



Cross-linking cornéen : actualités et controverses

Abdelouahed Amraoui, Majid Bakjaji, Mohamed Bouazza, Leila Benhmidoune

Le cross-linking a permis de réduire considérablement les listes des patients en attente de greffe de cornée. De plus, les pathologies ectasiques de la cornée, le kératocône en tête, ont vu leur pronostic visuel largement amélioré grâce à la combinaison du cross-linking aux autres moyens thérapeutiques, en particulier les anneaux intracornéens et les lentilles de contact.

Cet article fait le point sur les différents protocoles du cross-linking et de ses indications, notamment celles en cours d'étude comme le PACK-CXL (PhotoActivated Chromophore for Keratitis) qui démontre un bénéfice certain dans les kératites infectieuses.

Le cross-linking cornéen a été décrit en 2002 par Theo Seiler après des essais cliniques débutés en 1998. Cette technique originale permet de modifier la biomécanique de la cornée et d'augmenter sa rigidité [1,2]. Ainsi, le kératocône et les ectasies post-lasik ont vu leur traitement et leur pronostic largement améliorés, évitant ainsi de plus en plus le recours à la greffe de cornée transfixiante.

Le cross-linking reste le seul traitement actuellement efficace pour ralentir, voire stopper, la progression du kératocône. En plus, il peut être combiné aux autres moyens de réhabilitation visuelle telle que la pose d'anneaux intracornéens et, mieux encore, l'adaptation en lentilles de contact rigides se trouve mieux tolérée par les patients après un cross-linking cornéen.

7 mm centraux de la cornée pour permettre à la riboflavine conventionnelle de pénétrer au niveau du stroma cornéen (figure 1a). La deuxième étape est l'instillation de la riboflavine sur la cornée désépithéalisée toutes les 5 min durant 30 min (figure 1b). On utilise la riboflavine-5-phosphate (vitamine B2) 0,1 % diluée dans du dextran T500 (20 %) pour une osmolarité de 402,7 mOsmol/L.

L'irradiation est réalisée par deux diodes UVA (370 nm) placées à 1 cm de la cornée pendant 30 min en utilisant une fluence de 3 mW/cm² correspondant à la dose de 5,4 J/cm² (figure 1c) [3].

Technique du cross-linking : évolution des procédures

Cross-linking épi-off

Cette procédure décrite par Theo Seiler est réalisée dans des conditions d'asepsie rigoureuse.

La première étape après une anesthésie topique consiste à désépithélialiser à l'aide d'un scarificateur les



Figure 1. Cross-linking épi-off. a. Etape 1 : désépithélialiser à l'aide d'un scarificateur les 7 mm centraux de la cornée. b. Etape 2 : instillation de la riboflavine sur la cornée désépithéalisée. c. Etape 3 : irradiation de la cornée.

Service d'ophtalmologie adulte, CHU Ibn Rochd, Hôpital 20-Août-1953, Casablanca

Chirurgie

Cross-linking épi-off optimisé

La technique de cross-linking dite conventionnelle décrite plus haut a l'inconvénient de délivrer les UVA de manière uniforme sur la zone traitée. Or l'épaisseur de la cornée augmente du centre vers la périphérie et, par conséquent, la pénétration des UVA est moindre au niveau de la périphérie cornéenne, laissant une zone stromale postérieure non traitée par les UVA, ce qui réduit l'efficacité du cross-linking à ce niveau [zone rouge, figure 2].

Pour pallier ce phénomène, le cross-linking épi-off optimisé délivre les UVA avec des intensités croissantes du centre vers la périphérie cornéenne. Ainsi les zones périphériques reçoivent jusqu'à 30 % d'intensité en plus.

Cross-linking épi-on

Cette nouvelle technique appelée également cross-linking transépithélial (TE-CXL) permet d'éviter les inconvénients de la méthode conventionnelle relatifs à la désépithélialisation cornéenne. Elle réduit significativement la douleur per- et postopératoire et améliore ainsi le confort des patients.

Elle utilise comme photosensibilisant une solution de riboflavine phosphate 0,1 % et de dextran T500 améliorée par l'adjonction de trométamol et d'EDTA, deux adjuvants qui affaiblissent les jonctions serrées des cellules épithéliales cornéennes et facilitent la pénétration de la riboflavine dans le stroma cornéen à travers les jonctions et la membrane basale sans avoir recours à une désépithélialisation préalable.

Épithélium-on vs épithélium-off

Dans le cross-linking épi-off, la désépithélialisation est responsable de plusieurs effets indésirables et complications...

Le cross-linking épithélium-off a prouvé son efficacité dans l'amélioration de la rigidité cornéenne à travers plusieurs études randomisées et sa place dans le traitement du kératocône évolutif et des ectasies post-lasik n'est plus contestée [2]. Malheureusement, la désépithélialisation est responsable de plusieurs effets indésirables et de nombreuses complications.

Parmi les inconvénients, on note principalement la douleur souvent invalidante qui peut persister jusqu'à sept jours après l'intervention. Elle régresse habituellement après la réépithélialisation cornéenne. On note également la baisse de l'acuité visuelle durant les premiers jours postopératoires. De plus, à cause de la rupture de la barrière épithéliale, il existe une augmentation significative du risque infectieux (kératites bactériennes, amibiennes et virales à l'*Herpes simplex virus*). Les opacités stromales séquellaires sont retrouvées dans environ 3 %

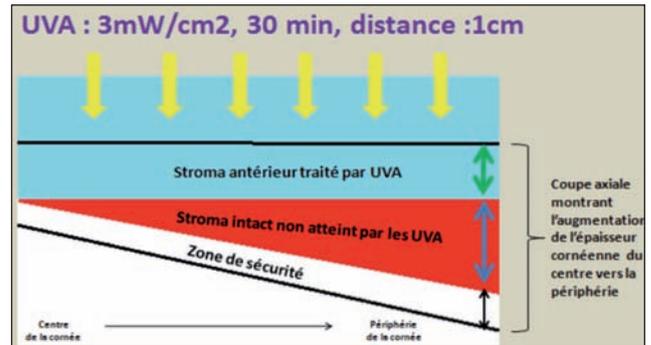


Figure 2. Schéma illustrant la perte progressive de l'efficacité du cross-linking au niveau de la périphérie cornéenne en raison de l'épaisseur tissulaire à ce niveau.

des cas. Les autres effets secondaires sont : le risque d'hypertonie oculaire secondaire à la corticothérapie prolongée et le haze retrouvé dans 12,7 % des cas. Ce dernier est le plus souvent léger (grade 1+ selon le score d'Hanna) ; il régresse généralement en un mois sous corticothérapie locale [4].

...Ce que la technique épi-on évite, mais avec une efficacité controversée

Le cross-linking transépithélial dit épithélium-on représente une alternative intéressante car il améliore le confort des patients et évite les inconvénients relatifs à la désépithélialisation cornéenne, surtout la douleur postopératoire. Cependant, l'efficacité de cette technique est jusqu'à ce jour controversée. Plusieurs études ont démontré clairement que son efficacité est significativement plus faible comparée à celle du cross-linking épi-off conventionnel [5] à cause de la pénétration insuffisante de la riboflavine au niveau du stroma cornéen malgré une durée d'instillation plus longue (60-80 min) [6].

Actuellement, de nouvelles formulations chimiques de la riboflavine sont en cours d'évaluation parmi lesquelles on trouve un procédé basé sur l'ionophorèse, utilisant l'effet électrochimique pour augmenter la pénétration intrastromale de la riboflavine. Dans le même souci d'efficacité, Kanellopoulos et plusieurs autres auteurs ont évalué les résultats de la riboflavine injectée dans une poche intrastromale réalisée au laser femtoseconde [7]. Les évolutions du cross-linking transépithélial sont prometteuses et il continuera sans doute à évoluer vers une efficacité, un confort, une commodité et une sécurité nettement plus améliorés.

Indications du cross-linking

Kératocône

Le kératocône est l'indication initiale du cross-linking. La technique conventionnelle selon le protocole de Dres-

den [2] est indiquée en première intention en raison de son efficacité prouvée. Le cross-linking transépithélial est réservé aux patients ayant une cornée fine ou un kératocône fruste ou modéré. En effet, dans les cas où l'épaisseur cornéenne est inférieure à 400 μm , une diminution significative de la densité des cellules endothéliales est observée un an après le cross-linking conventionnel.

Dans la prise en charge du kératocône, le cross-linking combiné aux anneaux intracornéens (ICRS) donne de meilleurs résultats réfractifs. La séquence de traitement optimale débute par l'implantation des anneaux intracornéens suivie par un cross-linking car l'effet des anneaux intracornéens est plus marqué sur une cornée intacte non cross-linkée.

Ectasie post-lasik

Le lasik est la technique de chirurgie réfractive la plus pratiquée dans le monde pour la correction des amétropies. La principale hantise des chirurgiens est la survenue d'une ectasie post-lasik dont l'incidence est de un cas pour 5 000 lasiks pratiqués. La gravité de cette complication impose un bilan préopératoire précis et détaillé pour détecter les patients à risque.

Le cross-linking permet d'arrêter ou de ralentir la progression de l'ectasie post-lasik, de diminuer la kératométrie et d'améliorer l'acuité visuelle finale. Des études ont suggéré que la combinaison du lasik avec un cross-linking prophylactique accéléré améliore l'acuité visuelle finale et diminue significativement le risque d'ectasie post-lasik. Dans cette technique, dite lasik-Xtra, on instille une goutte de riboflavine 0,1 % dans le stroma cornéen avant la fermeture du capot en fin d'intervention ; ensuite, la cornée est exposée aux UVA à haute fluence 10 mW/cm² pendant 3 min pour achever le cross-linking. Dans ce même registre, Kanellopoulos *et al.* ont évalué une nouvelle procédure nommée protocole d'Athènes pour le traitement de l'ectasie post-lasik.

Le protocole d'Athènes [8]

Il débute par une photokératectomie thérapeutique (PKT) de 6,5 mm qui enlève 50 μm d'épithélium, suivie par une photokératectomie réfractive au laser excimer guidée par la topographie visant à régulariser la surface cornéenne, surtout autour du cône. La troisième étape est l'application de la mitomycine C 0,02 mg/ml pendant 30 s. Finalement, le cross-linking est réalisé par une riboflavine phosphate 0,1 % légèrement hypotonique, sans dextran, et des UVA à haute fluence (5 mW/cm²) pendant 18 min.

Infections cornéennes

Plusieurs auteurs ont étudié à travers des séries de cas généralement de nombre réduit l'effet du cross-linking sur

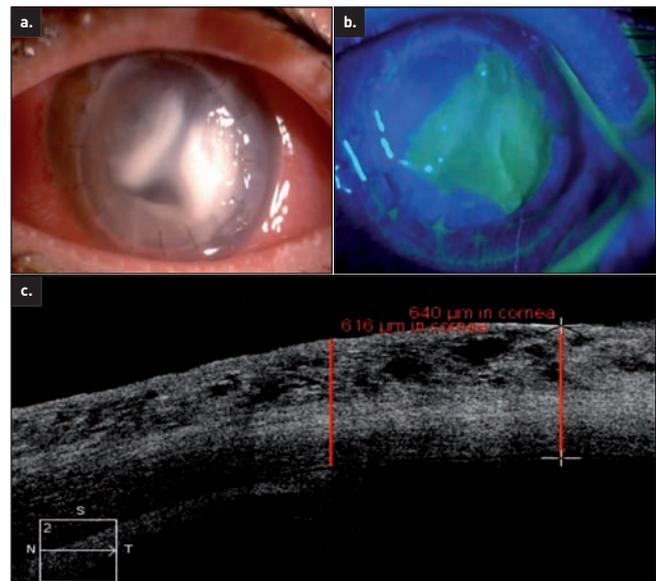


Figure 3. Abscès de cornée sur greffon résistant aux antibiotiques. *a.* Aspect avant cross-linking. *b.* Image fluo de la cornée montrant l'ulcère étendu. *c.* OCT montrant des logettes intrastromales hyperreflectives et une importante désorganisation architecturale.

les infections cornéennes sévères et résistantes aux traitements usuels. Ils ont mis en évidence un effet bactéricide et fongicide de l'exposition aux UVA combinée à l'application de la riboflavine et ont conclu que cette technique permet d'arrêter la progression des ulcères de cornée infectieux chroniques résistant aux traitements classiques et d'induire leur réépithélialisation. Cependant, le mécanisme d'action demeure controversé : certaines théories ont évoqué l'inhibition des enzymes protéolytiques du collagène et le renforcement du collagène qui augmenterait sa résistance aux processus infectieux, tandis que d'autres auteurs ont suggéré un effet cytotoxique direct des UVA combinés à la riboflavine sur les microorganismes (figures 3 et 4).

Lors du 9^e congrès international du cross-linking cornéen de 2013 à Dublin, un consensus sur une nouvelle dénomination spécifique du cross-linking dans le cadre des kératites infectieuses a été adopté, il s'agit du PACK-CXL pour *PhotoActivated Chromophore for Keratitis*. La toute première étude comparative dans ce sens a colligé 21 cas de kératites infectieuses traitées par la combinaison antibiothérapie et PACK-CXL. Elle a démontré de façon significative l'effet bénéfique du PACK-CXL comme thérapie adjuvante dans le contrôle des infections sévères et dans la diminution des complications à type de perforation cornéenne ou de récurrence [9].

Nous avons utilisé cette technique pour les kératites résistant au traitement médical (12 cas, recul de 9 mois). Les résultats sont très probants [10].

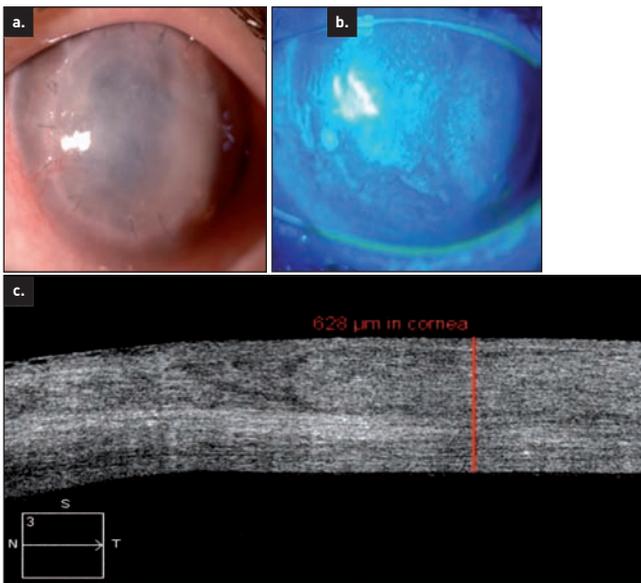


Figure 4. Patient de la figure 5 après cross-linking cornéen.
 a. Disparition de l'abcès b. Réépithélialisation de la cornée, fluo négative. c. OCT : disparition des logettes et normalisation de la structure du stroma.

Bibliographie

1. Spörl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie*. 1997;94:902-6.
2. Wollensak G, Eberhard Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620-7.
3. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:621-4.
4. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S *and al*. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*. 2009;116:369-78.
5. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL *et al*. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1157-63.
6. Hafezi F. CXL: Epithelium On or Off? Paper presented at: International Congress of Corneal Cross-Linking; December 7-8, 2012; Geneva, Switzerland.
7. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:S812-8.
8. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: The Athens Protocol. *J Refract Surg*. 2011 May;27(5):323-31.
9. Said DG, Elalfy MS, Gatziofias Z *and al*. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology*. 2014;121:1377-82.
10. Amraoui A, Mchachi A, Bouazza M *et al*. Cross-linking in resistant to medical treatment corneal infections: a preliminary study on 12 cases. Poster presented at the XXXII Congress of the ESCRS 2014, 13-17 September 2014, London.