloprotéinases (MMP-1 et MMP-13) sécrétées par l'épithélium et les cellules stromales [26] [27]. La libération de ces facteurs fait partie du processus qui mène au kératocône et sa progression. Les auteurs ont conclu que le frottement oculaire chronique, fréquents chez les patients kératoconiques, peut contribuer à la progression de la maladie par des niveaux élevés de ces protéases et des médiateurs de l'inflammation[28].

## 1.2. l'atopie

L'atopie est une réaction d'hypersensibilité, qui comprend l'allergie, l'asthme et l'eczéma. L'association entre le kératocône et l'atopie est controversée. Cette association a été confirmée par de nombreux auteurs [29] [30], mais d'autres n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative par rapport au groupe témoin [14] [31]. Bawazeer et al. ont conclu que l'atopie n'a pas été significativement associée au kératocône mais au frottement oculaire. Ces auteurs ont suggéré que l'atopie était associée indirectement parce que les démangeaisons qu'elle induit conduit à un frottement oculaire. Kaya et al. [29] ont montré que les patients atteints de kératocône associé à une atopie avaient une cornée plus fine et plus ectasique que les patients de même âge et de même sexe sans atopie.

L'allergie induite par le pollen, la poussière ou les poils d'animaux, est souvent associée au kératocône par rapport aux témoins ou à la population générale. Elle est retrouvée chez environ un tiers des patients kératoconiques, mais le pourcentage varie en fonction des études. (tableau 1)

**Tableau1** : Fréquence de l'atopie chez les patients atteints de kératocône

	année	allergie	asthme	eczéma
Notre série	2016	39%	-	-
Nemet et al.[32]	2010	17,6%	8,2%	-
Jordan et al.[33]	2011	25,5%	26,2%	22,4%
Khor et al.[34]	2011	1,8%	26%	18,4%
Shneor et al.[30]	2013	34,4%	13,2%	6,6%

### 1.3. l'exposition solaire

Les ultraviolets sont responsable de formation des espèces réactives de l'oxygène « reactive oxygen species » (ROS). Ces espèces entraînent, d'une manière directe ou indirecte, de nombreux dommages oxydatifs au niveau moléculaire (acides nucléiques, protéines, lipides...) [35]

Au niveau de la cornée kératoconique l'exposition excessive au soleil entraîne ces dommages oxydatifs par diminution des enzymes aldéhyde déshydrogénase 3 (ALDH3) et superoxyde dismutase nécessaire pour éliminer les ROS [12]. Par conséquent, la prévalence la plus élevée de kératocône est retrouvée dans les pays chauds et ensoleillés en comparaison avec l'Europe et l'Amérique du nord. Dans le tableau 2 le kératocône est plus fréquemment retrouvé dans les pays ensoleillés par rapport aux pays non ensoleillés.

**Tableau 2** : incidence du kératocône en fonction des pays ensoleillés et non ensoleillés.

pays	Incidence du kératocône
Arabie Saoudite[36]	20/ 100 000
Iran[37]	24.9/ 100 000
Royaume unie[36]	1/100 000
Finland[38]	2,2/100 000
Pays bas[36]	2,5/100 000

Une preuve supplémentaire provient des expériences animales dans lesquelles les souris exposées à la lumière UV ont présenté une dégénérescence du collagène stromal, un amincissement stromal avec une perte de kératocytes [39].

Néanmoins, ce facteur à lui seul ne permet pas d'expliquer la disparité constatée entre des populations d'origine différentes et vivant dans le même environnement; Tels que les personnes d'origine asiatique vivant en Angleterre chez

qui la prévalence du kératocône est 4,4 à 7,5 fois plus élevée que la race blanche [40].

Le dommage oxydatif provoqué par les radiations UV associé à un facteur génétique précipite ou accélère probablement le processus de la maladie. Des recherches sont nécessaires pour élucider le rôle de l'exposition au soleil dans le kératocône, éventuellement sous forme d'une enquête cas-témoins à l'aide d'un questionnaire validé.

Cependant, il faut noter que les radiations UV peuvent avoir un effet bénéfique en induisant un crosslinking du collagène cornéen atténuant ainsi le développement ou la progression de la maladie.[41]

#### **1.4. autres facteurs environnementaux :**

Concernant la pollution, il a été démontré que le kératocône était plus fréquent dans le milieu urbain où le niveau de pollution est supérieur à celui du milieu rural [42].

Cependant, l'exposition à des neurotoxines telle que la nicotine sous forme de cigarette n'est pas un facteur de risque de kératocône [21] [43]. En effet, le tabagisme peut être un facteur protecteur contre le kératocône, probablement par un effet crosslinking induit par les sous-produits de la fumée de la cigarette [44].

## 2. Les facteurs socio-économiques :

### 2.1. L'âge

le kératocône apparaît habituellement entre les premières années de l'adolescence et l'âge adulte, rarement après l'âge de 35 ans [45]. Dans une cohorte de 196 patients, l'âge moyen d'apparition était de 18 ans [38] et de 15.39 ans ( $\pm$  3,95) dans une autre étude [46]. Cependant, la plupart des études donnent l'âge du diagnostic, qui précède de quelques années le début de la maladie généralement asymptomatique au début.

Des études ont montré que l'âge de survenue du kératocône était 4 à 5 ans plus précoce chez les asiatiques que chez les caucasiens [40][47]. D'autres travaux sur le kératocône pédiatrique ont démontré que la maladie survient à la fin de la première décennie ou au début de l'adolescence[48][49] [50], au-delà de 50 ans le pourcentage des patients atteints de kératocône est estimé faible ; allant de 7,4% [51] à 15% [52], ce constat a été expliqué par la baisse de l'espérance de vie chez ces patients du fait des morbidités associées au kératocône [51,53], tels que le prolapsus valvulaire [54], le syndrome d'apnée de sommeil et l'obésité [55] , bien que le taux de mortalité chez ces patients n'est pas sensiblement différent par rapport à la population générale[56].

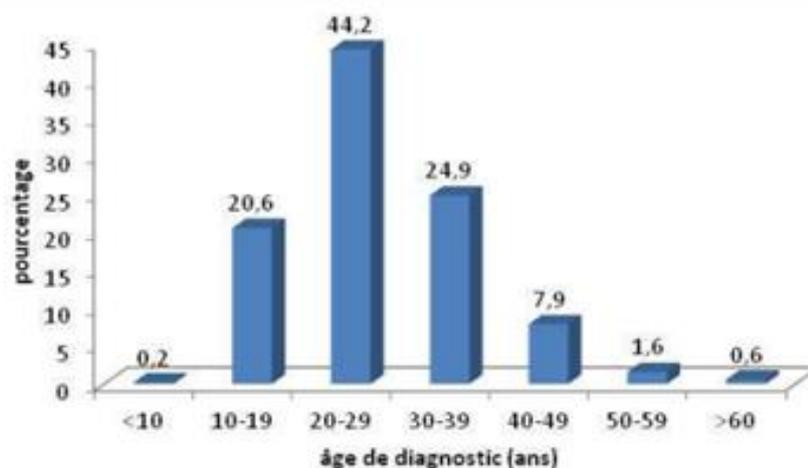


Figure 28 : distribution des âges de découverte du kératocône

## **2.2. l'origine géographique**

Il est évident, en particulier au cours des dernières décennies, que la prévalence du kératocône n'est pas la même partout dans le monde. La faible prévalence se trouve au niveau de l'Europe [38,57], le nord des Etats-Unis[5] et le Japon [58], elle est relativement élevée dans les pays du Moyen-Orient [36,37,59], l'Inde [43], et la Chine [60]. On a pas de statistique sur le Maghreb ; une étude mené en Tunisie sur les causes de cécité chez l'enfant a montré que le kératocône est responsable de malvoyance chez 0,7% [61].

Les pays du Moyen-Orient et l'Inde sont caractérisés par des climats chauds et ensoleillés, incriminés comme sus décrit dans la pathogenèse du kératocône.

## **2.3. le niveau intellectuel des parents**

Une association entre le niveau de l'éducation parentale bas et le kératocône a été suggérée. Mais cette hypothèse n'est pas encore validée à nos jours.

## **3. Les facteurs familiaux**

### **3.1. Le kératocône familial**

Bien que le type le plus commun de kératocône soit sporadique, de nombreuses études ont signalé la présence d'un grand nombre de kératocône familial. Dans la série de Shneor et al [33] le kératocône familial représente 12,4% , 13,5% dans l'étude CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus) [65] et 17,8% dans une autre grande cohorte[63].

Fait intéressant, dans une étude écossaise le taux de kératocône familial pour les Caucasiens était de 5%, mais il était de 25% pour les asiatiques. Ce dernier résultat n'est pas surprenant, car il s'agit de collectivités où l'on trouve la plus grande prévalence de kératocône.

### 3.2. La consanguinité

Au fil des années, plusieurs auteurs ont fait allusion à une association possible entre kératocône et consanguinité [40,57]. Dans un rapport de Ansar M et al, il a été démontré que le kératocône atteint 1/400 pakistanais vivant en Angleterre chez qui le taux de consanguinité est trop élevée, contre 1/30 000 dans la race blanche.[64]

Cependant, la première étude qui a démontré une association significative a été réalisée à Jérusalem, elle a conclu que les enfants issus d'un mariage consanguin ont un risque multiplié par 4 de développer un kératocône[21].

Cette association était beaucoup plus forte quand il s'agit d'une consanguinité de premier degré.

la grande différence dans la prévalence de kératocône entre les asiatiques, et les sujets de race blanche pouvait être attribuée aux traditions de mariage consanguin [40,57]. En fait, pratiquement toutes les fortes prévalence de kératocône se trouvent au niveau du Moyen-Orient et de l'Inde où il y a la grande prévalence de consanguinité, en particulier dans les communautés musulmanes[65,66]

Si les deux parents sont des cousins germains, ils pourraient être tous les deux porteurs d'un allèle mutant au même locus menant à un kératocône. Le résultat de ces études a montré non seulement une composante génétique de la maladie, mais plus spécifiquement une transmission autosomique récessive. Un autre argument provient de l'analyse de ségrégation des modèles génétiques sur 95 familles kératocôniques évalués par vidéokératographie [7]. La concordance de configuration topographique chez les jumeaux homozygotes constitue une preuve supplémentaire à la contribution génétique dans le kératocône.

Il semble indéniable que l'effet génétique de la consanguinité joue un rôle important dans la pathogenèse de kératocône et est le principal facteur qui explique les différences de prévalence entre les groupes ethniques et éventuellement les lieux géographiques. Il peut, toutefois, dépendre d'un facteur environnemental pour conduire à un kératocône.

## E- Etude génétique du kératocône :

### 1- Les études traditionnelles de liaison des gènes :

Comme indiqué précédemment, la génétique joue un rôle important dans la pathogénèse de kératocône. La plupart des kératocônes familiaux se transmettent selon un mode de transmission autosomique dominant, le mode autosomique récessif a été également suggéré. Des études de liaison des gènes chez des familles de kératocône ont identifié au moins 19 loci qui portent des mutations pour kératocône (tableau3) [67]. Cela indique clairement l'hétérogénéité génétique du kératocône. La région *5q21.2* du chromosome 5 a été impliquée dans trois études distinctes. Autres gènes de liaison ont été rapportés par d'autres auteurs tels que le gène *chr5q32-33* et le gène *chr14q11.2*. Le gène de liaison *chr16q22.3-q23.1* a été identifié par Tynismaa et al. et il est très proche d'une région identifié par Bisceglia et al. Cependant, aucune mutation n'a été identifiée dans six gènes exprimées dans la cornée.[68,69]

**Tableau 3:** Liste des loci génomiques identifiées par des études de liaison. [22]

pays	locus	Mode de transmission
Européen, arabe	2p24	-
Équateur	20p13-p12.2	-
Pakistan	17p13	Autosomique récessif
Irlande	15q2.32	Autosomique dominant
Australie	20q12	Autosomique dominant
Caucasien, sud d'Italie	5q14.3-q.21.1	Autosomique dominant
multiethnique	14q24.3	-

## 2- Rôle du VSX1 et le SOD1 :

Un grand nombre de gènes ont été étudiés pour expliquer la pathogenèse du kératocône dont les principaux sont : le système visuel homeobox 1 (VSX1) et le superoxyde dismutase 1 (SOD1).

Le VSX1 est localisé dans un locus de liaison pour une dystrophie cornéenne appelée dystrophie postérieure polymorphe (PPCD), qui est fréquemment associée au kératocône.

En 2002, les mutations VSX1 ont été signalées pour la première fois chez les patients ayant une dystrophie postérieure polymorphe identifiées auparavant chez les kératocôniques ;

Il est possible que les mutations de VSX1 affectent seulement quelques patients kératocôniques, ce qui est compatible avec le concept d'hétérogénéité génétique de kératocône. Il est également plus possible que VSX1 ne joue pas un rôle significatif dans la pathogenèse de kératocône.

Le gène superoxyde dismutase1 SOD1 code une enzyme antioxydante cytoplasmique majeure qui métabolise les radicaux superoxydes et lutte contre la toxicité de l'oxygène. La mutation de ce gène a été identifiée chez deux familles kératocôniques ; réconfortant ainsi le rôle critique que joue le stress oxydatif dans la progression de kératocône.

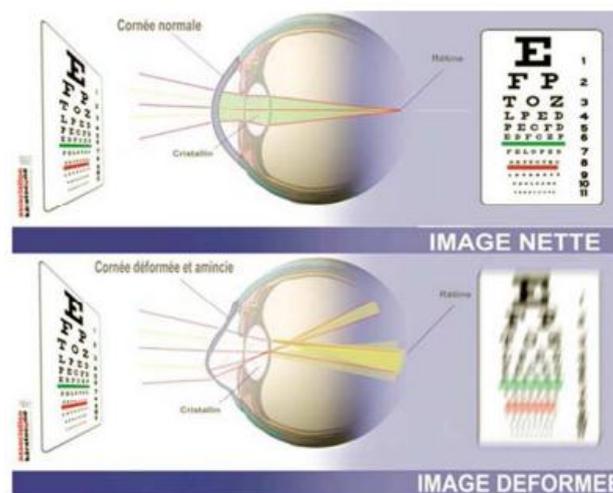
## F- Diagnostic clinique et topographique :

### 1-Le diagnostic clinique :

#### 1.1 Circonstances de découverte

Le début de la maladie survient habituellement au cours de la deuxième décennie de la vie, bien que certains cas peuvent se voir bien avant. C'est une pathologie progressive qui se stabilise habituellement à la quatrième décade. Au début, le patient est généralement asymptomatique, l'examen ophtalmologique peut être motivé par une symptomatologie fonctionnelle en rapport avec l'astigmatisme myopique irrégulier évolutif. Les signes fonctionnels sont alors peu spécifiques et rapportés comme un flou visuel, une photophobie, une impression de brouillard, de baisse d'acuité visuelle progressive surtout de loin, elle est plus ou moins importante et peut aller jusqu'à une cécité cornéenne puisqu'à des stades terminaux, l'acuité visuelle peut être inférieure à 1/20<sup>e</sup>. Les stades de déficience visuelle entre 1/20<sup>e</sup> et 4/10<sup>e</sup> sont extrêmement fréquents avec un retentissement important sur la vie sociale qui est dû à la déformation des images. (Figure 29)

La maladie est bilatérale et asymétrique, le plus souvent unilatéral au début.



**Figure 29:** Représentation schématique de la vision déformée chez un patient atteint de kératocône.

Parfois le diagnostic est porté lors d'un examen systématique, notamment lors d'un bilan préopératoire d'un patient demandeur de chirurgie réfractive. Dans ce cas, sans signes fonctionnels, l'examen topographique fera le diagnostic de ces formes frustes ou débutantes.

## 1.2 Examen clinique

L'examen clinique sera contributif à un stade avancé de la maladie :

### ❖ **L'acuité visuelle :**

- Conservée au stade initial : où la correction optique est possible par verre correcteur.
- Elle peut atteindre 1/20 : l'AV n'est améliorable que par les lentilles rigides.

### ❖ **L'inspection :**

#### **Le signe de Munson**

Dans le regard vers le bas : la saillie conique cornéenne se transmet à la paupière inférieure qui épouse cette forme atypique.

### ❖ **L'examen biomicroscopique :**

- En fente fine, trouvera l'amincissement cornéen et la saillie conique qui déforme la fente lumineuse, il est surtout riche d'enseignements dans l'analyse des opacités cornéennes qui peuvent éventuellement accompagner la protrusion. La fréquence de ces opacités augmente avec la sévérité du kératocône.
- **L'anneau de Fleischer** est un anneau partiel ou complet de coloration brune, situé à la base du cône. Il est dû à un dépôt de ferritine, en provenance des larmes, à l'intérieur de l'épithélium cornéen.
- **Les nerfs cornéens** peuvent être anormalement visibles chez ces patients jeunes. Cette visibilité est cependant inconstante et non spécifique.

- **Les stries de Vogt** sont des lignes de contrainte, fines, alignées le long du méridien de plus grande courbure, elles sont profondément situées dans le stroma cornéen postérieur, juste en avant de la membrane de Descemet et disparaissent lorsqu'on exerce une pression externe sur le globe.
- **Les lignes cicatricielles superficielles** intéressent le stroma antérieur au sommet du cône. Elles ont souvent un aspect réticulaire et représentent des ruptures de la couche de Bowman comblées par du tissu cicatriciel.
- **Le kératocône aigu ou l'hydrops cornéen** est la traduction d'une rupture aiguë de la membrane de Descemet. L'irruption d'humeur aqueuse à l'intérieur de la cornée provoque un œdème épithélial et stromal brutal responsable d'un tableau clinique bruyant avec apparition d'une opacité profonde diffuse séquellaire.

## 2. la topographie cornéenne

Le kératocône est confirmé par la réalisation de la topographie cornéenne, elle permet également de faire la surveillance et de détecter la progression. C'est une technique qui permet de recueillir des informations relatives à la courbure ou au relief (élévation) de la cornée, grâce à la projection et l'analyse du reflet d'un motif lumineux éclairant ou balayant la cornée. Les images recueillies sont analysées de façon automatisée par un logiciel, et des cartes en couleur sont fournies au praticien pour interprétation.

Les instruments qui mesurent et décrivent avec le plus de précision les propriétés topographiques de la surface cornéenne peuvent être classés en deux grands types :

- le disque de Placido : qui utilise des mires réfléchives concentriques.
- les enregistreurs de l'élévation/dépression : à l'aide soit d'un appareil à balayage d'une fente lumineuse (Orbscan), soit d'une caméra rotative Scheimpflug (Pentacam). Ces topographes d'élévation fournissent une estimation directe de l'élévation de la cornée, établissant ainsi une « vraie » carte en trois dimensions de la forme de la surface cornéenne antérieure et postérieure. L'étude de la face postérieure est importante car sa déformation, apparaît avant celle de la face antérieure.

Les informations recueillies en topographie sont rendues sous formes de multiples cartes colorées. En général, pour les cartes de courbure, les couleurs chaudes (rouge, orange, ect.) traduisent une courbure élevée, et inversement pour les couleurs froides.

De nombreux critères de détection du kératocône infraclinique ont été proposés :

- ✓ La sphère de référence postérieure supérieure à 50 $\mu$ m,
- ✓ La pachymétrie inférieure à 500 $\mu$ m.
- ✓ Un décalage inféro-temporal, des points remarquables : le point le plus fin, le plus élevé sur la carte antérieure, le plus élevé sur la carte postérieure

Aucun paramètre pris isolément n'a une sensibilité ou une spécificité de 100 %. Plusieurs programmes de détection cumulant plusieurs paramètres sont disponibles selon les appareils et pourraient augmenter la sensibilité et la spécificité de la détection du kératocône.

### **3. Classifications**

#### **3.1 Classifications topographique**

Plusieurs classifications faisant intervenir différents paramètres sont disponibles. Il n'existe pas de consensus international pour classer le kératocône.

La classification d'Amsler, depuis 1946, classe le kératocône en quatre stades selon des paramètres cliniques :

- ✓ STADE 1 : astigmatisme oblique avec asymétrie perceptible au kératomètre de Javal.
- ✓ STADE 2 : l'astigmatisme est plus marqué, l'asymétrie plus manifeste, avec un amincissement de la cornée qui reste transparente au biomicroscope
- ✓ STADE 3 : toute mesure au Javal, même approximative, est impossible et l'amincissement cornéen est marqué
- ✓ STADE 4 : en plus des signes précédents, présence d'opacités cornéennes linéaires.

La classification topographique de Krumeich quant à elle; repose sur l'analyse de la myopie, l'astigmatisme, la kératométrie, la pachymétrie au sommet et la présence ou non d'opacité cornéenne.

C'est la classification adoptée dans notre série vue sa reproductibilité et la facilité d'utilisation :

**Tableau 4:** La classification de krumeich

stade	caractéristiques
Stade I	Myopie et astigmatisme < 5.00D Kératométrie maximale des 3 mm centraux <48D Absence d'opacité Stries de vogt.
Stade II	Myopie et astigmatisme compris entre 5.00D et 8,00D Kératométrie maximale des 3 mm centraux < 53.00D Absence d'opacité Pachymétrie minimale > 400µm
Stade III	Myopie et astigmatisme compris entre 8.00D et 10,00D Kératométrie maximale des 3 mm centraux > 53.00D Absence d'opacité Pachymétrie minimale comprise entre 300- 400µm
Stade IV	Réfraction non mesurable Kératométrie maximale des 3 mm centraux > 55.00D Opacité cornéenne axiale Pachymétrie minimale < 200µm

### 3.2 Classifications OCT :

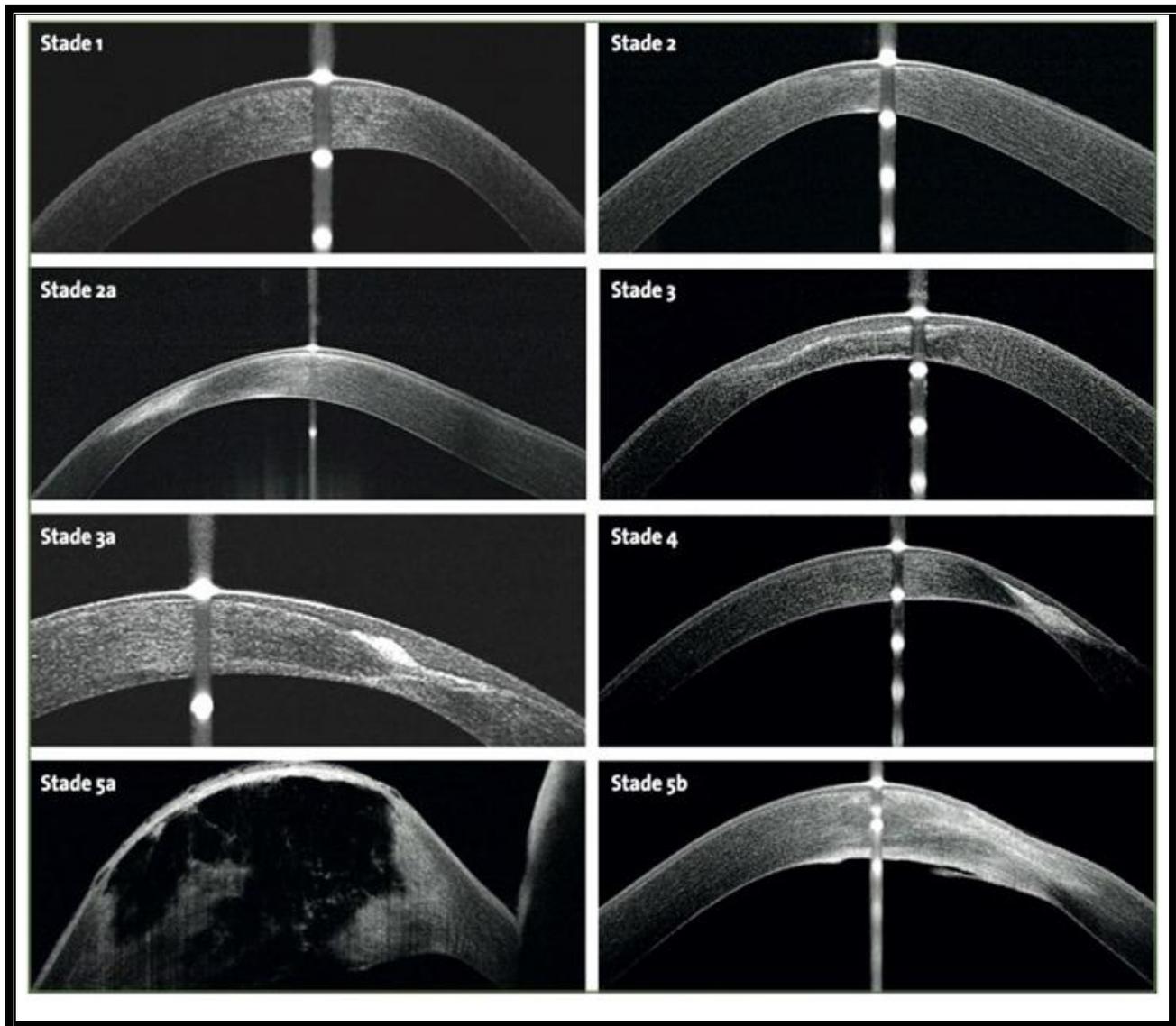
Actuellement, la classification du kératocône par la tomographie par cohérence optique est possible grâce à l'apparition d'une nouvelle génération d'appareil utilisant le domaine spectral, elle permet de réaliser des images en très haute définition dont la précision est inégalée.

C'est une classification anatomique qui permet de dépister le stade précoce du kératocône (sandali et al): [70] (Figure 30)

- ✓ Stade I: amincissement des couches cornéennes épithéliales et stromales d'apparence normale au niveau du cône cornéen.
- ✓ Stade II: hyper-réflexivité au niveau de la couche de Bowman et épaissement épithélial en regard au niveau du cône;
- ✓ Stade III: invagination postérieure des structures hyper-réflexives au niveau de la couche de Bowman avec accentuation de l'épaississement épithélial et de l'amincissement stromal.
- ✓ Stade IV: cicatrice pan-cornéenne.
- ✓ Stade V: hydrops
  - Stade Va: stade aigu: rupture de la membrane de Descemet et œdème de toute la cornée avec dilacération des lamelles de collagène et formation de kystes intrastromaux et intraépithéliaux.
  - Stade Vb: stade cicatriciel: cicatrice pan-stromale avec aspect résiduel de rupture de la membrane de Descemet.

Concernant la pachymétrie mesurée par OCT ; elle est plus précise que celle des topographes pour la mesure de la pachymétrie minimale et au niveau des 5-6 mm (dans la perspective de pose d'anneaux intracornéens). Dès le stade 2 de la classification OCT du kératocône, l'épaississement épithélial peut masquer un amincissement

stromal si on tient compte seulement de la pachymétrie totale, contre-indiquant ainsi un cross-linking classique, alors qu'elle ne l'est pas si on ne tient compte que de la pachymétrie totale mesurée par la topographie cornéenne ou la pachymétrie ultrasonore.



**Figure 30** : Classification OCT du kératocône basée sur les modifications des couches cornéennes au niveau du cône

À la marge de ces classifications, sont apparus les termes de kératocône « suspect », « fruste » ou « débutant ». Si un kératocône débutant est une forme avérée, les terminologies de suspect ou fruste varient selon les auteurs et sont

souvent confondues. L'intérêt réside dans la détection de ces formes à risque dans un bilan préopératoire d'un patient demandeur de chirurgie réfractive. En effet, 2 à 6 % de ces candidats seraient porteurs d'une forme fruste ou suspecte de kératocône.

## **G- diagnostic différentiel :**

### **1- Corneal warpage**

C'est le syndrome de déformation cornéenne induite par les lentilles qui est une modification de la forme de la cornée induite par la pression exercée par une lentille essentiellement rigide, plus rarement souple. L'aspect vidéotopographique est proche de celui d'un kératocône.

### **2- Dégénérescence pellucide marginale**

Elle se traduit par un amincissement cornéen périphérique inférieur. L'amincissement intéresse une bande étroite de 1 à 2mm de large, elle-même séparée du limbe par une zone de cornée normale de 1 à 2mm de large. La cornée centrale est d'épaisseur normale et fait saillie au-dessus de la zone d'amincissement. Souvent diagnostiquée entre 40 et 50ans. L'aspect vidéotopographique est typique, mais non pathognomonique, avec une image en « pinces de crabe » ou « en moustaches gauloises ».

### **3- Kératoglobe**

C'est un amincissement diffus de la cornée, plus marqué dans sa périphérie. Contrairement au kératocône où il existe, même dans les formes avancées, une zone supérieure d'épaisseur normale, dans le kératoglobe, l'amincissement cornéen intéresse toute la cornée qui prend un aspect globuleux.

#### **4- Ectasie post-LASIK**

L'ectasie post-LASIK est un amincissement progressif avec bombement de la cornée et a une évolution similaire à celle d'un kératocône. Les signes cliniques évocateurs sont une modification de la réfraction post-LASIK, progressive, sphéro-cylindrique myopique. La baisse d'acuité visuelle avec correction est concomitante de l'apparition d'un astigmatisme irrégulier avec une topographie cornéenne évocatrice d'un kératocône.

#### **H- Evolution :**

L'évolution de la maladie n'est pas prévisible. Cependant, l'âge est un facteur de risque d'évolution. Plus le patient est jeune, plus le risque d'évolution est important, le risque est inversement proportionnel à l'âge.

C'est une maladie du jeune adulte qui commence assez précocement, évolue majoritairement jusqu'à l'âge de 30 ans, se stabilise un peu spontanément entre 30 et 40 ans et après évolue moins.

Environ 20% des patients finiront par nécessiter une greffe de cornée.

## **I- Traitement**

Le kératocône est une pathologie chronique et coûteuse, dans laquelle un pourcentage non négligeable de patients exigera la chirurgie invasive et pour les autres patients un besoin continu de lentilles de contact, représentant ainsi un lourd fardeau non seulement pour l'individu, mais aussi pour la santé publique d'un pays.

### **1. Traitement médical**

#### **1.1. Correction optique par verres de lunettes**

La correction par verres de lunettes est possible à un stade précoce. La réfraction peut être difficile et fluctuante.

#### **1.2. Les lentilles de contacts**

Les lentilles de contact demeurent la modalité de prise en charge de première ligne pour la réhabilitation visuelle des patients et ce à différentes étapes de l'évolution de la maladie cornéenne.

##### **a. Les lentilles rigides perméables aux gaz :**

La lentille rigide est connue depuis fort longtemps dans le traitement médical du kératocône et demeure son traitement optique de choix. Elle est préconisée chez environ 75% des patients avant le stade de chirurgie et permet l'obtention d'excellents résultats visuels. De plus, elle est adaptable à l'évolutivité du kératocône dans le temps.

##### **b. Les lentilles sclérales :**

Sont indiqués pour les kératocônes avancés ou en cas d'intolérance aux lentilles rigides ; leurs inconvénients sont le cout cher et les difficultés de manipulation.

## **2. Traitement chirurgical**

### **2.1. Anneaux intracornéens : (AIC)**

Ils permettent de diminuer l'astigmatisme irrégulier. S'ils n'améliorent pas forcément la vision, les anneaux intracornéens permettent une adaptation plus aisée en lentilles de contact.

La combinaison d'un crosslinking et d'anneaux intracornéens augmentait l'effet d'aplatissement sur la cornée. Des équipes ont même proposé une triple procédure : anneaux intracornéens suivie 6 mois plus tard d'une PKR associée au CXL, les résultats montrent une amélioration significative du Kmax et de la MAVC 6 à 12 mois après la triple procédure. Les anneaux intracornéens permettent ainsi de réduire la photoablation.

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur la séquence à appliquer concernant la pose d'AIC ; ils sont prescrits le plus souvent séparément au crosslinking.

### **2.2. Implants toriques :**

Certains auteurs ont proposé la mise en place d'implants intraoculaires chez des patients ayant un kératocône stabilisé (avec ou sans CXL) afin d'améliorer la qualité visuelle de ces patients des implants toriques phakes ont été proposés pour les patients jeunes, en association avec un CXL réalisé préalablement. Ils seraient indiqués chez les patients ayant un kératocône peu évolutif avec un astigmatisme peu irrégulier, c'est-à-dire pour une faible proportion de patients.

Au total, puisque qu'un implant torique n'est pas indiqué pour corriger un astigmatisme irrégulier et que l'évolution au long terme du kératocône n'est pas prévisible, il semble délicat de proposer un tel traitement à des patients jeunes et phakes atteints de kératocône.

À l'inverse, la pose d'un implant torique après chirurgie de la cataracte chez un patient de plus de 45ans ayant un kératocône frustré ou peu évolué peut s'envisager.

### **2.3. La kératoplastie**

L'indication chirurgicale de greffe est à la fois optique pour restaurer l'acuité visuelle, mais aussi tectonique pour restaurer l'intégrité cornéenne en épaisseur et en forme. L'essor des nouvelles techniques chirurgicales sus décrites pourrait diminuer le taux de greffe pour kératocône qui atteint 10 à 30 % des indications opératoires de greffe.

Longtemps considérée comme le traitement de référence du kératocône, la kératoplastie transfixiante a perdu cette place au profit de la kératoplastie lamellaire antérieure profonde pré-descemétique. Celle-ci permet une conservation endothéliale et une survie des greffons plus prolongée.

### 3. Traitement physique : Le Crosslinking du collagène cornéen : détaillé plus loin.

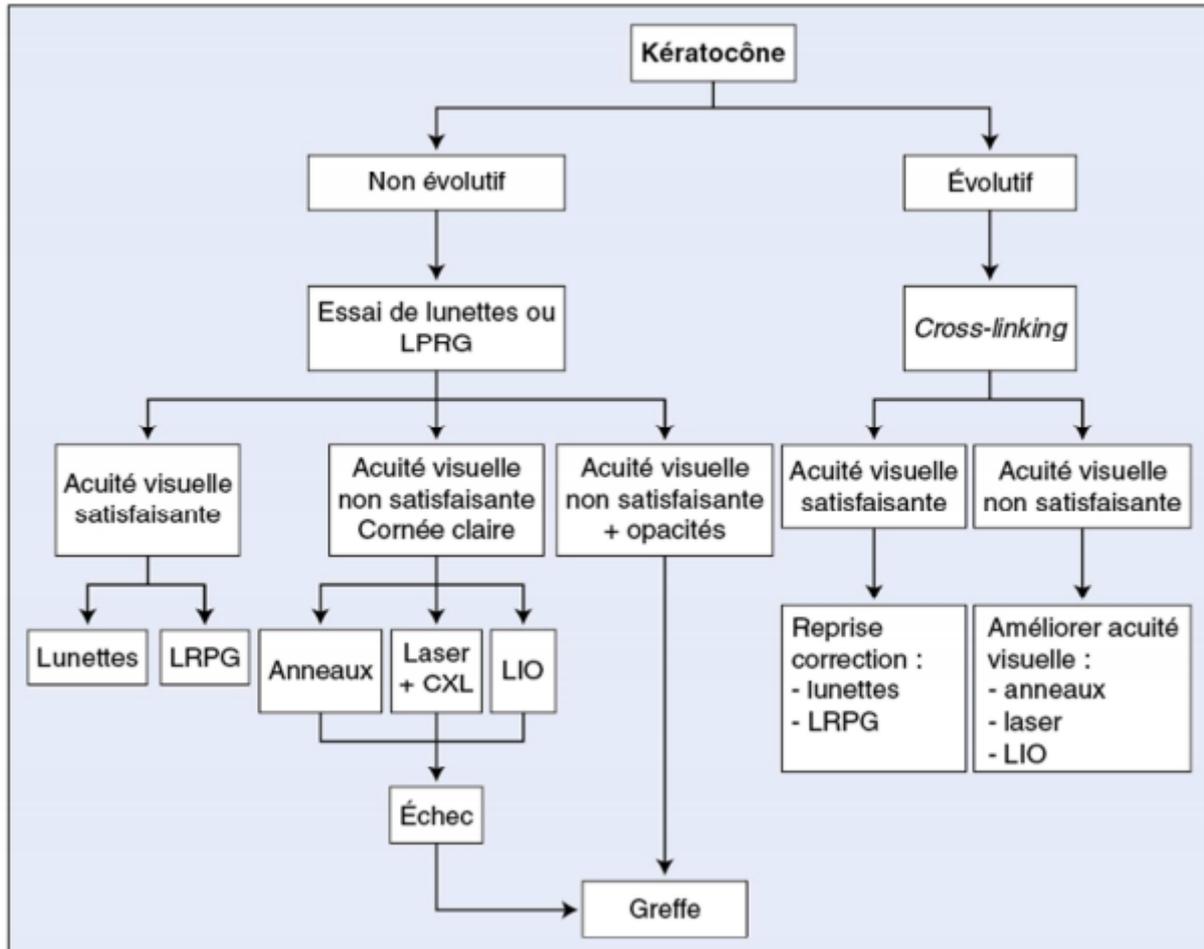


Figure31 : Exemple d'arbre décisionnel de prise en charge du kératocône.[71]

## **V- Le crosslinking du collagène cornéen**

### **A- Structure du collagène et historique du crosslinking :**

Les molécules de collagène sont synthétisées par les cellules du tissu conjonctif sous forme de procollagène. Le collagène est soumis à un certain nombre de modifications post-traductionnelles, y compris la formation de liaisons transversales par oxydation enzymatique de la lysine et les résidus hydroxyle aux aldéhydes.

Les études ont montré qu'au cours du kératocône il y a des modifications histologiques de la cornée notamment une diminution du nombre de fibrilles de collagène, des anomalies membranaires des kératocytes, la fragmentation de la membrane basale de l'épithélium et la dégradation de la membrane de Bowman.

Les premières expériences ont impliqué la dégradation du collagène normale ou la synthèse de collagène anormale dans la pathogenèse du kératocône, avec une expression accrue des enzymes protéolytiques et lysosomales et une diminution des inhibiteurs de protéase. [72]

Dans les années 90, Khadem et al ont travaillé sur l'identification de « colles biologiques » et leur activation par la chaleur ou la lumière afin d'augmenter la résistance du collagène stromal, ces travaux ont constitué l'ébauche de traitement ciblé des mécanismes pathogènes sous-jacents de kératocône.[73]

En 1991 Klingman et Gebre ont évalué les changements biochimiques dermatologiques qui se produisent suite à l'exposition chronique aux UVA et ont démontré que le collagène traité était très résistant à la digestion par la pepsine, indiquant ainsi le cross-linking de collagène cornéen (CXL) induit par les UVA.

Le traitement par riboflavine / UVA a été adapté à la cornée par Seiler et al. au milieu des années 1990, qui a également testé d'autres systèmes de CXL [74]. En 2003, une percée clinique et expérimentale a été réalisée par Wollensak et al quand ils ont signalé l'efficacité clinique et la biocompatibilité de la riboflavine / UVA dans les cornées humaines, ce qui a ouvert la voie pour les essais cliniques.

## **B- Les acteurs du crosslinking :[75]**

### **1- La riboflavine**

La riboflavine (ou vitamine B2) est non toxique, biocompatible et également utilisée comme colorant alimentaire. La riboflavine joue à la fois un rôle photosensibilisant et un rôle de filtre UV. Ainsi, une pénétration suffisante de riboflavine dans le stroma est requise pour avoir un effet biomécanique maximum du crosslinking et pour protéger les structures endoculaires.

Cette pénétration de riboflavine dont le poids moléculaire est de 376,40ng/mol est limitée par l'épithélium qui forme une barrière grâce aux tight-junctions présentes entre les cellules épithéliales. Ainsi, il est recommandé de faire une désépithélialisation avant l'application de riboflavine. Ensuite, l'instillation de riboflavine doit être poursuivie pendant 20 à 30minutes afin de garantir une concentration stromale suffisante.

La concentration de 0,1 % de riboflavine a été choisie pour traiter les cornées d'au moins 400µm car l'effet biomécanique de la riboflavine est indépendant de sa concentration pour des concentrations allant de 0,015 à 0,5 %, et parce qu'une faible concentration de riboflavine évite les dommages causés par les UV. Le dosage de la riboflavine à 0,1 % est donc un compromis entre efficacité (90 % des rayons absorbés par le stroma) et sécurité (pas de lésion endothéliale ou endoculaire).



Figure 32 : structure chimique de la riboflavine

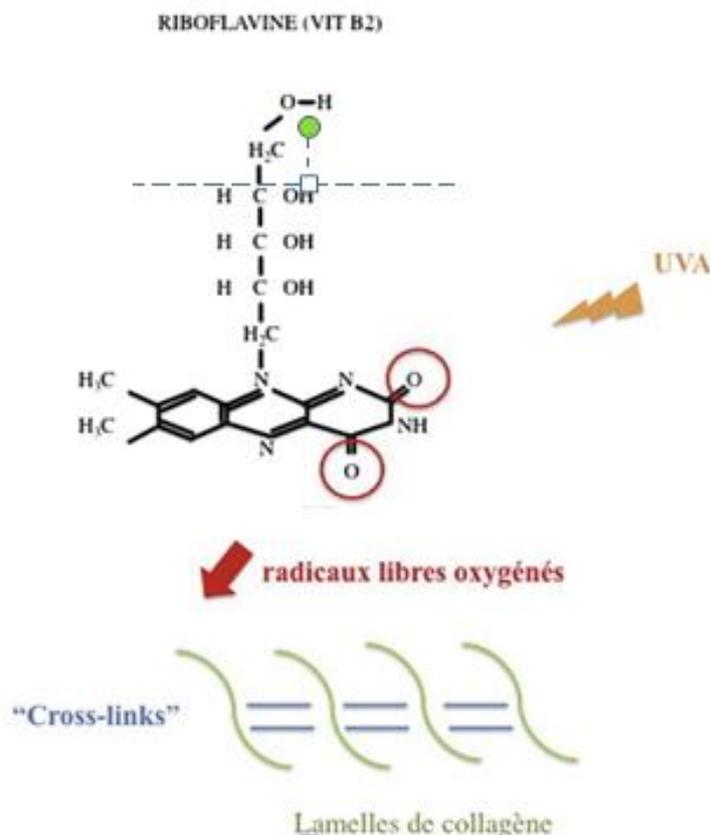
## 2- Les UVA :

La longueur d'onde des UVA recommandée pour un CXL du collagène est de 365nm. En effet, la riboflavine a 2 pics d'absorption maximale, à 430nm et à 365nm. Les radiations à 365nm délivrant plus d'énergie, elles assurent un meilleur effet du CXL. La dose totale d'UVA recommandée pour un CXL du collagène est de 5,4J/cm<sup>2</sup>.

En effet, compte tenu du fort pouvoir d'absorption des UVA par la riboflavine, une faible puissance de radiation de 3 mW/cm<sup>2</sup> a été proposée dans l'idée de préserver au mieux l'endothélium. Par ailleurs, le temps d'irradiation optimal à cette puissance a été fixé à 30minutes. En effet, il a été démontré qu'une rigidification significative de la cornée commençait à 15min, était maximale à 30min, puis rejoignait un plateau. Aussi, d'après Lanchares et al. il n'y a plus de durcissement stromal significatif après 60 minutes d'irradiation sur des cornées porcines.

Un diamètre d'irradiation de 8mm à une distance de 5cm a été choisi sur la plupart des machines afin de protéger le limbe, la sclère et la conjonctive. Malgré tout il est important de noter que Wollensak et al. ont démontré récemment que l'irradiation du limbe par des UVA à la dose recommandée pour un CXL, avec ou sans imprégnation par la riboflavine, n'entraînait pas de lésion des cellules souches limbiques.

L'exposition quotidienne à des UVA autorisée par les autorités de santé est de 1 mW/cm<sup>2</sup>, sans photosensibilisant ni protection solaire, avec une telle irradiation, l'endothélium est exposé à une intensité lumineuse de 0,65 mW/cm<sup>2</sup>. Après un CXL conventionnel, l'intensité lumineuse atteignant l'endothélium est de 0,18 mW/cm<sup>2</sup>, donc bien inférieure à la dose limite recommandée. Par ailleurs, aucune atteinte rétinienne ou cristallinienne après CXL n'a été décrite dans la littérature.



**Figure 33** : principe du crosslinking de collagène cornéen

## C- les modifications physico-chimiques du stroma cornéen induites par le cxi :

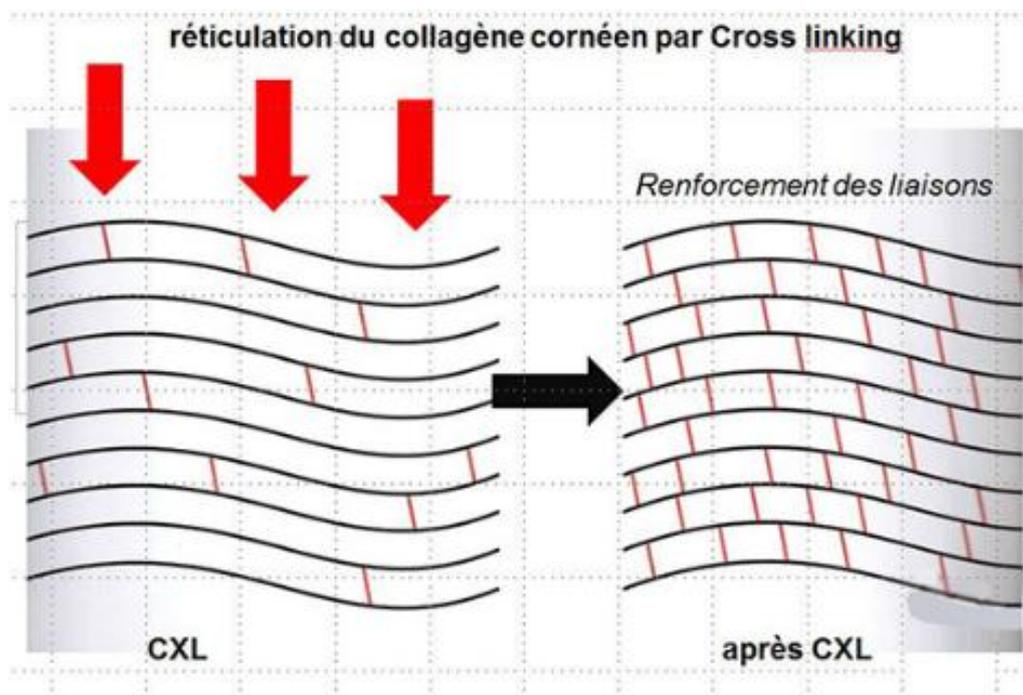
En utilisant cette méthode, Wollensak et al ont pu démontrer un effet positif du CXL sur les propriétés biomécaniques des cornées porcine et humaine [76]. Ainsi, il induit des liaisons covalentes inter et intrafibrillaire au niveau du collagène ce qui conduit à une augmentation de la rigidité biomécanique de la cornée humaine d'environ 300%.

La riboflavine (vitamine B2), lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets émet une fluorescence, ce qui conduit à la formation de liaisons covalentes entre les molécules de collagène.

L'études de la toxicité sur les kératocytes a montré que la saturation du stroma cornéen dans une solution de riboflavine à 0,1% avec 30 minutes d'irradiation UVA de longueur d'onde de 370 nm (3 mW / cm<sup>2</sup>) peut limiter l'apoptose des kératocytes jusqu'à une profondeur d'environ 300 µm [77]. Dans cette étude, il n'y avait aucun effet toxique observable du crosslinking à une profondeur supérieure. Le crosslinking a montré son efficacité d'augmenter la rigidité biomécanique de la cornée et à augmenter la résistance à la digestion enzymatique, il peut aussi augmenter l'impédance du stroma cornéen à la diffusion de certains solutés, comme la fluorescéine[78].

L'utilisation d'une longueur d'onde de 360 à 370 nm avec une énergie de 5,4 J / cm<sup>2</sup> assure une exposition inférieure au niveau nocif pour l'ensemble des structures oculaires. La riboflavine elle-même constitue une couche de protection supplémentaire, qui peut atteindre plus de 400 µm après 30 minutes d'application.

En plus par son passage dans la chambre antérieure assure une absorption des ultraviolets et protège ainsi l'endothélium, le cristallin et la rétine. [79]



**Figure 34** : effet du crosslinking sur la cornée (création de « crosslinks » entre les fibres de collagène) [80]

## **D- la technique et la procédure du CXL :**

Le CXL est le seul traitement qui permet de stabiliser le kératocône progressif. Il peut être réalisé après débridement épithélial (cxl epi-Off) ou en conservant l'épithélium cornéen (cxl epi On). Dans les deux cas ce traitement entraîne des modifications de la sensibilité cornéenne et des changements de morphologie nerveuse.

### **1- CXL conventionnel (epi- off) : Traitement après débridement épithélial**

La riboflavine ne peut pas pénétrer spontanément à l'intérieur du stroma de la cornée en raison de la barrière créée par les jonctions serrées de l'épithélium, pour cela un débridement épithélial est nécessaire.

Au bloc opératoire : une anesthésie topique est appliquée pendant 2 min. Avec une lame trépan de 8 mm de diamètre, la marque centrale est placée sur l'épithélium. Le débridement épithélial mécanique doux de la cornée précédemment marquée est effectué avec une brosse souple rotatoire sans léser les structures sous-épithéliales. Ceci assure une pénétration optimale de la riboflavine dans le stroma afin d'atteindre un niveau élevé d'absorption des UVA. Comme photosensibilisant, la riboflavine à 0,1% est ensuite instillée sur la cornée toutes les 5 min pendant 30 min avant l'irradiation pour permettre une saturation suffisante du stroma. L'instillation de la riboflavine pendant 10-15min est recommandée par certains auteurs afin d'éviter l'amincissement de la cornée par le dextran et prévenir les dégâts de l'endothélium.

Pour s'assurer que la cornée et la chambre antérieure sont saturées par la riboflavine, certains opérateurs préconisent un examen à la lampe à fente juste avant les UVA. Ensuite, un diamètre de 8,0 mm de cornée centrale est irradié avec une lumière UVA de longueur d'onde de 370 nm à une fluence de 3 mW / cm<sup>2</sup>

pendant 30 min. Pendant les 30 minutes d'irradiation, des gouttes de riboflavine 0,1% peuvent être instillées à intervalles de 5 minutes pour maintenir la concentration nécessaire de la riboflavine.

À la fin de la procédure, on administre un antibiotique suivi d'une application de lentille pansement. Dans la plupart des cas, la lentille est enlevée au bout de 5 jours.[81]

## 2- CXL accéléré

L'une des pistes d'amélioration de la procédure de CXL est donc le raccourcissement du temps d'irradiation par les UVA. Le CXL accéléré est un nouveau procédé qui a révolutionné le CXL standard, il permet de réduire le temps de traitement d'une heure à 3 minutes ou moins. La réduction du temps de la procédure est rendue possible par l'augmentation de la puissance des UVA et la réduction du temps d'exposition, ainsi la quantité d'énergie appliquée sur la cornée est équivalente à celle du CXL standard. A noter que l'efficacité diminue au fur et à mesure de la diminution du temps de traitement. (figure 35)

Plusieurs protocoles accélérés sont proposés :

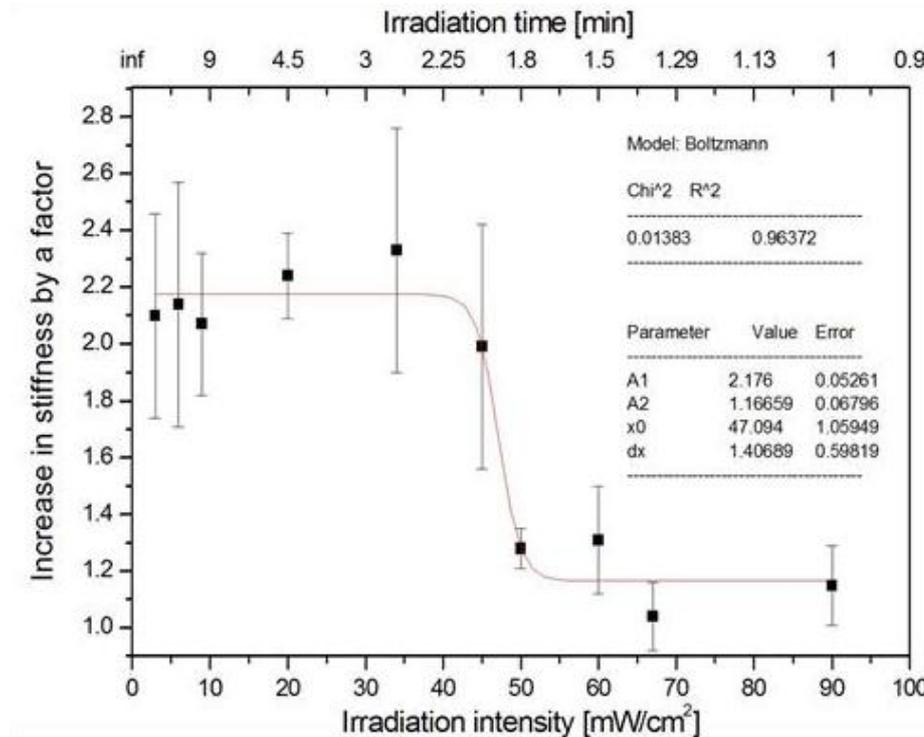
Le protocole intermédiaire : 9mW/cm<sup>2</sup>, 10 min

Le protocole accéléré : 18 mW /cm<sup>2</sup>, 5 min

Le protocole rapide: 30mW/cm<sup>2</sup>, 3 min

Le protocole intermédiaire 9mW/cm<sup>2</sup>, 10 min est le plus utilisé parmi les protocoles accélérés, son efficacité à stabiliser la progression du kératocône a été prouvé à un an. Le protocole accéléré semblait raccourcir les effets secondaires à type de haze cornéen.

Les autres protocoles :



**Figure 35** : Courbe de rigidité cornéenne en fonction de la puissance d'irradiation UVA pour une même énergie de 5,4 J/ cm<sup>2</sup> [82]

### 3- Le CXL transepithélial :

epi-off Traitement sans débridement épithélial

Le CXL trans-épithelial a fait l'objet de plusieurs recherches par différentes équipes. Le but de ces recherches est de faire pénétrer la riboflavine à travers l'épithélium. Les molécules facilitatrices ou « enhancers » associées à la riboflavine qui ont été proposées sont le chlorure de benzalkonium, la lysine, le polyéthylène glycol.

La seule molécule permettant de réaliser un CXL trans-épithelial est le Ricrolin TE®, il va permettre de relâcher la barrière épithéliale et autoriser la pénétration de la riboflavine. Les résultats cliniques sont contradictoires, mais toutes s'accordent sur une pénétration moindre de la riboflavine.

Aucune étude randomisée prospective n'a fait preuve de l'efficacité de cette technique dans l'arrêt de la progression du kératocône.

#### 4- L'iontophorèse transcornéenne de la riboflavine

L'objectif de la procédure consiste à créer un courant électrique entre une cathode placée au-dessus et au contact du réservoir de riboflavine placé sur la cornée et une anode collé sur le corps du patient. La migration se faisant de l'anode vers la cathode, le courant électrique entraîne donc la riboflavine au travers de la cornée dans laquelle elle se dépose. (Figure 36)

Une durée d'application de 5 min avec une intensité du courant de 1 mA a été retenue comme permettant une pénétration optimale de la riboflavine pour le CXL.



Figure 36: schématisation du principe de l'iontophorèse

## E- Indications du CXL :

### 1- Dans le kératocône

Les indications du CXL sont de plus en plus étendues ; et impliquent toujours l'évolutivité de la maladie. La place du CXL est primordiale dans la prise en charge du kératocône en plus des moyens thérapeutique sus décrits. Il représente le seul traitement stabilisateur et il n'empêche aucun des autres traitements à visée optique.

L'objectif du CXL est :

- ✓ La stabilisation du rayon de courbure ;
- ✓ La conservation de la transparence de la cornée ;
- ✓ La conservation de la meilleure acuité visuelle corrigée.

## 1.1 le kératocône évolutif :

L'évolutivité peut être fonctionnelle et/ou physique, alors objectivée par la topographie cornéenne.

Cependant cette évolutivité est difficile à définir ; dans le tableau 5 les différents critères d'évolutivité adoptés par certain auteurs :

**Tableau 5 : Critères adoptés pour évaluer la progression d'un kératocône.**

		Raiskup- Wolf et al[83]	Wittiq- Silva et al[84]	Hersh et al[85]	Asri et al[86]
kératométrie > 1D	6 mois				*
	1 an	*			
kératométrie > 2D	1 an				*
K max $\geq$ 1D	1 an		*		
	2 ans			*	
Adaptation en lentilles de contact	2 ans	*			
BAV rapportée par le patient	-	*			
Diminution sphère $\geq$ 0,5D	1 an		*		
	2 ans			*	
Diminution cylindre $\geq$ 1D	1 an		*		
	2 ans			*	
Perte de ligne d'AV	1 an				*

La progression de la maladie est définie par la présence d'au moins un des critères.

-Actuellement, l'indication qui semble communément admise du crosslinking est basée sur la présence de l'ensemble de ces critères:

-Une augmentation de plus d'une dioptrie de la kératométrie maximale sur un intervalle d'un an (ou moins), constatée en comparant deux examens topographiques successifs (réalisés sur le même appareil)

-Transparence de la cornée centrale conservée

-Une pachymétrie centrale  $> 400 \mu\text{m}$ .

### **1.2 Le kératocône pédiatrique:**

Le kératocône pédiatrique est connu pour être une forme bien plus agressive et évolutive que ceux de l'adulte, nécessitant souvent à terme une greffe de cornée. Pour ceci on a proposé de traiter au moment du diagnostic, et de ne pas attendre la progression [87].

Toutes les études publiées rapportent une efficacité sur la stabilisation de la maladie chez les enfants : amélioration de l'acuité visuelle, stabilisation réfractive et topographique [88], Chatzis et Hafezi ont eu des résultats similaires sur deux ans; Cependant, ils ont noté une certaine progression kératométrique à trois ans de suivi. Ils suggèrent que le CXL pédiatrique peut ne pas fournir une stabilité à long terme comparativement aux adultes et peut nécessiter un nouveau traitement en particulier chez les patients qui ont un frottement oculaires chronique après le CXL. [87]

## **2- Autres indications :**

### **2.1 La dégénérescence marginale pellucide**

La dégénérescence marginale pellucide (DMP) est une forme rare d'ectasie cornéenne qui affecte la partie la plus inférieure de la cornée. Elle est plus fréquente chez les hommes et souvent diagnostiquée plus tardivement qu'un kératocône. Sa prévalence et sa cause restent inconnues. Elle induit fréquemment un astigmatisme irrégulier non conforme à la règle et difficile à corriger en LRPG.

Compte tenu du décentrement inférieur de l'ectasie, il est recommandé de déplacer légèrement le traitement UVA sur la moitié inférieure de la cornée, en protégeant le limbe avec un anneau de protection. En 2008, Raiskup et al. ont publié les résultats de 13 yeux (8 patients) ayant une DMP traitée par CXL conventionnel. À 1 an, la maladie était stabilisée pour tous les patients sauf un, avec une amélioration de la MAVC.

### **2-2 Ectasie post-lasik**

Le LASIK fragilise la biomécanique cornéenne, par la réalisation d'un capot intra-stromal et la photoablation cornéenne faite au laser excimer. Elle peut donc être responsable d'une ectasie cornéenne secondaire, survenant des années après la chirurgie, quand celle-ci a été réalisée sur une cornée à risque. Les facteurs de risque préopératoires de la survenue de cette maladie sont principalement les (cornées trop fines ( $<500\mu\text{m}$ , un lit résiduel stromal trop fin  $<300\mu\text{m}$ , et le kératocône fruste).

Plusieurs études ont rapporté l'effet bénéfique du CXL conventionnel sur la stabilisation des ectasies post-LASIK. Les études ont été menées sur des groupes de 10 à 20 yeux ayant un suivi de 1 à 2ans après CXL, et ont montré une stabilisation, voire une amélioration du Kmax et de la MAVC [89].

### **2-3 kératites infectieuses :**

Des études ont montré que la riboflavine associée aux UVA permettait de diminuer la durée de vie de certaines bactéries et champignons. Le CXL pourrait donc être une thérapeutique adjuvante aux antibiotiques locaux dans le traitement des infections cornéennes.

Actuellement, quelques études sont publiées sur l'utilisation du CXL dans le traitement des kératites infectieuses avec fonte stromale ou en cas de kératite amibienne ; leurs résultats sont prometteurs.

### **2-4 kératopathie bulleuse**

La kératopathie bulleuse résulte d'une décompensation endothéliale et entraîne un œdème cornéen chronique et parfois douloureux. Wollensak et al. ont montré que le CXL diminuait l'œdème cornéen, dans la kératopathie bulleuse ou les rejets de greffe cornéenne [90]. Ils ont montré que la transparence cornéenne augmentait et la pachymétrie diminuait jusqu'à 6 mois après le traitement.

## F- Les Contre-indications du CXL :

- 1) Pachymétrie minimale inférieure à 400 microns.
- 2) primo infection herpétique car risque de réactivation virale
- 3) présence de cicatrice ou d'opacité cornéenne;
- 4) antécédent de pathologie endothéliale;
- 5) pathologie de surface oculaire (syndrome sec)
- 6) pathologie auto-immune.

## G- Complications :

Dans 10 % des cas, il peut y avoir un échec thérapeutique définit par une augmentation de plus d'une dioptrie de la kératométrie maximale sur un an, il est en moyenne de 8 à 10%.

Le taux d'effets indésirables est d'environ 3%

Les principaux sont:

- ✓ les douleurs pendant les 48 premières heures post-opératoires. Elles sont liées à la désépithélialisation.
- ✓ la baisse temporaire d'acuité visuelle
- ✓ le pseudo-haze : cicatrice cornéenne antérieure transitoire, responsable d'une baisse d'acuité visuelle réversible dans les trois premiers mois
- ✓ les infiltrats aseptiques périphériques (par réaction immunitaire aux antigènes staphylococciques)
- ✓ les kératites infectieuses : Les principaux germes identifiés sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*.
- ✓ la réactivation herpétique.
- ✓ la décompensation endothéliale sur cornée très fine (<400µm) : les cellules endothéliales peuvent être lésées à partir d'une irradiation à 0,35mW/cm<sup>2</sup>
- ✓ les opacités stromale (près de 3% des cas), ou haze permanent.
- ✓ la nécrose cornéenne.

Ces complications peuvent conduire jusqu'à la greffe de cornée.

## VI- Comparaison de nos résultats avec les principales séries de la littérature. :

### A- Facteurs épidémiologiques :

#### 1- L'âge :

L'âge de diagnostic du kératocône est souvent au cours de la deuxième décennie. Ce constat a été retrouvé dans notre série :

**Tableau 6 :** la moyenne d'âge chez certaines études de crosslinking pour kératocône

étude	année	Age moyen d'apparition
Sharma R Inde[91]	2009	20( $\pm$ 6.4)
Bilgin LK Turquie[92]	2009	22.5 ( $\pm$ 7.6)
Owens H [93]	2003	24.05 ( $\pm$ 8.97)
Notre serie	2016	19 ( $\pm$ 5,7)

#### 2- Sexe ratio :

Plusieurs études ont décrit une prédominance de sexe masculin dans l'atteinte du kératocône. Ceci n'a pas été trouvé dans notre étude.

**Tableau 7 :** sexe ratio des différentes études portant sur le CXL pour kératocône

étude	Année	Nombre patients	Sexe ratio H/F
Asri et al [86]	2011	142	3,4
Viswanathan et al[94]	2013	35	2
Antoun et al[95]	2014	130	1,5
Bikbova et al [96]	2016	119	2,2
Notre étude	2016	57	1,03

**B- Etude clinique:**

L'acuité visuelle et le changement de celle-ci sont les principaux facteurs cliniques étudiés dans les différentes études publiées ;

La variation de l'AV dans notre série est égale à une ligne, qui rejoint la majorité des séries publiées

Le tableau résume les changements de l'acuité visuelle avant et après CXL

**Tableau 8 : différence de moyenne d'AV pré et post-opératoire en logMAR et le gain d'AV en ligne.**

Auteurs	année	Nombre yeux	Suivi (mois)	Différence MAVC (Log MAR)	Gain en AV (en ligne)
Raiskup[83]	2008	33	36	-0,15	1,5
Caporossi[81]	2010	44	48	-0,14	1,4
Kampik [97]	2011	46	24	-0,05	0,5
Vinciguerra [98]	2012	40	24	-0,19	2
Goldich[99]	2012	14	36	-0,08	0,8
O'Brart [100]	2013	30	48	-0,08	0,8
Notre étude	2014	64	24	-0,04	0,7

### C- Stade de kératocône chez les patients traités :

Le stade III est le stade de kératocône le plus trouvé dans notre étude (69%). Ce fait est expliqué par le retard de consultation ou le retard diagnostique dans notre contexte.

Certaines études n'ont inclus que les deux premiers stades du kératocône. [96] [101]

**Tableau 9 :** répartition de stade de kératocône chez les patients inclus dans des études de crosslinking pour kératocône

	Stade I	Stade II	Stade III
Antoun et al[95]	43%	45%	12%
Asri et al [86]	11%	32%	42%
Notre série	9%	22%	69%

### D- Les différents protocoles thérapeutiques publiés:

Le protocole adopté par notre service a été proposé par kymionis et al. [102] en 2014 (protocole accéléré modifié 14 min 9mW/cm<sup>2</sup>) ils ont conclu que la ligne de démarcation est située au même niveau de profondeur par rapport au protocole standard (30 min 3mW/cm<sup>2</sup>) et suggèrent qu'il peut remplacer ce dernier. A noter que le protocole délivre une énergie de 7,5J/cm<sup>2</sup> contre 5,4J/cm<sup>2</sup> délivrée par le protocole standard.

Néanmoins, dans notre étude ce protocole n'a pas causé d'œdème cornéen grave ni de brûlure cornéenne rapportés dans une étude où les patients ont reçu un traitement standard [86].

Les protocoles accélérés sont proposés pour raccourcir le temps de traitement afin d'assurer un confort pour le patient et augmenter la compliance du patient et du médecin.

Les résultats des études expérimentales et cliniques suggèrent que le protocole accéléré a des effets biomécaniques et une sécurité similaire au protocole conventionnel.[103]

**Tableau10** : les différents protocoles publiés dans la littérature.

Auteurs	Années	Nombre patients	Protocoles
Mazzotta et al [104]	2014	20	Protocole accéléré 30 mW/cm <sup>2</sup> /4 min
Kymionis et al [102]	2014	52	Protocole accéléré modifié (9 mW/cm <sup>2</sup> 14 min)
Koc et al[103]	2016	146	Protocole accéléré (9 mW/cm <sup>2</sup> 10 min)
Wollensak [105]	2003	22(33yeux )	Standard 3 mW/cm <sup>2</sup> , 30 min
Guber [106]	2013	28	Standard 3 mW/cm <sup>2</sup> , 30 min
Chan [107]	2015	25	Accéléré 18 W/cm, 5 minutes
Notre série	2016	64	Protocole accéléré modifié (9 mW/cm <sup>2</sup> 14 min)

## E- Les résultats topographiques et réfractifs :

### 1- La kératométrie maximale : Kmax

Toutes les études s'accordent sur l'effet positif du crosslinking du collagène cornéen à stabiliser et à diminuer la kératométrie maximale quelque soit le protocole utilisé, le délai de l'efficacité de traitement varie d'une étude à une autre. (tableau 11)

Dans notre étude le changement de Kmax est statistiquement significatif à 6 mois mais il ne l'a pas à 1an et à 2 ans. Ce même constat a été trouvé dans l'étude de Chan et dans un sous-groupe de Mazzotta.

**Tableau 11 : évolution de la kératométrie maximale après CXL dans différentes étude publiées**

	<b>Kmax pré-op (D)</b>	<b>1 mois</b>	<b>3 mois</b>	<b>6mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>24 mois</b>
Asri et al [86]	54.09 ±6.07	53.39 ±5.26	52.62 ±5.66	52.96 ± 5.45 <b>p= 0.001</b>	53.60 ± 5.47 <b>p=0.045</b>	-
Guber et al [106]	52.69 (50.93 à 54.45)	-	52,83 p=0.858	-	52,53 p=0.855	-
Viswanathan et al[94]	49.65±4.91	-	-	-1,1D <b>p = 0.009</b>	1.18 ±1.83 D <b>p= 0.005</b>	2.4 ±4.41 P = 0.14
Mazzotta et al [104] (accélééré)	Cxl continu 56,84 Cxl pulsé 55,40	-	-	-	+0.15 p>0,05 <b>-1.39 p&lt;0,05</b>	-
Koc et al[103] (accélééré)	58.06± 6.86	-	-	-	56.21± 6.21 <b>p&lt;0.001</b>	
Chan [107] (accélééré)	62.1 ± 10.4				61.5± 9.4 p=0.184	
Notre série	57,54 ±6,44	56,44 ±6,49 p=0,066	55,82 ±6,70 <b>p=0,024</b>	54,68 ±6,09 <b>p=0,009</b>	54,32 ±5,62 p=0,128	52,39 ±5,03 p=0,094

## 2- L'astigmatisme :

Nous avons constaté une amélioration significative de l'astigmatisme à 6 mois et à 12 mois. Ce qui n'est le cas pour les deux autres études.

**Tableau 12** : évolution de l'astigmatisme moyen post-opératoire.

Auteurs	Astigmatisme pré-op	3mois	6 mois	12 mois	24 mois
Asri et al [86] (Standard)	6.60 ± 3.58	6.20± 3.40	6.19± 2.96 p=0.14	6.67 ±3.60 p=0,23	-
Viswanathan et al[94] (Standard)	-3.99±2.11			-3.75±2.13 p=0,49	
Notre série	4,68 ± 3,02	3,86 ±2,56 p=0,17	4,30 ±2,56 <b>p=0,018</b>	3,90 ±2,06 <b>p=0,042</b>	3,97 ±2,78 p=0,058

### 3- La pachymétrie :

La pachymétrie est calculée par le topographe rotatoire de Scheimpflug .

Les changements pachymétriques sont significatifs dans notre étude (-23  $\mu\text{m}$  à 1 an) contrairement aux autres études publiées.

Tableau 13 : évolution de la kératométrie post-opératoire.

Auteurs	Pachymétrie pré-op ( $\mu\text{m}$ )	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
Asri et al [86]	482 $\pm$ 59	491 $\pm$ 69	444 $\pm$ 42	471 $\pm$ 47	-
Viswanathan et al[94]	470,35 $\pm$ 39,26	-	-	467,64 $\pm$ 43,53 p=0,60	
Koc et al[103]	451,7 $\pm$ 45,1	-	-	419,2 $\pm$ 46,2 <b>p=0,001</b>	-
Notre série	448,59 $\pm$ 34,87	414,76 $\pm$ 40,2 p=0,650	416,75 $\pm$ 44,48 <b>p=0,007</b>	425,03 $\pm$ 32,72 p=0,063	412,77 $\pm$ 34,81 <b>p=0,009</b>

## F- Efficacité du crosslinking:

Depuis l'avènement du CXL pour kératocône par Wollensak et al. en 2003, plusieurs centres se sont intéressés à cette thérapeutique. De nombreuses études cliniques ont confirmé l'efficacité et la sécurité de la procédure. L'objectif de notre étude était de montrer le taux de succès et les complications d'un protocole accéléré encore peu utilisé.

En Allemagne, la première étude de CXL sur des yeux humains comprenait 23 yeux avec un recul de 3 à 4 ans. [105] Les auteurs ont signalé une diminution moyenne de 2,01 D de Kmax et de 1,14 D de la réfraction dans un groupe de

16 yeux (70%). Un suivi plus long de 5 ans comprenant 60 yeux a montré une réduction moyenne de 2,87 D de K max et une amélioration de l'acuité visuelle de 1,14 lignes.

En Italie, Vinciguerra et al [98] ont comparé dans une étude prospective non randomisée les l'effet du CXL sur des yeux kératocôniques contre un groupe témoin non traité chez 28 patients. Ils ont signalé une baisse de

6.16 D de K max ( $p=0.0011$ ) et amélioration de la MAVC de 0,14 (équivalent à 1,4 ligne) ( $p= .0001$ )

Dans notre étude le crosslinking a permis une réduction moyenne de la kératométrie maximale de 2,86D, 3D et 5,15 D à 6, 12 et 24 mois respectivement. Avec une stabilisation de l'AV (gain d'une ligne d'AV) ; On a même constaté une régression significative de l'astigmatisme moyen.

**Tableau 14** : efficacité du CXL à 6 et à 12 mois.

		Régression	Stabilisation	Progression
Asri et al [86]	6mois	37 (35%)	51 (49,03%)	16 (15,3%)
	12mois	13 (21,1%)	42 (68,8%)	6 (9,8%)
Notre série	6 mois	41 (64%)	20 (29%)	3 (6%)
	12 mois	13 (20%)	48 (74%)	3 (6%)

Des auteurs ont montré que la meilleure réponse au CXL était obtenue chez les patients âgés de moins de 26ans et ayant une cornée claire, en dehors des cas de kératocônes rapidement évolutifs. Ceci serait expliqué par une meilleure « plasticité » des tissus collagéniques chez les jeunes adultes. Les facteurs de mauvais pronostique sont le sexe féminin, la kératométrie préopératoire > 58D. [86]. Une autre étude a conclu que les patients ayant une meilleur AV corrigée préopératoire basse et une kératométrie maximale élevées sont les plus susceptibles d'avoir une amélioration après un CXL accéléré.[103]

## **G- Les complications et échec :**

Le taux de complications est d'environ 3% (1 à 10% selon les études). [86][108]. La plus fréquente étant le haze cornéen qui diminue entre 3 mois et 12 mois. Herrmann et al. ont discuté que le haze post CXL n'est pas une complication mais plutôt un constat habituel après cette procédure et que la saturation en riboflavine avant les UVA protégerait contre le haze. Une fois installé les corticoïdes peuvent être un traitement efficace.[109]

Deux yeux ont présenté une complication grave : deux cas de kératites infectieuses, dont l'évolution était bonne chez les deux cas. C'est une complication rare, 10 cas sont rapportés dans la littérature.[110]

Du fait de nombre négligeable des cas de progression du kératocône après CXL, il n'y a pas de consensus définissant la progression ni de stratégie de prise en charge. La définition la plus adoptée est l'augmentation de plus d'une dioptrie de la kératométrie maximale sur un an, ou une perte de 2 lignes d'AV, ce taux d'échec est en moyenne de 8 à 10%. Il est de 6% dans notre étude.

## **Conclusion et perspective :**

En conclusion, l'effet du CXL accéléré sur l'amélioration de l'AV et l'arrêt de progression du kératocône a été démontré par plusieurs études.

Le crosslinking accéléré est une technique qui vise à simplifier le protocole opératoire pour le malade et le chirurgien, son efficacité est comparable à celle de la technique conventionnelle avec moins d'effet secondaire.

Cependant l'enjeu reste la stabilisation de la maladie et la préservation d'une bonne acuité visuelle à long terme, puisqu'il n'existe à l'heure actuelle aucun protocole de traitement accéléré réellement validé. Il semble raisonnable de déconseiller l'utilisation de fluences supérieures à 9 mW/cm<sup>2</sup>.

### **✓ Les point forts de notre étude**

Le caractère prospectif.

Le grand échantillon de notre série.

Le recul assez long.

### **✓ Les points faibles de notre étude**

C'est une étude qui n'est pas randomisée, ce qui nous conduit vers une nouvelle étude comparant ce protocole avec le protocole conventionnel de façon randomisée.

# RESUME

## Résumé

Le kératocône est une dystrophie cornéenne idiopathique caractérisée par une ectasie et un amincissement progressif non-inflammatoire de la cornée. Elle touche le sujet jeune avec un pouvoir évolutif considérable constituant ainsi une source d'handicap pour l'enfant et le jeune adulte.

Le crosslinking (CXL) du collagène est actuellement le seul traitement permettant de ralentir son évolution. Il utilise la riboflavine et les ultraviolets A (UVA) afin de créer des ponts (*crosslinks*) entre les lamelles de collagène stromal, rigidifiant ainsi les cornées kératoconiques. Il est indiqué dans les kératocônes évolutifs ayant une pachymétrie minimale d'au moins 400µm. Il est fortement recommandé de le réaliser le plus rapidement possible chez les patients atteints de kératocône et âgés de moins de 18ans. Il peut être responsable de complications, telles que des infections cornéennes ou des cicatrices stromales, néanmoins celles-ci sont rares. De nouveaux protocoles sont actuellement à l'étude pour le CXL et permettraient de diminuer la fréquence de ces complications. Associé à d'autres traitements (anneaux intracornéens ou photokératectomie réfractive), le CXL du collagène permettrait d'améliorer la qualité visuelle des patients atteints de kératocône.

Nous avons mené une étude prospective au service d'ophtalmologie CHU Hassan II de Fès entre septembre 2014 et septembre 2016. Nous avons réalisé un CXL-epi off chez tous les patients. Les patients sont inclus selon des critères d'inclusion. Ils sont examinés en post opératoire puis à 1, 3, 6, 12 mois. Le contrôle à 24 mois est effectué chez 12 patients : nous avons effectué un examen ophtalmologique et une topographie coréenne Pentacam®.

Notre étude inclut 57 patients soit 64 yeux, l'âge moyen est de 19 ans. Sans prédominance de sexe. Le CXL a été pratiqué chez 60% des patients dont l'âge est inférieur à 20 ans dès la première consultation, le reste des patients avait un kératocône évolutif. 6 yeux ont un kératocône stade I, 14 yeux ont un kératocône stade II et 44 yeux ont un stade III de la classification de Krumeich. Tous les patients ont reçu un traitement « accéléré modifié » (9mW/cm<sup>2</sup>, 14 min). La kératométrie maximale moyenne est de 57,5D, elle s'est stabilisée à 6, 12 et 24 mois avec une régression statistiquement significative de l'astigmatisme à 6 mois et à un an ( $p < 0,05$ ). La pachymétrie moyenne est de 448  $\mu$ m, elle a baissé de 32  $\mu$ m après un délai de 6 mois. L'OCT cornéenne est pratiquée pour 24 yeux et a montré une ligne de démarcation continue et régulière dans 50% des cas. La principale complication est le haze cornéen mais qui est transitoire et disparaît au bout de 3 mois, deux cas de kératite infectieuse ont été observée dans notre série.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, notamment par la diminution de la kératométrie maximale et l'amélioration de l'astigmatisme. La principale complication étant le haze cornéen, les kératites infectieuses sont exceptionnelles.

Le CXL est une procédure prometteuse pour le traitement du kératocône. Nos résultats sont encourageants. Le protocole accéléré modifié était efficace pour stabiliser la progression du kératocône chez nos patients.

# REFERENCES

1. Grzybowski A, McGhee CNJ. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom*. 2013 Mar;96(2):140-5.
2. [cited 2016 Nov 5]. Available from: <http://sci-hub.cc/10.1016/j.jcrs.2010.12.037>
3. La Couche du DUA dans la cornée humaine peut être liée au glaucome [Internet]. *News-Medical.net*. 2014 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://www.news-medical.net/news/20140217/2936/French.aspx>
4. Masson E. Anatomie de la cornée [Internet]. *EM-Consulte*. [cited 2016 Nov 6]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/292150/anatomie-de-la-cornee>
5. 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.
6. Wheeler J, Hauser M A, Afshari N A, Allingham R, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord*. 2012 Jun 3; (Suppl 6): 001.
7. 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.
8. Waked N, Fayad AM, Fadlallah A, El Rami H. [Keratoconus screening in a Lebanese students' population]. *J Fr Ophtalmol*. 2012 Jan;35(1):23-9.
9. Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic Keratoconus is not Rare in an Iranian population: the Tehran Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013 Dec;20(6):385-91.
10. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea*. 2012 Jun;31(6):716-9.

11. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye Lond Engl*. 2014 Feb;28(2):189–95.
12. Kenney MC, Brown DJ. The Cascade Hypothesis of Keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*. 2003 Sep 1;26(3):139–46.
13. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye–rubbing and hand–dominance. *Clin Exp Optom*. 2003 Nov;86(6):376–84.
14. Bawazeer A, Hodge W, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000 Aug;84(8):834–6.
15. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing–related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009 Jul;28(6):607–15.
16. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea*. 2010 Feb;29(2):245.
17. Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. *Cornea*. 2004 Aug;23(6):560–4.
18. Coyle JT. Keratoconus and eye rubbing. *Am J Ophthalmol*. 1984 Apr;97(4):527–8.
19. Zadnik K, Steger–May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between–eye asymmetry in keratoconus. *Cornea*. 2002 Oct;21(7):671–9.
20. Kim H, Joo C–K. Measure of keratoconus progression using Orbscan II. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2008 Jun;24(6):600–5.
21. Gordon–Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2013 May;90(5):448–54.
22. Gordon–Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *BioMed Res Int [Internet]*. 2015 [cited 2016 Nov

- 5];2015. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449900/>
23. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*. 2007 Nov;33(6 Pt 1):265–71.
24. McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2005 Mar;31(2):80–92.
25. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jun;93(6):820–4.
26. Seppälä HPS, Määttä M, Rautia M, Mackiewicz Z, Tuisku I, Tervo T, et al. EMMPRIN and MMP-1 in keratoconus. *Cornea*. 2006 Apr;25(3):325–30.
27. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT. Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*. 2006 Jun;25(5):603–10.
28. 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.
29. Kaya V, Karakaya M, Utine CA, Albayrak S, Oge OF, Yilmaz OF. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbiscan II in patients with and without atopy. *Cornea*. 2007 Sep;26(8):945–8.
30. Shneor E, Millodot M, Blumberg S, Ortenberg I, Behrman S, Gordon-Shaag A. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom*. 2013 Mar;96(2):219–24.
31. Lowell FC, Carroll JM. A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus. *J Allergy*. 1970 Jul;46(1):32–9.
32. [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://sci-hub.cc/10.1097/ICO.0b013e3181cb410b>

33. Jordan CA, Zamri A, Wheeldon C, Patel DV, Johnson R, McGhee CNJ. Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Aug;37(8):1493–501.
34. Khor W–B, Wei RH, Lim L, Chan CM, Tan DT. Keratoconus in Asians: demographics, clinical characteristics and visual function in a hospital–based population. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011 Jun;39(4):299–307.
35. Radicaux\_20Libres.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 7]. Available from: [http://www.helioxplongee.fr/cariboost\\_files/Radicaux\\_20Libres.pdf](http://www.helioxplongee.fr/cariboost_files/Radicaux_20Libres.pdf)
36. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2005 Nov;89(11):1403–6.
37. 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.
38. 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.
39. Newkirk KM, Chandler HL, Parent AE, Young DC, Colitz CMH, Wilkie DA, et al. Ultraviolet radiation–induced corneal degeneration in 129 mice. *Toxicol Pathol.* 2007 Oct;35(6):819–26.
40. Georgiou T, Funnell CL, Cassels–Brown A, O’Conor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye Lond Engl.* 2004 Apr;18(4):379–83.
41. Chan E, Snibson GR. Current status of corneal collagen cross–linking for keratoconus: a review. *Clin Exp Optom.* 2013 Mar;96(2):155–64.

42. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. *Vestn Oftalmol.* 1998 Aug;114(4):38-40.
43. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Nov;148(5):760-5.
44. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2008 Sep;24(7):S737-740.
45. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984 Feb;28(4):293-322.
46. 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.
47. 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.
48. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012 Nov;28(11):759-62.
49. Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, Kymionis GD, Almaliotis DD, Karamitsos AP, et al. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012 Nov;28(11):793-9.
50. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012 Nov;28(11):763-7.

51. Pobelle–Frasson C, Velou S, Huslin V, Massicault B, Colin J. [Keratoconus: what happens with older patients?]. *J Fr Ophtalmol*. 2004 Sep;27(7):779–82.
52. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Dec;39(13):2537–46.
53. McMonnies CW. Where are the older keratoconus patients? *Cornea*. 2009 Aug;28(7):836; author reply 836.
54. Rabbanikhah Z, Javadi MA, Rostami P, Aghdaie A, Yaseri M, Yahyapour F, et al. Association between acute corneal hydrops in patients with keratoconus and mitral valve prolapse. *Cornea*. 2011 Feb;30(2):154–7.
55. Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea*. 2013 Sep;32(9):1232–6.
56. Moodaley LC, Woodward EG, Liu CS, Buckley RJ. Life expectancy in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1992 Oct;76(10):590–1.
57. 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 Lond Engl*. 2005 Aug;19(8):924–925–926.
58. Ota R, Fujiki K, Nakayasu K. [Estimation of patient visit rate and incidence of keratoconus in the 23 wards of Tokyo]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002 Jun;106(6):365–72.
59. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon–Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross–sectional study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011 Apr;18(2):91–7.
60. Xu L, Wang YX, Guo Y, You QS, Jonas JB, Beijing Eye Study Group. Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in Greater Beijing. The Beijing Eye Study. *PloS One*. 2012;7(7):e39313.

61. enfant.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/images/articles/enfant.pdf>
62. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* 2007 Sep;30(4):223–32.
63. Szczotka–Flynn L, Slaughter M, McMahon T, Barr J, Edrington T, Fink B, et al. Disease severity and family history in keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2008 Aug;92(8):1108–11.
64. Ansar M, Ramzan M, Pham TL, Yan K, Jamal SM, Haque S, et al. Localization of A Novel Autosomal Recessive Non–Syndromic Hearing Impairment Locus (DFNB38) to 6q26–q27 in a Consanguineous Kindred from Pakistan. *Hum Hered.* 2003;55(1):71–4.
65. Saadat M, Ansari–Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. *Ann Hum Biol.* 2004 Apr;31(2):263–9.
66. Al–Gazali L, Hamamy H. Consanguinity and dysmorphology in Arabs. *Hum Hered.* 2014;77(1–4):93–107.
67. 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).
68. Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3–q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Oct;43(10):3160–4.
69. Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, Fischetti L, Laborante A, Di Perna M, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Mar;50(3):1081–6.

70. L'Hôpital Ophtalmologique de la Fondation Bouamatou » Apports de l'OCT dans le diagnostic du kératocône [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://www.fondationbouamatou.com/apports-de-loct-dans-le-diagnostic-du-keratocone/>
71. Fournié P, Touboul D, Arné J-L, Colin J, Malecaze F. [Keratoconus]. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Sep;36(7):618-26.
72. Alhayek A, Lu P-R. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol*. 2015 Apr 18;8(2):407-18.
73. Khadem J, Truong T, Ernest JT. Photodynamic biologic tissue glue. *Cornea*. 1994 Sep;13(5):406-10.
74. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 1999 Dec;15(6):711-3.
75. Jouve L, Borderie V, Temstet C, Labbé A, Trinh L, Sandali O, et al. Le crosslinking du collagène dans le kératocône. [/data/revues/01815512/v38i5/S0181551215000406/](http://www.em-consulte.com/en/article/977429) [Internet]. 2015 May 19 [cited 2016 Dec 6]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/977429>
76. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Sep;29(9):1780-5.
77. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004 Jan;23(1):43-9.
78. Stewart JM, Schultz DS, Lee O-T, Trinidad ML. Collagen cross-links reduce corneal permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Apr;50(4):1606-12.

79. Spörl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. [Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 1997 Dec;94(12):902-6.
80. Cross Linking | Clinique de la Vision – lasik – laser [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://www.cliniquedelavision.com/cross-linking>
81. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg.* 2006 May;32(5):837-45.
82. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Feb 1;54(2):1176-80.
83. 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.
84. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2008 Sep;24(7):S720-725.
85. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jan;37(1):149-60.
86. 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;37(12):2137-43.

87. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012 Nov;28(11):753-8.
88. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus - Evolving role of corneal collagen cross-linking: An update. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Aug;61(8):435-40.
89. 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 Dec;33(12):2035-40.
90. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham D-T. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res*. 2009;41(2):114-7.
91. Sharma R, Titiyal JS, Prakash G, Sharma N, Tandon R, Vajpayee RB. Clinical profile and risk factors for keratoplasty and development of hydrops in north Indian patients with keratoconus. *Cornea*. 2009 May;28(4):367-70.
92. Bilgin LK, Yilmaz S, Araz B, Yüksel SB, Sezen T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2009 Feb;32(1):16-21.
93. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea*. 2003 Mar;22(2):122-5.
94. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Aug;41(6):531-6.
95. Antoun J, Slim E, El Hachem R, Chelala E, Jabbour E, Cherfan G, et al. Rate of corneal collagen crosslinking redo in private practice: risk factors and safety. *J Ophthalmol*. 2015;2015:690961.

96. 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 1;94(7):e600–6.
97. Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. [Corneal riboflavin/UV–A collagen cross–linking (CXL) in keratoconus: two–year results]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2011 Jun;228(6):525–30.
98. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two–year corneal cross–linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012 Sep;154(3):520–6.
99. Goldich Y, Barkana Y, Wussuku Lior O, Marcovich AL, Hirsh A, Avni I, et al. Corneal collagen cross–linking for the treatment of progressive keratoconus: 3–year prospective outcome. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2014 Feb;49(1):54–9.
100. O'Brart DPS, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long–term follow–up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross–linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2013 Apr;97(4):433–7.
101. Lamy R, Netto CF, Reis RG, Procopio B, Porco TC, Stewart JM, et al. Effects of corneal cross–linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea*. 2013 May;32(5):591–6.
102. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified–accelerated collagen cross–linking protocol. *Am J Ophthalmol*. 2014 Oct;158(4):671–675.e1.

103. Koc M, Uzel MM, Tekin K, Kosekahya P, Ozulken K, Yilmazbas P. Effect of preoperative factors on visual acuity, corneal flattening, and corneal haze after accelerated corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2016 Oct 1;42(10):1483–9.
104. Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, Latronico ME, Rechichi M. Pulsed Light Accelerated Crosslinking versus Continuous Light Accelerated Crosslinking: One-Year Results. *J Ophthalmol.* 2014;2014:604731.
105. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):620–7.
106. Guber I, Guber J, Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Visual recovery after corneal crosslinking for keratoconus: a 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar 1;251(3):803–7.
107. Chan TCY, Chow VWS, Jhanji V, Wong VWY. Different Topographic Response Between Mild to Moderate and Advanced Keratoconus After Accelerated Collagen Cross-linking. *Cornea.* 2015 Aug;34(8):922–7.
108. Sloot F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2013 Aug;39(8):1141–5.
109. Herrmann CIA, Hammer T, Duncker GIW. [Hazeformation (corneal scarring) after cross-linking therapy in keratoconus]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 2008 May;105(5):485–7.
110. Abbouda A, Abicca I, Alió JL. Infectious Keratitis Following Corneal Crosslinking: A Systematic Review of Reported Cases: Management, Visual Outcome, and Treatment Proposed. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(5):485–91.