

Cornéoplastie physico-chimique : le cross-linking du collagène cornéen

PIERRE FOURNIÉ
FRANÇOIS MALECAZE

Centre de référence nationale du kératocône
CHU Purpan, Toulouse

Stratégie développée initialement par l'équipe de Théo Seiler, le cross-linking du collagène cornéen confirme l'intérêt qui lui est porté par tous les praticiens intéressés dans la prise en charge du kératocône.

Les principes du cross-linking

L'induction d'un cross-linking va solidariser les fibrilles de collagène de la matrice extracellulaire cornéenne retrouvée dans le kératocône. Autrement dit, ce procédé permet de rigidifier la cornée. L'objectif clinique est de ralentir, voire de stopper, un kératocône évolutif. Le principe biochimique du « pontage » des fibres de collagène repose sur la formation de radicaux libres oxygénés qui vont induire la formation d'une liaison covalente entre les terminaisons hydrocarbonées des fibrilles de collagène (figure 1).

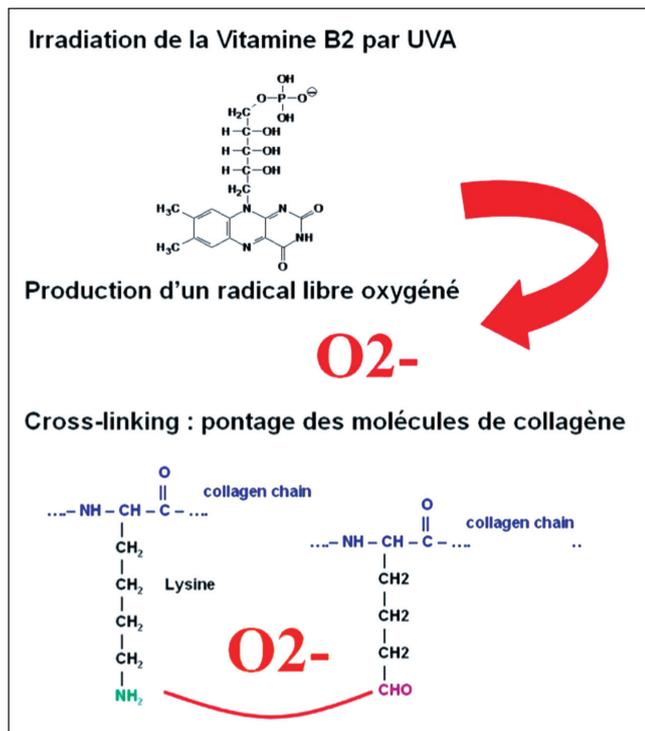


Figure 1. Procédé biochimique du cross-linking.



Une
procédure
chirurgicale
simple
à ne pas
banaliser

La technique est de réalisation extrêmement simple et se déroule en ambulatoire (figure 2). Le patient est installé sur une table dans un « environnement chirurgical ». Après une désinfection locale, une goutte d'anesthésique local est instillée. L'intervention commence par une ablation mécanique de l'épithélium cornéen. Puis, on procède à l'administration du collyre de riboflavine

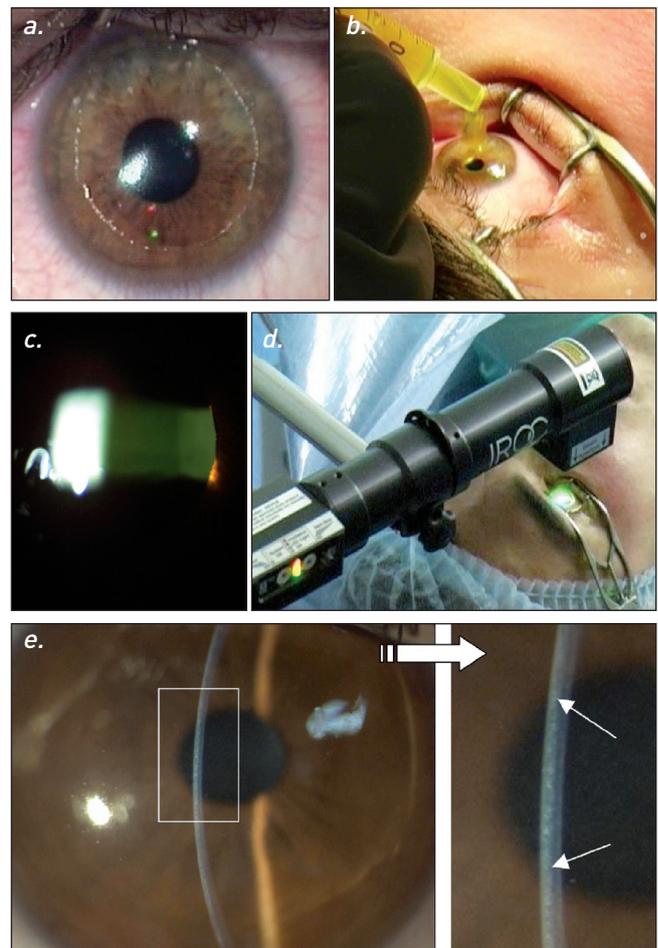


Figure 2. Cross-linking du collagène cornéen.
a. Désépithélialisation de 8-9 mm de diamètre. b. Instillation de riboflavine. c. Vérification de la pénétration de la riboflavine dans le stroma et en chambre antérieure. d. Exposition aux UVA. e. Image postopératoire fréquemment observée avec ligne de démarcation par modification de la réflectivité de la cornée traitée.

Dossier

(vitamine B2), une goutte toutes les minutes pendant 30 minutes. On peut observer un Tyndall jaune du collyre dans la chambre antérieure. La riboflavine joue un rôle à la fois de photosensibilisation aux UV mais également de « *blocker* » pour protéger la rétine et le cristallin d'une toxicité éventuelle du rayonnement. Le patient est ensuite exposé à l'irradiation UVA, délivrée par l'appareil UV. La calibration de sa fluence doit être vérifiée avant chaque début de traitement. Elle est fixée à 3 mW/cm². La durée de l'exposition est de 30 minutes, au cours de laquelle on instille encore toutes les 5 minutes le collyre de vitamine B2. Le traitement se termine par la mise en place d'une lentille thérapeutique sur l'œil traité et le patient repart avec un traitement antibiotique local et hydratant.

Les indications sont basées sur la progression

Le cross-linking du collagène cornéen représente actuellement le seul traitement potentiellement capable d'arrêter la progression du kératocône. Le but du traitement étant de stabiliser un kératocône qui progresse, le bon sens est de ne pas traiter « inutilement » un kératocône stable. En revanche, il convient d'avertir le patient de l'importance de la surveillance et de la possibilité de traiter en cas de progression.

Les indications sont donc le kératocône et/ou les ectasies secondaires évolutifs documentés, en particulier chez les sujets jeunes.

Les critères de progression

Parmi les critères de progression, on peut citer, sur une période de 24 mois :

- une augmentation ≥ 1 D du méridien le plus cambré (kératométrie maximale),
- une augmentation ≥ 1 D de l'astigmatisme manifeste réfractif,
- un shift myopique $\geq 0,50$ D de l'équivalent sphérique manifeste réfractif,
- une diminution $\geq 0,1$ mm du rayon de courbure postérieur au cours de l'adaptation de lentilles rigides.

Il s'agit des critères d'inclusion de l'étude d'accréditation de la FDA.

Un âge supérieur à 35 ans et une kératométrie maximale supérieure à 58 dioptries sont des facteurs de risque de complications postopératoires (opacification cicatricielle notamment).

L'épaisseur cornéenne doit être supérieure à 400 μ m

Une cornée mince, inférieure à 400 μ m, comporte un risque endothélial théorique. La solution de riboflavine iso-

tonique est une association de riboflavine 0,1 % et de dextrane 20 %. Cette solution d'osmolarité 402,7 mOsm/l est donc isotonique à la cornée dont l'osmolarité est de 400 mOsm/l. En deçà de 400 μ m, il faut préférer une solution de riboflavine hypotonique sans dextrane dont l'osmolarité de 310 mOsm/l est à l'origine d'un œdème cornéen induit transitoire qui permet à l'épaisseur cornéenne de dépasser cette limite de 400 μ m. La littérature ne rapporte à l'heure actuelle aucune atteinte endothéliale, cristallinienne ou rétinienne lorsque la barrière des 400 μ m est respectée.

Des patients à exclure

Il convient d'exclure du traitement les patients qui font preuve d'une stabilité clinique et instrumentale avérée au cours des 6-12 derniers mois, qui présentent des opacités cornéennes cicatricielles (à l'exception des stries de Vogt), les yeux avec un antécédent de kératite herpétique, les patients avec une sécheresse oculaire grave, une infection cornéenne active ou une maladie auto-immune concomitante.

Les résultats des études

Une tendance à l'amélioration de l'acuité

La première étude randomisée contrôlée publiée est australienne. Il s'agit de résultats préliminaires sur une analyse intermédiaire. Elle comporte 66 yeux porteurs de kératocône inclus sur des critères de progression topographiques et réfractifs. Trente-trois yeux ont été traités par cross-linking contre 33 non traités et servant de contrôle. Les résultats sont en faveur d'une stabilisation avec une kératométrie maximale diminuée en moyenne de 0,74 D ($p = 0,004$) à 3 mois, 0,92 D ($p = 0,002$) à 6 mois et 1,45 D ($p = 0,002$) à 1 an.

Dans le groupe contrôle, inversement, la kératométrie maximale a augmenté de 0,60 D ($p = 0,041$) à 3 mois, 0,60 D ($p = 0,013$) à 6 mois et 1,28 D ($p \leq 0,0001$) à 1 an.

Fréquemment rapportée, une tendance à l'amélioration de l'acuité visuelle était également retrouvée dans le groupe traité, alors que le groupe contrôle présentait une perte significative d'acuité visuelle. Le traitement n'a pas eu de répercussion sur l'équivalent sphérique ni sur la densité cellulaire endothéliale.

Les rapports préliminaires des études comparatives d'accréditation FDA aux États-Unis reflètent la même tendance. Sur une comparaison à 3 mois de 76 patients porteurs de kératocône contre 76 contrôles et de 71 ectasies post-lasik contre 69 contrôles, la kératométrie maximale (-0,5 D vs +0,27 D) et la kératométrie moyenne (-0,29 D vs +0,15 D) étaient significativement diminuées. La meilleure acuité visuelle corrigée était significativement améliorée (gain de 3,93 lettres). L'équivalent sphérique subjectif n'était pas

modifié. Les résultats à 6 mois sur les patients ayant atteint ce suivi accentuent cette tendance vers une diminution du Kmax et une amélioration de l'acuité. Parmi les 147 yeux traités, étaient rapportés : 4 infiltrats (1,2 %) dont un seul avait une culture positive, 4 retards d'épithélialisation (1,2 %) et 1 cas d'uvéïte (0,3 %).

Des risques potentiels rares

Bien que les effets secondaires soient rares, l'augmentation du nombre de patients traités a permis « l'éclosion » de complications. Celles-ci vont du risque infectieux dû à la désépithélialisation peropératoire et à la pose d'une lentille pansement jusqu'à des cas de nécrose cornéenne avec perforation. Les cas de haze cicatriciel postopératoire sont fréquents, voire systématiques, et le plus souvent régressifs (figure 3). Il n'est cependant pas rare d'observer des pertes de ligne d'acuité visuelle après cross-linking. Des infiltrats

cornéens aseptiques ont également été rapportés. Heureusement rares et souvent bénignes, ces complications nous rappellent qu'il s'agit d'une procédure chirurgicale codifiée avec ses risques potentiels et qu'il convient de ne pas banaliser.

Le cross-linking du collagène cornéen semble donc être une approche prometteuse

Les travaux précliniques ont confirmé la validité du concept de rigidification *ex vivo* de la cornée par cross-linking. L'évaluation biomécanique *in vivo* ne permet cependant pas à l'heure actuelle de « quantifier et d'authentifier » l'effet du traitement. Cette authentification n'utilise que des éléments indirects de stabilisation topographique. Les études comparatives randomisées avec un groupe contrôle sont en faveur d'un effet bénéfique du traitement.

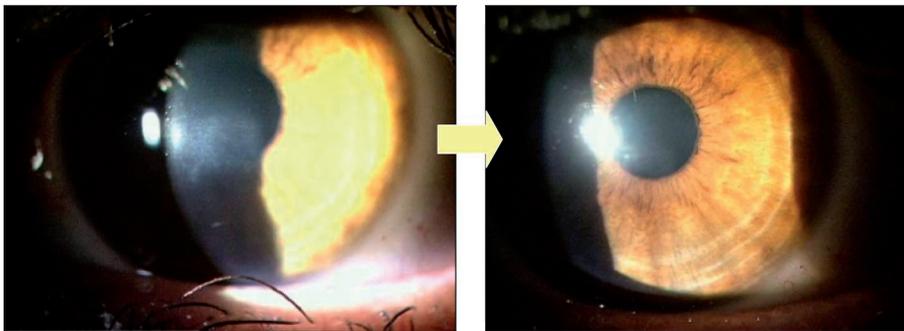


Figure 3. Le haze postopératoire est souvent spontanément régressif au bout de 1 à 3 mois.

Bibliographie

Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1358-62.

Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.

Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E *et al.* A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720-5.