

Visibilité et profondeur de la ligne de démarcation stromale par tomographie en cohérence optique après cross-linking du collagène cornéen : comparaison entre la riboflavine iso-osmolaire et hypo-osmolaire

Louis Lhuillier

▶ **To cite this version:**

Louis Lhuillier. Visibilité et profondeur de la ligne de démarcation stromale par tomographie en cohérence optique après cross-linking du collagène cornéen : comparaison entre la riboflavine iso-osmolaire et hypo-osmolaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932403

HAL Id: hal-01932403

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932403

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

Par

Louis LHUILLIER

le 18 octobre 2017

Visibilité et profondeur de la ligne de démarcation stromale par tomographie en cohérence optique après cross-linking du collagène cornéen :

Comparaison entre la riboflavine iso-osmolaire et hypo-osmolaire.

Membres du jury :

Président :

M. Jean-Paul BERROD, Professeur

Juges :

Mme Karine ANGIOI-DUPREZ, Professeur
Mme Sophie COLNAT-COULBOIS, Professeur
M. Jean-Marc PERONE, Docteur en Médecine

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN -

Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL **3ème sous-section :** ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2ème sous-section : ***(Réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; addictologie)***
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT **2ème sous-section :** ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril
SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***

Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***

Docteure Isabelle THAON

3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA **4 ème sous-section :** ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2ème sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
Professeur Brian BURCHELL (2007)
(1996) *Université de Dundee (Royaume-Uni)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Professeur David ALPERS (2011)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Montréal (Canada)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Remerciements

A notre Maître et Président,

Monsieur le Professeur Jean-Paul Berrod, Professeur d'Ophtalmologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions de la formation chirurgicale et de l'enseignement dont vous nous avez fait profiter. Vos connaissances, votre dextérité chirurgicale et votre humilité sont pour nous un modèle. Nous espérons que ce travail réponde à vos attentes. Soyez assuré de nos respectueuses considérations.

A notre Maître et Juge,

Madame la Professeur Karine Angioi-Duprez, Professeur d'Ophtalmologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Nous avons eu le privilège de découvrir l'ophtalmologie à vos côtés.
Votre savoir et votre sens de la pédagogie sont pour nous un modèle. Nous avons eu la chance de partager vos connaissances. Soyez assurée de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Juge,

Madame la Professeur Sophie Colnat-Coulbois, Professeur de Neuro-chirurgie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Nous vous remercions de la patience et de la bienveillance que vous nous avez accordé durant notre passage en Neurochirurgie.
Vos connaissances et votre habileté chirurgicale sont pour nous un modèle. Nous sommes heureux de vous exprimer ici notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Jean-Marc Perone,
Chef de service, Praticien Hospitalier en ophtalmologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de nous guider tout au long de sa réalisation.
Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir accordé votre confiance durant ces années d'internat à vos côtés. Nous vous remercions de nous avoir formés à la chirurgie ophtalmologique avec rigueur. Votre dextérité chirurgicale et votre recherche d'efficacité dans les gestes est un exemple pour nous.

Veuillez trouver ici, chef, la marque de mon profond respect et de ma grande reconnaissance.

A mes maîtres d'internat

Au Pr George pour son expertise.

Aux Dr Bazard, Maalouf et Lesure pour leur disponibilité, leur patience et leur expertise.

A mes Seniors Successifs,

A Jean-Baptiste, première personne à m'avoir mis une lampe à fente dans les mains, ta disponibilité et l'étendue de tes compétences forcent le respect.

A Véronique et Jérôme, pour les compétences médicales et chirurgicales que vous avez partagées et pour votre patience jusqu'au bout des nuits d'astreinte.

A Audrey, tu m'as permis de garder la tête hors de l'eau lors à mon arrivée en ophtalmologie, grâce à ta pédagogie musclée.

A Pierre-Jean, pour ton énergique sympathie.

A Shanour, pour ton compagnonnage chirurgical à mes débuts et ton enthousiasme communicatif.

A François, pour ton exigence implacable et ta polyvalence.

A Oualid, ton sang-froid à toute épreuve et ta dextérité restent un exemple pour moi. J'ai été ravi de te confier mes « dossiers inextricables du mercredi » durant ces années à Mercy.

A Adina pour les connaissances partagées, et Piotr pour ta gentillesse et ta générosité.

A Pauline, Bertrand, Nabil, Ali et Fanny pour votre compagnonnage médical et chirurgical, pour votre disponibilité.

A mes collègues, à mes amis

A mes co-internes :

A Mohamed, je me réjouis de travailler à tes côtés les deux prochaines années. Tu auras presque fini par me convaincre de l'utilité des angiographies ! De longs débriefings médico-chirurgicaux en perspective ! Je crois qu'on forme une équipe de choc, très complémentaire. Merci de ton amitié, mec.

A Anne-Laure, la meilleure d'entre nous ! Merci pour ces semestres chaleureux en ta compagnie. J'admire ton intégrité et ton travail acharné et discret.

A Cécile, j'adore ta spontanéité et ta recherche des solutions simples et efficaces. Je garde en mémoire notre premier semestre un peu improvisé.

A Alexandre, gangster de l'ophtalmologie.

A Laure, ton énergie est communicative.

A Julie, pour les semestres partagés.

A Cédric, pour tes conseils avisés, médicaux ou non. Merci de m'avoir pris sous ton aile à Mercy.

A Naïla, ne change rien ! Ton franc-parler peut venir à bout de n'importe quoi. Je suis sûr que tu seras une grande chirurgienne.

A Alix, ne change rien non plus ! Ta compagnie et tes discussions sont très agréables et jamais trop sérieuses. Je ne me fais aucun souci pour ta suite.

A Pauline et Agathe, qui m'ont ouvert la voie et épaulé.

A Alexia, Maxime, Rekia, Estelle, Mathilde, Anne, Alice, Jean-Charles, Soline, Florian et Sophie, je prends beaucoup de plaisir à travailler avec vous, et ce n'est pas fini. Bonne chance pour la suite.

Aux plus jeunes avec qui je n'ai pas encore travaillé, à très vite.

A Nicolas, Victor et Guillaume, l'équipe 2018 avec qui j'ai usé les bancs de la fac et dilué mes neurones. Les années d'externat à vos côtés sont mémorables ! Notre amitié reste intacte malgré les distances.

Aux copains de la fac, Anne, Aurélien, Sonia, Julien, Matthieu, Matthieu, Stéphanie, Pauline. Le plaisir de vous retrouver reste inchangé après toutes ces années.

A l’équipe de la consultation, du bloc opératoire, et d’hospitalisation de l’hôpital de Mercy. En particulier celles qui ont contribué de près ou de loin à ces travaux :

Suzy, Marie-Hélène, pour les OCT, les explications strabologiques souvent en fin de journée, et tout le reste,

Jasmine, Patricia, Isabelle, Cathy, Muriel

Sophie, Christelle, Sarah, Lydie, Marine, Emilie,

Rachel.

Je suis ravi de continuer à travailler avec vous.

Au Dr Goetz, guide indispensable et toujours disponible, dans le pays aride des statistiques.

A Nadia, pour sa spontanéité et ses encouragements.

A ma famille,

A mes parents, Odile et Francis, qui m'ont inculqué l'acharnement, la persévérance, et la volonté de faire les choses bien pour ne pas être emmerdé après. Vous m'avez appris à faire confiance à mon jugement aussi bien qu'à mon instinct, à utiliser mon cerveau autant que mes tripes pour affronter les événements. Merci pour l'amour et l'éducation que j'ai reçu.

A mes beaux-parents et ma belle-famille pour leur support et leur gentillesse depuis toutes ces années.

A Amélie, Pierre-Emile et Vincent, mes garde-fous, qui seront là pour me rappeler que tout autour de l'œil il y a un patient.

A Alex, Timothée, Adrien, Marceau, Adeline, Léonie, Théophile, et Mylène, mon indispensable famille, pour me rappeler de ne pas me prendre trop au sérieux.

A Claude et Hélène pour leur accueil chaleureux lors des gardes nancéiennes.

A mes grand-parents, pour tout ce qu'ils m'ont transmis, et qui me sert bien plus souvent qu'ils n'imaginent. A Marie, modèle de ténacité, et Michel première personne à m'avoir expliqué ce qu'était un carabin.

A Elisabeth, pour ta gentillesse, et Domie, je suis sûr que tu veilles sur nous.

A Caroline, qui m'a supporté, aux différents sens du terme, durant ces longues années d'étude. Je t'aime. L'aventure continue, ce sera beau, ce sera difficile. Même quand ce sera impossible, ensemble, ce sera possible quand même. Aucun mot ne sera suffisant pour t'exprimer tout mon amour.

A Augustin, je suis fier d'être ton papa, qui répare les yeux des gens … avec des outils.

A Camille, les évènements importants de la vie sont imprévus et imprévisibles. Serre les dents, lève les poings et accroche-toi.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Présentation du sujet : Kératocône et crosslinking 20

- Kératocône 20
  1. Généralités 20
  2. Physiopathogénie 20
     a. Facteurs génétiques 20
     b. Facteurs mécaniques / Frottement 20
     c. Facteurs inflammatoires 21
     d. En pratique 21
  3. Diagnostic 21
     a. Clinique 21
     b. Topographie cornéenne 22
  4. Classifications 22
  5. Prise en charge 23
- CrossLinking ou Photopolymérisation cornéenne 24
  1. Introduction 24
  2. Principes 25
     a. Historique 25
     b. Protocole de Dresden. 25
  3. Riboflavine 26
  4. Ultra-Violets et Sûreté 26
  5. Protocoles de crosslinking accéléré. 27
  6. Traitement des cornées fines 27
  7. Ligne de démarcation stromale. 28
  8. Indications du Crosslinking 28
     a. Kératocône progressif. 29
     b. Dégénérescence Marginale Pellucide 29
     c. Ectasie post LASIK 30
  9. Contre-Indications 30
  10. Complications 30
     a. Kératite infectieuse 30

b. Haze cornéen 31
c. Perte cellulaire endothéliale 31
d. Fonte cornéenne 31
11. CrossLinking au CHR de Metz 31
a. Nos travaux 32
Article 33
Conclusion et perspectives 49
▪ Résultats et discussion 49
1. Comparaison des groupes 49
2. Lignes de démarcation 50
a. Profondeur 50
b. Visibilité 51
▪ Perspectives 52
1. Suivi des patients 52
2. La part du jugement clinique 52
3. Kératites infectieuses, la prochaine révolution? 53
Bibliographie 55
Permis d'imprimer ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Présentation du sujet : Kératocône et crosslinking

▪ Kératocône

1. Généralités

Le kératocône est une maladie non inflammatoire caractérisée par un amincissement et un bombement progressif de la cornée. En l'absence de traitement, il conduit à une baisse d'acuité visuelle par la survenue d'un astigmatisme irrégulier et de cicatrices cornéennes [1].
Son incidence est estimée à environ 1/2000 [2-3]. Le kératocône reste la première indication de greffe de cornée transfixiante en Europe et aux USA [4-6].

La maladie débute classiquement à l'adolescence [1-7-8], puis est suivie d'une progression bilatérale asymétrique [9] maximale durant la deuxième décade. La maladie se stabilise en général spontanément après 30 ans, même si une progression tardive reste possible [10].

2. Physiopathogénie

La cause et les mécanismes physiopathologiques du kératocône demeurent incomplètement élucidés. Des facteurs génétiques, mécaniques et inflammatoires sont impliqués et intriqués dans la genèse et la progression de la maladie [11].

a. Facteurs génétiques

Bien que la majorité des cas de kératocônes soient sporadiques, les cas familiaux restent communs [12]. La prévalence du kératocône chez les apparentés au premier degré d'un cas index est estimée à 3.34%, ce qui est bien supérieur à la prévalence dans la population générale [13]. On retrouve également une concordance forte parmi les jumeaux monozygotes [14]. De plus certaines pathologies systémiques sont fréquemment associées au kératocône : en premier lieu la trisomie 21, ainsi que l'amaurose congénitale de Leber, le prolapsus de la valve mitrale …
Ces observations renforcent l'hypothèse d'une origine génétique du kératocône.

b. Facteurs mécaniques / Frottement

Le frottement oculaire est un facteur environnemental majeur de déclenchement et de progression du kératocône [1, 15]. Le mécanisme serait double :

- mécanique d'une part, par fragilisation de la membrane de Bowmann et altération de la biomécanique cornéenne.

- inflammatoire d'autre part : la souffrance cellulaire induisant la production locale de cytokines pro-inflammatoires, altérant également la biomécanique en amplifiant les mécanismes de détersion tissulaire [1, 15].

c. Facteurs inflammatoires

Le kératocône est historiquement décrit comme une « ectasie non inflammatoire de la cornée ». Cependant des nombreuses observations s'accumulent en faveur d'une association entre le kératocône et une inflammation locale ou générale.
L'atopie est un facteur de risque bien connu de la maladie, aussi bien indépendant que lié au frottement oculaire [1, 15]. D'autres études de la littérature ont pu mettre en évidence des associations entre le kératocône et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [16-17], la concentration de cortisol dans les cheveux [18], ou les concentrations lacrymales en cytokines [19].

d. En pratique

Dans notre pratique clinique, lors d'une première consultation pour « kératocône », l'interrogatoire est systématiquement orienté à la recherche des antécédents familiaux de kératocône, des antécédents personnels d'atopie et des comportements de frottement oculaire. L'entretien insiste sur la nécessité d'arrêt du frottement oculaire dans le contrôle de la progression de la maladie. Une collaboration avec l'équipe d'allergologie, sensibilisée aux liens atopie-frottement-kératocône, nous permet d'adresser facilement nos patients à l'allergologue si besoin. Réciproquement, les allergologues peuvent être amenés à nous confier des patients allergiques avec frottement oculaire marqué pour dépister un kératocône débutant en cas de signes fonctionnels visuels.

3. Diagnostic

Le diagnostic clinique par l'examen au biomicroscope est en général facile dans le cadre de kératocônes évolués avec des déformations cornéennes patentes. Le diagnostic des formes débutantes peut être plus difficile : il est suspecté devant un faisceau d'arguments cliniques et réfractifs ; il est confirmé par les examens morphologiques de la cornée, en premier lieu par la topographie cornéenne.

a. Clinique

Le symptôme principal est une baisse d'acuité visuelle, progressive, asymétrique, mal améliorable par correction optique au stade débutant.
Lors de l'examen de la réfraction, le diagnostic doit être évoqué devant tout astigmatisme myopique irrégulier, évolutif, ou asymétrique. Une acuité visuelle basse, non améliorable avec correction optique mais améliorable avec un trou sténopéique est également évocatrice.
A un stade avancé, l'examen biomicroscopique retrouve un amincissement et une protrusion conique de la cornée centrale. Diverses opacités cornéennes peuvent être

observées : leur analyse séméiologique fine est utile pour détecter les stades débutants :

- l'hypertrophie des nerfs cornéens, non spécifique.
- les stries de Vogt : fines opacités linéaires parallèles correspondant à des ruptures du stroma postérieur
- l'anneau de Fleischer : dépôt annulaire brunâtre de ferritine à la base du cône.
- les cicatrices stromales superficielles au sommet du cône, d'aspect réticulé.

b. Topographie cornéenne

La topographie cornéenne est l'examen clef du diagnostic de kératocône. De façon simplifiée, on distingue la topographie spéculaire et d'élévation.
La topographie spéculaire analyse la courbure de la face antérieure de la cornée, par analyse de la réflexion sur la cornée d'un motif connu (le disque de Placido).
La topographie d'élévation, quant à elle, compile des coupes tomographiques de l'ensemble de l'épaisseur cornéenne, comparées à une sphère idéale de référence. Cet examen fournit des « cartes » de courbure antérieure de la cornée, de pachymétrie et d'élévation des faces antérieures et postérieures comparativement à une sphère de référence.
Les principaux critères morphologiques évocateurs de kératocône sont :

- un amincissement et un décentrement du point le plus fin
- un bombement central des faces antérieures et postérieures de la cornée
- une asymétrie de courbure des hémi-méridiens cornéens
- une perte de l'énantiomorphisme (symétrie en miroir entre les deux yeux).

La topographie cornéenne a ouvert la voie à la description de nombreux critères et scores quantitatifs de détection du kératocône parmi lesquels les critères de Rabinowitz (topographie spéculaire)[20], font toujours référence : asymétrie de kératométrie centrale > 1 Dioptrie entre les deux yeux ; kératométrie centrale > 47D ; score I-S > 1.4D (asymétrie entre les hémi-cornées supérieures et inférieures).

4. Classifications

De nombreuses classifications des stades évolutifs du kératocône sont disponibles.
Ces classifications se sont raffinées et complexifiées parallèlement au développement des moyens d'étude morphologiques de la cornée : kératomètre de Javal, pachymètre, topographie cornéenne spéculaire puis d'élévation, tomographie par cohérence optique (OCT) de segment antérieur, aberrométrie...

Nous utilisons en routine la classification proposée par Sandali et al [21], basée sur l'OCT de cornée. Il s'agit d'une classification structurelle du kératocône qui prend en compte l'épaisseur (amincissement ou épaississement) et le degré d'opacification des différentes couches histologiques cornéennes.

Cette classification permet une approche tissulaire du kératocône qui complète de façon assez intuitive les éléments observés à l'examen en lampe à fente (épaisseur cornéenne, cicatrices, opacités). Elle présente par ailleurs une corrélation avec les caractéristiques cliniques (acuité visuelle) et paracliniques (topographie, biomécanique, microstructure observée en microscopie confocale in vivo) du kératocône.

L'OCT de cornée est de plus le prolongement indispensable de l'examen clinique concernant la prise en charge chirurgicale de la cornée kératocônique : en identifiant précisément l'étendue en profondeur des opacités cornéennes, elle guide le choix de la technique chirurgicale quand une greffe de cornée est indiquée (kératoplastie transfixiante ou lamellaire antérieure).

5. Prise en charge

La stratégie thérapeutique du kératocône prend essentiellement en compte :

- le caractère évolutif ou non de la pathologie
- l'acuité visuelle permise par une correction optique par lunettes ou lentilles
- l'existence et la profondeur d'opacités cornéennes.

La première étape consiste à déterminer le caractère évolutif de la maladie : le cas échéant, le patient peut bénéficier d'un crosslinking du collagène cornéen (CXL) dont le but est de stopper ou ralentir l'évolution de la déformation cornéenne. La procédure de crosslinking, et ses indications sont détaillées plus loin.

Ensuite, si la transparence cornéenne est conservée, une correction optique par lunettes ou lentilles est adaptée. L'astigmatisme irrégulier induit par le kératocône limite souvent l'acuité visuelle obtenue par les verres de lunettes, dès les stades débutants. En revanche, l'adaptation en lentilles de contact rigides permet de lisser les irrégularités de courbure antérieure de la cornée et offre souvent une acuité satisfaisante même à un stade avancé.

Les traitements chirurgicaux trouvent leur indication lorsque les essais de corrections optiques ne permettent plus une acuité visuelle satisfaisante.
Lorsque la transparence cornéenne est conservée, divers traitements réfractifs peuvent être proposés :

- pose d'anneaux intra-cornéens pour « débosser » la cornée et réduire la courbure du cône
- pose d'implants intra oculaires
- photoablation cornéenne limitée (PKR), pour lisser et régulariser la surface cornéenne.

Si des opacités cornéennes centrales limitent l'acuité visuelle, les greffes de cornée sont le dernier moyen pour restaurer la transparence des milieux, et donc l'acuité visuelle, souvent au moyen d'une adaptation secondaire en lentilles de contact. Selon la profondeur des opacités, une kératoplastie transfixiante ou lamellaire antérieure (avec conservation de la cornée postérieure du receveur) sera envisagée.

▪ CrossLinking ou Photopolymérisation cornéenne

1. Introduction

Le terme crosslinking (réticulation en français, abrégé CXL) désigne la formation de liaisons chimiques entre protéines ou molécules. Au niveau biomécanique, il en résulte une rigidification des tissus.
On distingue le crosslinking non-enzymatique et enzymatique :

- le crosslinking non enzymatique comprend les réactions induites par :
    - o agents physiques (radiation, chaleur, pression…)
    - o glycation
    - o agents chimiques (formaldéhyde, glutaraldéhyde) …
- Le crosslinking enzymatique est principalement dépendant de la lysyl-oxydase dans l'organisme.

Le crosslinking physiologique (CXL enzymatique) est responsable de la perte progressive de l'élasticité des tissus avec l'âge [22](vaisseaux, peau, cornée, cartilages …). Il est accéléré par différents mécanismes de crosslinking non enzymatiques pathologiques (diabète) ou « exogènes » (tabac, exposition solaire).

Différentes études portant sur les propriétés mécaniques des cornées normales, âgées, ou pathologiques dans le cadre du kératocône ou du diabète, ont mis en évidence le rôle prépondérant des « crosslinks » entre les lamelles de collagène [22-25]. Ces travaux initiaux renforçaient la théorie mécanique de la genèse du kératocône, ou encore expliquaient les faibles progressions de kératocône retrouvés chez les patients diabétiques.
L'étape suivante de recherche était de trouver un moyen d'induire des réactions de crosslinking dans le stroma cornéen pour le rigidifier.

2. Principes

Le procédé utilisé dans le kératocône est un crosslinking photo-oxydatif par Riboflavine et Ultra-violets A (UVA). Il permet la rigidification de la cornée par la formation de liaisons covalentes au sein du collagène cornéen (inter et intra lamellaire). Cette méthode de crosslinking a été choisie pour l'effet localisé du traitement, la préservation de la transparence cornéenne, la relative rapidité de la procédure, et l'efficacité clinique démontrée.

a. Historique

Le crosslinking est un procédé utilisé de longue date dans l'industrie des polymères pour renforcer les matériaux et en bio-ingénierie pour stabiliser les tissus. Par exemple, un crosslinking chimique par glutaraldéhyde est utilisé dans la préparation des valves cardiaques prothétiques et le crosslinking physique par UVA est employé en dentisterie pour renforcer les matériaux de comblement [24, 26-30]. De la même façon, les prélèvements tissulaires sont conservés et durcis par le glutaraldéhyde et le formaldéhyde en anatomo-pathologie.

Spoerl, Wollensack et Seiler de l'université de Dresden en Allemagne, sont les pionniers en ce qui concerne les applications cliniques humaines dans le cadre du kératocône.
La procédure a été largement étudiée sur des modèles animaux et humains ex vivo [31-33], pour déterminer les seuils de toxicité et les paramètres offrant la meilleure efficacité biomécanique.
Dans leur première étude humaine, publiée en 2000 [34], le CXL était utilisé non pas dans le cadre du kératocône, mais dans le traitement de fontes cornéennes infectieuses.
Les premiers résultats dans le traitement du kératocône sont publiés en 2003 [26] par la même équipe de Dresden. Cela marque un tournant dans la prise en charge de la maladie avec enfin un traitement efficace pour ralentir ou stopper la progression du kératocône.

b. Protocole de Dresden.

Le premier protocole de crosslinking développé pour le traitement du kératocône est aujourd'hui encore appelé « protocole de Dresden » ou « Conventionnal CXL ».
Les paramètres de ce protocole « historique » sont le gold standard en la matière.
Réalisé sous anesthésie topique, il comprend les trois temps suivants :

- Désépithélialisation cornéenne manuelle sur un diamètre d'environ 8 mm
- Instillation de riboflavine 0.1% durant 30 min (10mg de riboflavine dans 10 ml de dextran 10%)
- Irradiation cornéenne par UVA : temps 30 min, irradiance 3mW/cm², longueur d'onde de 370 nm, soit une irradiance de 5.4J/cm²

En dépit de son efficacité démontrée, cette procédure comporte plusieurs inconvénients : une durée relativement longue de la procédure (45 min environ par patient) et la nécessité de désépithélialisation (à risque infectieux et source de douleurs post opératoires).

3. Riboflavine

La riboflavine (vitamine B2) est une substance non toxique qui agit comme photosensibilisant et filtre UV lors du CXL. Elle accélère la formation de radicaux libres oxydés en augmentant massivement l'absorption des UV par la cornée et elle protège les structures sous-jacentes (endothélium, rétine) du rayonnement UV car une partie des UV transmis est réémise par phénomène de fluorescence.

La réaction photochimique peut être simplifiée ainsi : après absorption de l'énergie UV, la riboflavine passe par un état excité de la molécule. Les échanges énergétiques aboutissent à la formation de radicaux libres et de singulets oxygène qui permettent au final la formation de liaisons moléculaires covalentes entre les lamelles de collagène [35-36]. Il est important de noter qu'une partie de ces réactions est dépendante des concentrations tissulaires en oxygène.

L'effet du CXL est dépendant des concentrations stromales de riboflavine et donc du temps d'instillation. Les expérimentations in vitro ont permis de déterminer que la concentration de riboflavine à 0.1% utilisée en offre le meilleur rapport efficacité / sécurité tissulaire.

L'inconvénient majeur de la riboflavine est son haut poids moléculaire : les jonctions serrées de l'épithélium cornéen limitent fortement sa pénétration stromale [37].
Ainsi, la désépithélialisation cornéenne est indispensable pour que la procédure soit cliniquement efficace.

4. Ultra-Violets et Sûreté

Le crosslinking requiert une irradiation de la cornée par UVA 370 nm (un des pics d'absorption de la riboflavine) pour permettre la réaction photochimique.
Les paramètres d'irradiation établis par le protocole de Dresden (5.4J/cm²) permettent de rester en dessous du seuil de cytotoxicité endothéliale (0.36mW/cm²) pour une épaisseur stromale minimale de 400 µm [38-39].
La dose reçue par le cristallin (0.65J/cm²) est largement en dessous du seuil cataractogène de 70J/cm² [40], et la dose résiduelle reçue par la rétine reste en-

dessous du seuil de perte complète des photorécepteurs (81 mW/cm² dans les études animales) [41].

Le risque principal lié aux UVA concerne l'endothélium cornéen : cette couche cellulaire non renouvelable est indispensable au maintien de la transparence cornéenne. Une épaisseur stromale minimale de 400 µm après désépithélialisation garantit la sécurité de la procédure. Pour des cornées plus fines, l'irradiation UV peut être toxique pour l'endothélium. La mesure de la pachymétrie cornéenne est obligatoire avant crosslinking pour contre-indiquer les cornées dont l'épaisseur minimale est inférieure à 400 µm.

5. Protocoles de crosslinking accéléré.

Selon la loi de réciprocité photochimique de Bunsen-Roscoe [42], un effet photochimique identique est obtenu en réduisant le temps d'irradiation à condition d'augmenter de façon correspondante l'intensité d'irradiation pour que la dose totale reste la même (5.4 J/cm²).
Ainsi, 3 min d'irradiation à 30 mW/cm², ou 10 min d'irradiation à 9 mW/cm², sont censées procurer le même effet biomécanique que 30 min d'irradiation à 3mW/cm² (Protocole de Dresden), tout en respectant les seuils de toxicité tissulaire des UV.

Divers protocoles accélérés se sont développés : le but est de réduire le temps opératoire sans perdre d'efficacité. Cependant les travaux de Wernli et al. [43], montrent que la loi de Bunsen-Roscoe n'est plus valide en-dessous d'un temps d'irradiation de 2 minutes (45 mW/cm²) : l'effet de rigidification cornéenne décroit alors sensiblement. L'explication de cette perte d'efficacité tient au fait que le crosslinking est une réaction consommatrice d'oxygène et que le renouvellement de l'oxygène dans le stroma est dépendant du temps [44].

Dans notre pratique, nous utilisons un protocole de crosslinking accéléré à 9mW/cm² d'irradiation durant 10 min qui a fait la preuve de son efficacité biomécanique et clinique [43, 45-46].

6. Traitement des cornées fines

L'utilisation de riboflavine hypotonique (au lieu de la riboflavine isotonique utilisée classiquement) permet d'induire un œdème cornéen transitoire avant l'irradiation UV. L'augmentation de l'épaisseur cornéenne au-delà du seuil des 400 µm permet de garantir l'intégrité de l'endothélium [47]. L'effet du crosslinking demeure comparable car l'œdème stromal se fait principalement au dépend du stroma postérieur, alors que le stroma antérieur, principal acteur de la stabilité mécanique cornéenne, est peu

touché [48]. Cette technique a permis de traiter des cornées jusqu'à une épaisseur minimale de 320 µm [49] avec des résultats cliniques satisfaisants [50].

La procédure classique consiste à mesurer la pachymétrie minimale per-opératoire au niveau du cône après désépithélialisation, et à choisir la riboflavine hypotonique pour l'instillation si la cornée n'atteint pas les 400 µm, puis à répéter la mesure jusqu'à atteinte du seuil.

Nous utilisons une procédure simplifiée, basée uniquement sur la mesure préopératoire de la pachymétrie. Nous utilisons les cartes de pachymétrie fournies par la topographie préopératoire et les données sur l'épaisseur au point le plus fin : les cornées < 400 µm sont contre-indiquées ; une procédure par riboflavine iso-osmolaire est appliquée pour les cornées > 450 µm en considérant une épaisseur standard de 50 µm d'épithélium ; pour les cornées entre 450 et 400 µm, nous instillons la riboflavine hypotonique en considérant un œdème moyen de 60 µm compensant la perte endothéliale [50].

La réalisation d'une OCT de cornée préopératoire prend ici tout son sens : elle permet de déceler d'éventuelles variations d'épaisseur épithéliale : l'épithélium possède en effet la capacité de s'hyperplasier en regard d'un défect stromal (et inversement) de façon à lisser au maximum la surface cornéenne antérieure. En pratique, les cornées très remaniées avec d'importants amincissements du stroma sont souvent contre-indiquées au crosslinking avant même une discussion sur l'épaisseur épithéliale, du fait des cicatrices centrales ou d'une épaisseur bien en deçà des 400 µm.

7. Ligne de démarcation stromale.

La ligne de démarcation stromale a été initialement décrite comme une fine ligne détectable à la lampe à fente dès la deuxième semaine suivant le crosslinking, à une profondeur d'environ 300 µm [51].
En microscopie confocale in vivo, cette ligne est le siège d'une apoptose des kératocytes et d'un œdème lacunaire en nid d'abeille [52].
Cette ligne de démarcation correspond à la zone de transition entre le stroma crosslinké et le stroma postérieur non traité [53]. La mesure précise de la profondeur de cette ligne en OCT, visualisée comme une ligne hyperréflective nette [53, 54], est donc le reflet de la profondeur du traitement.

8. Indications du Crosslinking

Le kératocône, progressif ou découvert chez l'enfant, est l'indication principale du crosslinking. Il est également indiqué pour deux autres ectasies cornéennes évolutives : l'ectasie post-Lasik et la dégénérescence marginale pellucide.

D'autres indications marginales et non consensuelles relèvent pour l'instant du domaine de la recherche (kératites infectieuses, kératopathies bulleuses).

a. Kératocône progressif.

Tous les kératocônes ne nécessitent pas un crosslinking ; il est indiqué pour la découverte de kératocône chez l'enfant (< 18 ans) et pour les kératocônes évolutifs.
La définition de la progression du kératocône n'est pas univoque dans la littérature. Les critères cliniques et paracliniques utilisés varient selon les études.

Pour l'équipe de Dresden, la progression est définie par :

- une augmentation du Kmax > 1D en 1 an
- une baisse d'acuité visuelle
- ou plus de 2 adaptations en lentille de contact par an [55].

Pour Vinciguerra et al., la progression est définie par :

- un shift myopique ou une augmentation de l'astigmatisme de 3D en 6 mois
- une augmentation des valeurs kératométriques > 1.5D sur 6 mois
- ou une diminution de l'épaisseur cornéenne centrale >5% en 6 mois [56].

L'équipe de Hersh retient comme critères sur les 2 années précédentes :

- une augmentation du Kmax > 1D
- une augmentation du cylindre manifeste > 1D
- une augmentation de l'équivalent sphérique > 0.5 D [57].

Dans notre pratique, nous retenons comme critère majeur l'augmentation du Kmax > 1 D sur 2 topographies au cours de la dernière année.
Les patients jeunes (<18ans) peuvent bénéficier dès la découverte de la maladie d'un crosslinking, l'évolution étant d'autant plus sévère et rapide que le début est précoce.
Il faut cependant tenir compte des facteurs de risque de progression pour resserrer la surveillance topographique des patients à risque : les patients atopiques, sujets au frottement oculaire, les femmes enceintes en particulier.
A l'inverse, au-delà de 30ans, la surveillance peut être espacée, la progression étant en générale moindre [10].

b. Dégénérescence Marginale Pellucide.

Il s'agit d'une ectasie cornéenne rare, considérée par certain comme une forme frontière de kératocône.
Elle s'en distingue cependant par certains aspects cliniques : un début à un âge plus avancé, un amincissement périphérique inférieur de la cornée avec respect de l'épaisseur centrale, une protrusion cornéenne maximale au-dessus de la zone amincie, un aspect en topographie spéculaire en « pince de crabe », un respect de la transparence cornéenne même aux stades avancés [58-59].

La prise en charge est comparable à celle du kératocône (lunettes, lentilles rigides, greffes de cornée).
Le crosslinking peut être réalisé dès qu'une progression est avérée, cependant l'amincissement cornéen souvent important limite les indications. Par ailleurs il faut décentrer en inférieur la zone d'irradiation pour traiter la cornée pathologique.

c. Ectasie post LASIK

Il s'agit d'une ectasie cornéenne secondaire aux procédures de chirurgie photo-ablatives par Laser In Situ Keratomileusis (LASIK), ou plus rarement par photo-kératectomie réfractive : il s'agit en quelque sorte d'un kératocône iatrogène.
Elle se présente cliniquement par un bombement des faces antérieures et postérieures de la cornée après chirurgie réfractive, une baisse d'acuité visuelle et l'apparition d'un astigmatisme irrégulier [60]. La prise en charge suit la même escalade thérapeutique que pour le kératocône, ce qui inclut le crosslinking dès que la progression est documentée.

9. Contre-Indications

La présence d'une opacité cornéenne empêchant toute réhabilitation visuelle par lunettes ou lentilles est une non-indication de crosslinking car une greffe de cornée doit être proposée à ce stade.
Les contre-indications absolues sont :

- une épaisseur cornéenne minimale < 400 µm avant irradiation
- la grossesse et l'allaitement
- la présence de lésions cornéennes actives (infectieuses, cicatricielles).

Les contre-indications relatives sont :

- les antécédents d'herpes oculaire (réactivation infectieuse possible par les UV)
- les pathologies systémiques associées à une photosensibilité (Lupus…)
- les collagénoses.

10. Complications

Il s'agit principalement de complications infectieuses et cicatricielles, liées à la désépithélialisation cornéenne.

a. Kératite infectieuse

L'effraction de l'épithélium lors de la procédure expose au risque de kératite infectieuse, en particulier bactérienne. Ce risque est majoré par la pose d'une lentille pansement en fin de procédure, en offrant un support de prolifération microbienne. Plusieurs cas de kératites bactériennes sont rapportés dans la littérature après crosslinking [61], ainsi que des réactivations de kératites herpétiques [62]

b. Haze cornéen

La survenue d'un haze cornéen post opératoire transitoire, responsable d'une baisse d'acuité transitoire est classique après crosslinking. Sa fréquence justifie l'utilisation post-opératoire de corticoïdes locaux pour diminuer son intensité. La cornée s'éclaircit en général en quelques semaines et l'acuité visuelle est le plus souvent restaurée au bout d'un mois [63,64].

c. Perte cellulaire endothéliale

Comme expliqué plus haut, une épaisseur cornéenne minimale de 400µm avant irradiation est requise pour rester en dessous des seuils d'irradiation toxiques pour l'endothélium [38,39]. Des cas de perte cellulaire endothéliale ont été décrits lors de la réalisation de crosslinking sur cornées fines (<400 µm) en utilisant la riboflavine iso-osmolaire seule [65,66].

d. Fonte cornéenne

D'exceptionnels cas de nécrose stromale ayant abouti à des perforations cornéennes ont été rapportées. L'utilisation d'AINS locaux semble être un facteur aggravant [67,68].

En pratique, une information orale et écrite (Fiche d'information de la Société Française d'Ophtalmologie) concernant les complications est fournie à chaque patient.

Nous insistons en particuliers sur la douleur post opératoire jusqu'à réépithélialisation complète (3-4 jours), la survenue d'une baisse d'acuité transitoire post-opératoire d'un mois environ (surtout invalidante lors du traitement de l'œil avec la meilleure acuité). Pour éviter toute confusion de la part du patient, il est souvent nécessaire d'insister sur le fait que le crosslinking a pour seul but une stabilisation de la maladie et non une amélioration visuelle, bien que celle-ci soit possible.

11. CrossLinking au CHR de Metz

Le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Régional de Metz est reconnu pour son expertise en chirurgie réfractive et en chirurgie cornéenne. Nous y suivons de nombreux patients atteints de kératocônes et qui ont bénéficiés de greffes de cornées (transfixiantes ou lamellaires).
Le développement dans notre centre de la procédure de crosslinking était donc logique, pour enrichir notre arsenal thérapeutique dans le kératocône. Les premières

procédures ont été effectuées en mars 2014, et nous suivons à ce jour plus d'une centaine de patients traités par crosslinking.

En nous basant sur les travaux de la littérature décrits plus haut, nous nous sommes intéressés rapidement à la détection des lignes de démarcation stromales par OCT.

a. Nos travaux

A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'ici étudié spécifiquement l'influence du type de riboflavine utilisée lors du crosslinking (iso-osmolaire ou hypo-osmolaire) sur la visibilité ou la profondeur de la ligne de démarcation.

Le but de notre étude était d'étudier et de comparer la profondeur et la visibilité de la ligne de démarcation stromale mesurée par OCT de segment antérieur 1 mois après un protocole de crosslinking accéléré entre 2 groupes : un groupe traité par riboflavine iso-osmolaire et un groupe traité par riboflavine hypo-osmolaire.

Article

Visibility and depth of the stromal demarcation line after corneal collagen cross-linking (CXL) using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) : comparison between iso-osmolar and hypo-osmolar riboflavin.

Authors : Lhuillier L, Ghetemme C, Boiché M, Yahia R, Houmad N, Perone JM.

ABSTRACT

Aim: To evaluate and to compare the visibility and depth of the stromal demarcation line created after corneal collagen cross-linking (CXL) using anterior segment optical coherence tomography (ASOCT) between two groups: CXL with iso-osmolar and hypo-osmolar riboflavin.
Design: Retrospective study
Setting: Regional Hospital of Metz-Thionville
Methods: Consecutive patients with progressive keratoconus underwent accelerated-CXL via accelerated protocol (10 min, 9 mW/cm² UVA). AS-OCT (RS-3000, NIDEK) was performed at postoperative month 1, with stromal demarcation line visibility graded as follow: 0 = line not visible; 1= line visible but not clearly defined; 2= line visible and clearly defined. Corneal demarcation line depth was also measured.
Results: Seventy-five eyes of 58 patients, with a mean age of 25,2 years ± 9,1 , participated in the study. Preoperative mean anterior Kmax was 57,4 D ± 5,4. Mean thinnest pachymetry was 474,3 µm ± 35,7. Mean depth of the stromal demarcation line on one-month OCT evaluation was 331,2 µm ± 62,7. A demarcation line was visible (grade 1 and 2) for of 54 (72%) the treated eyes. A moderate, significant correlation was found between the age of the patients and the depth of the demarcation line: deeper lines were found in older patients (r = 0.38, p = 0.005, confidence interval 95% [0,12 ; 0,58]).
Forty-one patients were included in the iso-osmolar group and 34 in the hypo-osmolar group: neither the visibility nor the depth of the demarcation line were significantly different between the groups. Mean depth was 334,5µm ± 67,5 and 328,1µm ± 59,0 for iso-osmolar and hypo-osmolar group respectively (p = 0.82). A demarcation line was visible (grade 1 and 2) in 26 eyes (63.4%) and 28 eyes (82.4%) for iso-osmolar and hypo-osmolar group respectively (p = 0.12)
Conclusion: The use of iso-osmolar or hypo-osmolar riboflavin does not significantly modify the depth or the visibility of the stromal demarcation line one month after accelerated-CXL on AS-OCT evaluation.

Key words: keratoconus, cornea, cross-linking, demarcation line, anterior segment OCT, riboflavin, hypoosmolar, UVA.

INTRODUCTION

Keratoconus is a progressive ectatic disorder of the cornea that is characterized by progressive central corneal thinning and steepening. It causes irregular myopic astigmatism, apical scarring and can lead to significant loss of visual acuity if left unmanaged [1]. The incidence of keratoconus varies with the diagnostic parameters used; however, studies estimate it to be between 1 in 320 and 1 in 2000 people [2,3]. It is the most common indication for corneal transplantation in Europe and the second commonest in the United States [4-6].
As a progressive and incurable condition that usually begins during childhood or adolescence [1,7,8], slowing down or stopping progression of the condition remains the focus of existing management options. While contact lenses can be used to improve visual acuity in affected individuals, corneal cross-linking (CXL) is the only clinically recognized treatment that aims to stop or decrease the progression of keratoconus and other corneal ectasia [9-13].
The procedure uses ultraviolet-A (UVA) light and riboflavin (vitamin B2) to create chemical bonds between the corneal collagen fibrils, [9,14] and in doing so, increases corneal rigidity and stiffens the anterior corneal stroma [15, 16].

To protect the corneal endothelium and deeper ocular structures, the treatment parameters used currently are set such that only the anterior 250 to 350 μm of corneal stroma are treated.
The current inclusion criteria for CXL require a minimum stromal thickness (without epithelium) of 400 μm, which includes a safety margin [17].
A hypo-osmolar riboflavin solution is used to swell the corneal stroma to more than 400 μm, and therefore to allow the treatment of thinner corneas that otherwise would be excluded [18].

Studies into CXL have found that following the procedure, a corneal stromal demarcation line is detectable on slit-lamp examination as early as 2 weeks after surgery, and lying at a depth of approximately 300 μm [19]. This demarcation line indicates the transition zone between the crosslinked anterior stroma and the untreated posterior stroma, which results from the difference in refractive indices or reflective properties of the crosslinked versus untreated corneal stroma [19]. It can also be visualized using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) [20-25].
Research into the location of the demarcation line have shown that when confocal microscopy is used, the demarcation line is visualized between an anterior edematous stromal zone with low cell density and posterior zone with less edema and more keratocytes [20-24].

Brittingham et al. [26] recently published a study where they compared the occurrence rate and the depth of the demarcation line between a standard (Dresden protocol) and accelerated CXL, and evaluated the corneal topography after a 12-months follow-up in a total of 100 eyes. They demonstrated a negative influence of the accelerated protocol on the depth and the occurrence of the demarcation line and a negative effect on the 12-months topographical outcome.

As such, the current study aimed to investigate the visibility and the depth of the stromal demarcation line after accelerated corneal collagen cross-linking (CXL) using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT). It also assessed the patient variables that may influence visibility of a demarcation line after CXL. Two groups were compared: the corneas treated with iso-osmolar riboflavin and the one treated with hypo-osmolar riboflavin.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study involving patients with progressive keratoconus was carried out in the Ophthalmology Department of the Regional Hospital Center of Metz-Thionville, Mercy Hospital in Metz, France. Study approval was obtained from the local ethics committee and was performed in keeping with the guidelines of the Declaration of Helsinki. All procedures were carried out between March 2014 and March 2016.

Inclusion criteria were progressive keratoconus and a corneal pachymetry measurement of at least 400 µm at the thinnest point. The clinical diagnosis of keratoconus was based on corneal topographic data (Sirius Schwind; Schwind, Germany) combined with the presence of keratoconus-specific refractive error (irregular myopic astigmatism) and supportive clinical findings (central or paracentral steepening, Fleischer ring, apical scarring, and Vogt's striae).
A progression of keratoconus was defined as an increase of ≥1 diopter (D) in the steepest radius of curvature of the anterior corneal surface (Kmax) in the preceding 6 months.

Exclusion criteria were corneal thickness less than 400 µm at the thinnest point on pre-operative topography, other corneal or anterior segment pathologies (infectious keratitis, history of herpetic keratitis), central corneal opacities and pregnancy or lactation.

Prior to CXL, all patients received a complete ophthalmologic examination, involving measurement of manifest refraction (Visionix Luneau L67 Autorefractometer), intra ocular pressure (IOP; air-puff tonometry, No Contact Tonopachy NT-530P, Nidek co. Ltd, Japan),

best corrected distance visual acuity (Monoyer Chart), slit lamp examination, indirect fundoscopy, anterior segment imaging via optical coherence tomography (OCT; RS-3000; Nidek Co. Ltd, Japan), and elevation-based corneal topography (Sirius Schwind; Schwind, Germany).

Surgical technique

All corneal cross-linking treatments were performed by the same surgeon (JMP) at the Metz-Thionville CHR, under sterile conditions in the operating room, and according to a standardized procedure.

After applying topical anesthesia (oxybuprocaine hydrochloride 0.5% eye drops), corneal epithelium of 8.0 to 9.0 mm diameter was removed with a blunt spatula. Single-use riboflavin solution was applied on the center of the cornea every 2 minutes over a 30 minute period.

Iso-osmolar riboflavin solution (riboflavin-5-phosphate 0.1% and dextran 20%, Innocross-R Isotonic, IROC, Zurich, Switzerland) was used for corneas with thinnest point measuring more than 450 µm on pachymetry (before deepithelization).

Hypo-osmolar solution (riboflavin-5-phosphate 0.1%, Innocross-R hypotonic, IROC, Zurich, Switzerland) was used for thinner corneas that measured 400-450 µm in their thinnest point (before deepithelization).

Complete corneal riboflavin impregnation was confirmed by the visualization of a yellow Tyndall effect on slit lamp examination. If this was not seen, riboflavin solution was added to the cornea for 10 more minutes, and then slit lamp examination was repeated.

Ultraviolet A (UVA) irradiation was performed using a commercially available UVA lamp (UV-X 2000; IROC, Zurich, Switzerland). Before treatment, a UVA light meter (supplied with the UV device) was used to set the intended irradiance of 9.0 mW/cm2. The central cornea, an 8.0 mm diameter area corresponding to a total surface dose of 5.4 J/cm2, was irradiated for 10 minutes. Riboflavin drops were applied every 3 minutes during the UVA irradiation process, while the patient was instructed to look at the center of the light. During the corneal cross-linking procedure, centration was monitored continuously by the surgeon and adjusted when needed.

At the end of the procedure, a soft bandage contact lens was applied.

Postoperative care and evaluation

Postoperatively, all patients were given oral pain medication (paracetamol), artificial tears (acetylcysteine 5%) and antibiotic eyedrops (azithromycin 1.5%, 1 drop twice a day for 3 days).

All patients were assessed at postoperative day 2, when corneal re-epithelialization was evaluated, the bandage lens removed and postoperative complications assessed. At that time, postoperative treatment consisting of: artificial tears (acetylcysteine 5%), and steroid anti-inflammatory eye drops tapered over 6 weeks (rimexolon 1%, three times a day initially) was initiated.

Anterior Segment Optical Coherence Tomography (AS-OCT)

One month post-operatively, AS-OCT (RS-3000; NIDEK CO. Ltd, Japan) was performed by an experienced technician to evaluate the corneal stroma for the presence of a demarcation line. The visibility and the depth of the line were measured by the same observer (LL).

The visibility of the demarcation line was scored on a scale of 0 to 2; with 0 defined as a non-visible line, 1 reflecting a visible line that was not clear enough to measure accurately, and 2 reflecting a clearly visible and measureable line.

The demarcation line depth (DLD) was measured using the flap tool, provided with the OCT software to measure the absolute depth. The total central corneal thickness (CCT) was also measured to determine the relative depth ratio (DLD/CCT).

The measurements were taken as centrally as possible, avoiding places were the corneal reflex created an artefact on the image.

Statistical analysis

Data are provided as mean ± standard deviation. Bivariate analyses were performed to investigate the visibility of the stromal line (1 month after the procedure) and the studied variables. The Wilcoxon's test and the Fischer's exact test were used to compare the two groups for quantitative and qualitative variables respectively.

The association between the depth of the line and quantitative variables was investigated using the Pearson's correlation test.

The number of patients enrolled into the study was determined to show a 50 µm difference in the depth of the demarcation line between the two groups, assuming a standard deviation of 60µm, an alpha risk = 5% and a beta risk =10%: 30 patients were needed in each group (iso-osmolar and hypo-osmolar).

All analyses were performed with SAS 9.3 statistical software (SAS Inst., Cary, NC) and a p value of less than 0.05 was defined as statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics

A total of 75 eyes (58 patients) were analysed. The characteristics of the patient for the population as well as for the iso-osmolar and hypo-osmolar groups are shown in table 1.

At baseline, mean age was 25,2 years ± 9,1, mean visual acuity was 0,32 logMAR± 0,21. The topographical data showed a mean thinnest pachymetry of 455,3 µm ± 34,9, a mean Kmax of 57,4 D ± 5,4, and a mean conus excentricity of 1,2 mm ± 0,5.

Forty-one eyes (54.4%) were treated with iso-osmolar riboflavin ("iso-osmolar" group) and 34 eyes (45.3%) received hypo-osmolar riboflavin ("hypo-osmolar" group). Age, sex, laterality (left/right) and conus excentricity were not significantly different in the two groups ($p > 0.05$).

Pre-operative thinnest and central pachymetry were significantly lower in the hypo-osmolar group: mean thinnest pachymetry were 426,9 µm ± 16,1 vs 479,0 µm ± 28,0

(p <0.001) and mean central pachymetry 447,9 µm ± 19,1 vs 496,3 µm ± 31,0 (p <0.001) for hypo-osmolar and iso-osmolar respectively. A significantly greater value of Kmax was observed in the hypo-osmolar group: 60,1 D ± 4,6 vs 55,2 D ± 5,0 (p <0.001). Best spectacle corrected visual acuity was significantly lower in the hypo-osmolar group: 0,40 ± 0,19 logMAR vs 0,25 ± 0,21 logMAR (p = 0.01).

Demarcation line

Of the 75 eyes treated, 54 (72.0%) showed a demarcation line on AS-OCT evaluation 1 month after CXL: 25 lines (33.3%) were grade 1 and 29 (38.7%) were grade 2 visibility. The mean depth of the demarcation line was 331,2 µm ± 62,7 (mean relative depth of 69,4 % ± 12,2).

There was no significant difference of the depth of the demarcation line between hypo-osmolar and iso-osmolar groups: 328,1 µm ± 59,0 and 334,5 µm ± 67,5 respectively (p >0.05).

The visibility of the demarcation line was not significantly different between the groups (p >0.05). In the hypo-osmolar group, a line was visible for 28 eyes (82.4%): 11 lines (32.4%) were scored as grade 1 and 17 (50.0%) as grade 2. In the iso-osmolar group, a line was visible for 26 eyes (63.4%): 14 lines (34.1%) were scored as grade 1 and 12 (29.3%) as grade 2.

Neither the visibility nor the depth of the demarcation line were significantly different between iso-osmolar and hypo-osmolar groups.

Correlation between depth and preoperative data (Table 2)

Pre-operative Kmax, thinnest pachymetry, central pachymetry, conus excentricity or best spectacle visual acuity were not significantly correlated with the depth of the demarcation line (p > 0.05): neither for the whole population analysis, nor for the sub group analysis (iso-osmolar and hypo-osmolar).

A positive significant correlation was found between age and the depth of the demarcation line (p = 0.005) for the whole treated eyes analysis. However this was a moderate correlation (r = 0.38, confidence interval 95% [0,12 ; 0,58]). In the subgroup analysis, only the hypo-osmolar group showed a positive significant association between the depth of the DL and age but the confidence interval crossed zero (p = 0.01, r = 0.46, IC65 % [-0,10 ; 0,62].

Post-operative data

1 month post-operatively, a corneal thinning and a Kmax steepening was observed for both groups. The mean Kmax increase were + 1,9 D ± 5,2 and +1,6 D ± 3,1 for hypo-osmolar and iso-osmolar groups respectively. The mean thinnest pachymetry decrease were -48,7 µm ± 37,1 and -44,9 µm ± 29,7 for hypo-osmolar and iso-osmolar groups respectively. There was no significant difference between the two groups for these changes (p >0.05).

Visibility of the demarcation line
Tables 3 shows the correlation between patient pre-operative variables and demarcation line visibility: (visible lines: including both grade 1 and 2 vs non-visible lines: grade 0), as identified by bivariate analyses for the different groups: all treated corneas, iso-osmolar and hypo-osmolar. Age, pre-operative Kmax or pre-operative thinnest pachymetry were not significantly associated with the visibility of the line (neither for all treated corneas nor in sub groups analysis).

DISCUSSION

Patient distribution
The two groups demonstrated an equal patient distribution with respect to age, sex, laterality, and conus excentricity ($p > 0.05$). Since hypo-osmolar riboflavin was used for eyes with pre-operative corneal thinnest point between 400 and 450 µm and iso-osmolar riboflavin for corneas above 450µm, it is not surprising to show thinner corneas in the hypo-osmolar group: both central ($p < 0.001$) and thinnest ($p < 0.001$) pachymetry were significantly lower in the hypo-osmolar group.

Patients in the hypo-osmolar group also demonstrated significantly greater Kmax value (60,1 D ± 4,6 vs 55,2 D ± 5,0 ; $p < 0.001$) and lower visual acuity (0,40 logMAR ± 0,19 vs 0,25 logMAR ± 0,21, $p = 0.01$). Keratoconus progression is characterized by a corneal thinning and steepening leading to progressive loss of visual acuity [1]. Those patients thus showed a more advanced stage of the disease. Yet they were not significantly older (25,5 years ± 8,7 vs 25,0 years ± 9,5 , $p = 0.54$).

Depth
When CXL is performed, keratocyte damage occurs and extracellular matrix increases in density. This change in tissue composition presents as a demarcation line that marks the transition between treated and untreated stroma [27]. Some published literature suggests that the corneal stromal demarcation line is useful for assessing the depth of the CXL treatment [19, 28]. However, a 2016 review by Spadea et al suggests that several confounding factors may influence the depth of the demarcation line after CXL, thus complicating the ease with which the clinical importance of this line can be determined [27].

In the current study, a deeper mean line depth was identified compared with other studies that used the same accelerated CXL protocol (UVA 10 min, 9mW/cm²,). While this study's mean demarcation line depth was 331,2 µm ± 62,7 at postoperative month 1, similar studies by Brittingham et al, Kymionis et al and Shetty et al reported mean line depths of 245.45 µm ± 59.05, 288.46 µm ± 42.37 and 292µm

± 73, respectively [26,30, 31]. However, studies in which a conventional CXL protocol (UVA 30 min 3mW/cm²) was used achieved a greater demarcation line depth of at least 300 µm, with Brittingham et al, Doors et al, Kymionis et al and Tomita et al achieving depths of 345µm, 313 µm, 351 µm and 380 µm [26,21,30, 32].

Wollensak et al [33] found that the initial thickness of the riboflavin solution on the surface of the cornea was 70 µm for iso-osmolar riboflavin compared with 40 µm for hypotonic riboflavin. In addition, the breakup time of the riboflavin film was 22 minutes for iso-osmolar but only 90 seconds for hypotonic riboflavin.
In our study, riboflavin drops were applied on the cornea every 3 minutes during the 10 minutes UVA irradiation.
Absorption of UVA by the surface riboflavin itself would be expected to be greater in the corneas treated with iso-osmolar riboflavin than with hypo-osmolar riboflavin. Moreover, irradiance to the corneal stroma would be expected to be greater and of deeper penetration in the hypo-osmolar group because the UVA light is not blocked by the surface riboflavin solution [34] . Following these speculations, the stromal demarcation line could be expected to be deeper in corneas treated with hypo-osmolar riboflavin since the demarcation line might assess the depth of the CXL treatment.
Yet in our study the type of riboflavin used for CXL (iso-osmolar or hypo-osmolar) was not significantly associated with the depth of the DL (p=0.82).

Our results revealed a moderate but significant positive correlation between the age of the patients and the depth of the stromal demarcation line measured by AS-OCT one month after the procedure: deeper lines were found in older patients (r = 0.38, p = 0.005, confidence interval 95% [0,12 ; 0,58]). These results need to be confirmed on a larger number of patient.

Visibility
The current study also assessed variables associated with demarcation line visibility. In our study, the occurrence rate of the demarcation line was higher in the hypo-osmolar group. In the hypo-osmolar group, a line was visible for 82.4% of the eyes and clearly visible for 50.0% of the eyes (grade 2). In the iso-osmolar group, a line was visible for 63.4% of the eyes and clearly visible for 29.3% of the eyes (grade 2). Yet these results were not statistically significant (p = 0.12). In our study, age, pre-operative Kmax or pre-operative thinnest pachymetry were not significantly associated with the visibility of the DL.

Given that all eyes in the current study underwent the same treatment protocol, imaging procedure and analysis by the same assessors, the finding that 28% of eyes had an invisible demarcation line at postoperative month 1 requires further investigation to determine if the absence of the line in these cases reflects reduced

CXL efficacy. In vivo confocal microscopy could bring helpful clues to assess whether histological changes happen in corneas with no visible lines.
Assessment of existing literature shows great variation in the proportion eyes with detectable demarcation lines following CXL. However, it appears that a larger proportion of lines are visible when a conventional CXL protocol (UVA 30 min 3mW/cm²) is used instead of the accelerated protocol used in the current study. Indeed, studies involving conventional CXL protocol report line visibility rates ranging from 75% to 100% [21, 29,35]. Brittingham et al [26], observed a significantly lower occurrence rate of the demarcation line in eyes treated with accelerated-CXL protocol (10 minutes 9mW/cm²) vs Dresden-protocol: 22% vs 76.5% of visible lines respectively, on OCT evaluation 1 month after CXL.
Findings by Shetty et al also indicate that irradiation protocol may also influence line visibility, with incomplete and patchy lines associated with high intensity protocols (UVA: 5 min 18 mW/cm² and 3min 30 mW/cm²) and deeper, well defined lines seen with lower intensity CXL (UVA :30 min 3mW/cm² and 10min 9 mW/cm²) [31].

CONCLUSION

To our knowledge, this is the first study to compare the depth and the visibility of the stromal demarcation line between corneas treated by accelerated CXL with iso-osmolar or hypo-osmolar riboflavin. Neither the visibility nor the depth of the demarcation line were significantly different between iso-osmolar and hypo-osmolar groups.
We demonstrated a moderate but significant correlation between the age of the patients and the depth of the demarcation line: the older the patients, the deeper the line.
A long follow-up of our patients is currently set up to assess if the visibility or the depth of the demarcation line is associated with long-term treatment efficacy.

Table 1. Population characteristics and comparison : Iso-osmolar vs Hypo-osmolar.

Characteristics	Population (N=75)	Iso-osmolar (N=41)	Hypo-osmolar (N=34)	p
Age (years)	25,2 ± 9,1	25,0 ± 9,5	25,5 ± 8,7	0,54
Sex (F)	25 (33,3)	15 (36,6)	10 (29,4)	0,62
Eye (right)	37 (49,3)	19 (46,3)	18 (52,9)	0,65
Demarcation line				
Grade of visibility				
0	21 (28,0)	15 (36,6)	6 (17,6)	0,12
1	25 (33,3)	14 (34,1)	11 (32,4)	
2	29 (38,7)	12 (29,3)	17 (50,0)	
Depth (µm)	331,2 ± 62,7	334,5 ± 67,5	328,1 ± 59,0	0,82
Relative depth (%)	69,4 ± 12,2	66,7 ± 12,0	71,8 ± 12,1	0,12
Pre-operative				
Central Pachymetry (µm)	474,3 ± 35,7	496,3 ± 31,0	447,9 ± 19,1	<0,001
Thinnest pachymetry (µm)	455,3 ± 34,9	479,0 ± 28,0	426,9 ± 16,1	<0,001
Kmax (D)	57,4 ± 5,4	55,2 ± 5,0	60,1 ± 4,6	<0,001
Conus excentricity (mm)	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,3	0,06
AV (logmar)	0,32 ± 0,21	0,25 ± 0,21	0,40 ± 0,19	0,01
1-month post-operative				
Δ central pachymetry (µm)	-39,5 ± 25,5	-40,8 ± 26,8	-37,9 ± 24,2	0,73
Δ thinnest pachymetry (µm)	-46,6 ± 33,0	-44,9 ± 29,7	-48,7 ± 37,1	0,74
Δ Kmax (D)	1,8 ± 4,2	1,6 ± 3,1	1,9 ± 5,2	0,99

Mean ± Standard deviation, N (%)

Quantitative variables : Wilcoxon's test, Qualitative variables: Fisher's exact test.

Table 2. Correlation between the depth of the line and preoperative data.

	p	95% CI	r
Both Groups (N=54 lines)			
Age	0,005	[0,12 ; 0,58]	0,38
Kmax	0,78	[-0,30 ; 0,23]	-0,03
Thinnest pachymetry	0,2	[-0,10 ; 0,42]	0,18
Central pachymetry	0,11	[-0,05 ; 0,46]	0,22
Conus excentricity	0,48	[-0,38 ; 0,17]	-0,10
Hypoosmolar (N=28 lines)			
Age	0,01	[-0,10 ; 0,62]	0,46
Kmax	0,51	[-0,26 ; 0,48]	0,13
Thinnest pachymetry	0,23	[-0,15 ; 0,55]	0,23
Central pachymetry	0,11	[-0,07 ; 0,61]	0,31
Conus excentricity	0,4	[-0,22 ; 0,51]	0,16
Isoosmolar (N=26 lines)			
Age	0,14	[-0,10 ; 0,61]	0,30
Kmax	0,46	[-0,51 ; 0,25]	-0,15
Thinnest pachymetry	0,31	[-0,19 ; 0,55]	0,21
Central pachymetry	0,26	[-0,17 ; 0,56]	0,23
Conus excentricity	0,18	[-0,59; 0,13]	-0,27

Pearson's correlation test

CI : confidence interval, p : difference to zero, r : Pearson's correlation coefficient

Table 3. Comparison of patients characteristics according to the grade of visibility.

Iso-osmolar group			
	Non visible Line grade 0 (N=15)	Visible Line Grade 1 and 2 (N=26)	Bivariate comparison*
Age	25,1± 11,2	24,9± 8,6	0,88
Pre-operative Kmax (D)	54,8± 5,1	55,4± 5,5	0,59
Pre-operative Thinnest Pachymetry (µm)	472,7± 21,3	482,5± 31,1	0,42

Hypo-osmolar group			
	Non visible Line grade 0 (N=6)	Visible Line Grade 1 and 2 (N=28)	Bivariate comparison*
Age	22,3± 2,9	26,1± 9,4	0,68
Pre-operative Kmax (D)	60,2± 4,4	60,1± 4,7	0,98
Pre-operative Thinnest Pachymetry (µm)	426,5± 15,4	427,0± 16,5	0,83

Both groups			
	Non visible Line grade 0 (N=21)	Visible Line Grade 1 and 2 (N=54)	Bivariate comparison*
Age	24,3± 9,6	25,6 ± 9,0	0,55
Pre-operative Kmax (D)	56,4± 5,4	57,9± 5,3	0,25
Pre-operative Thinnest Pachymetry (µm)	459,5± 28,9	453,7± 37,1	0,25

Mean ± Standard deviation

*Quantitative variables : Wilcoxon's test.

REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus.SurvOphthalmol 1998;42:297-319.

2. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85:890–892.

3. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal
abnormalities in relatives of patients with keratoconus. Clin Exp Ophthalmol 2008; 36:824–830

4. Dobbins KRB, Price FW Jr, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the Midwestern United States. Cornea 2000; 19:813–816

5. Al-Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. Br J Ophthalmol 2004; 88:998–1001.

6. Tan JCH, Holland SP, Dubord PJ, et al. Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: a 10-year review. Cornea 2014;33:252-256.

7. Hall KGC. A comprehensive study of keratoconus. Br J Physiol Opt 1963; 20:215–256

8. Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H, Elashoff J. Accuracy of ultrasonic pachymetry and videokeratography in detecting keratoconus. J Cataract Refract Surg 1998; 24:196–201

9. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultravioleta-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 2003;135(5):620–627.

10. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin in Ophthalmol 2006: 17(4):356–360.

11. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study. Am J Ophthalmol 2010; 149:585–593

12. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: longterm results. J Cataract Refract Surg 2008; 34:796–801

13. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology 2009; 116:369–378

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

15. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of humanand porcine
corneas after riboflavin–ultraviolet-A-induced cross-linking. J Cataract Refract Surg 2003; 29:1780–1785

16. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. J Cataract Refract Surg 2006; 32:279–283

17. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea 2007;
26(4):385–389.

18. 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(4):621–624.

19. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea
2006;25(9):1057–1059.

20. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by
riboflavin-UVA-induced crosslinking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. Cornea 2007;26(4):390–397.

21. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. Am J Ophthalmol 2009;148(6):844–851.e2.

22. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen crosslinking demarcation line depth
assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. J Refract Surg 2012; 28(7):475–481.

23. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, et al. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. Cornea 2013;32(7):907–910.

24. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients. Am J Ophthalmol 2014; 157(1):110–115.e1.

25. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. Clin Ophthalmol 2013; 7:329–335.

26. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:8371–8376.

27. Spadea L, Tonti E, Vingolo EM. Corneal stromal demarcation line after collagen cross-linking in corneal ectatic diseases: a review of the literature. Clin Ophthalmol. 2016; 10: 1803–1810.

28. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Liakopoulos DA, Skatharoudi CA, Grentzelos MA, Tsakalis NG. Corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified high intensity corneal cross-linking protocol. J Refract Surg. 2016;32(4):218–222.

29. Moramarco A, Iovieno A, Sartori A, Fontana L. Corneal stromal demarcation line after accelerated crosslinking using continuous and pulsed light. J Cataract Refract Surg. 2015;41(11):2546–2551.

30. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, et al. Evaluation of cor¬neal stromal
demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen crosslinking
protocol. Am J Ophthalmol. 2014;158(4):671–675.

31. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, et al. Current protocols of corneal collagen crosslinking – visual, refractive and tomographic outcomes. Am J Ophthalmol. 2015;160(2):243–249.

32. Tomita M, Mita M, Huseynova T, Accelerated versus conventional corneal collagen.
Crosslinking. J Cataract Refract Surg 2014; 40:1013–1020.

33. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract
Surg 2010; 36:114–120

34. Rosenblat E, Hersh PS. Intraoperative corneal thickness change and clinical outcomes after corneal collagen crosslinking: Standard crosslinking versus hypotonic riboflavin J Cataract Refract Surg 2016; 42:596–605

35. Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, et al. Optical coherence tomography and
confocal microscopy following three different protocols of corneal collagencrosslinking
in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:7601–7609.

Conclusion et perspectives

▪ Résultats et discussion

Cette section reprend les principaux résultats développés dans l'article ainsi que leur discussion.

1. Comparaison des groupes

Soixante-quinze yeux (58 patients) ont été inclus dans notre étude : 41 dans le groupe « iso-osmolaire » et 34 dans le groupe « hypo-osmolaire ».

Les deux groupes, iso-osmolaire et hypo-osmolaire, ne présentaient pas de différence significative de distribution concernant : l'âge, le sexe, la latéralité du kératocône et l'excentricité du cône ($p>0.05$).
Le type de riboflavine utilisée était choisi en fonction des données de pachymétrie préopératoire au point le plus fin : les cornées présentant un point le plus fin compris entre 400 et 450 µm étaient traitées par riboflavine hypo-osmolaire et les cornées présentant un point le plus fin supérieur à 450 µm étaient traitées par riboflavine iso-osmolaire. Il n'est donc pas surprenant de constater que la distribution des valeurs de pachymétrie préopératoire était significativement différente dans les 2 groupes : les pachymétries centrales moyennes étaient de 496,3 µm ± 31,0 et 447,9 µm ± 19,1 ($p <0.001$) et les pachymétries minimales moyennes étaient de 479,0 µm ± 28,0 et 426,9 µm ± 16,1 ($p <0.001$) pour les groupes iso-osmolaire et hypo-osmolaire respectivement.

Par ailleurs, l'acuité visuelle et les valeurs de Kmax préopératoire étaient également significativement différentes entre les 2 groupes. Dans le groupe hypo-osmolaire, l'acuité visuelle moyenne était significativement plus basse (0,40 ± 0,19 logMAR contre 0,25 ± 0,21 logMAR dans le groupe iso-osmolaire, $p = 0.01$) et les valeurs moyennes de Kmax supérieures (60,1 ± 4,6 D contre 55,2 ± 5,0 D dans le groupe iso-osmolaire; $p <0.001$).
Toutes ces données sont concordantes avec l'évolution naturelle du kératocône, dont la progression est caractérisée par un amincissement et un bombement cornéen (augmentation du Kmax) entrainant une baisse progressive d'acuité visuelle [1]. Le recours à la riboflavine hypo-osmolaire était en effet initialement destiné au traitement de cornées kératocôniques de stades plus avancés.

2. Lignes de démarcation

a. Profondeur

La profondeur moyenne de la ligne mesurée par OCT 1 mois après le crosslinking était de 331,2 ± 62,7 µm, pour l'ensemble des cornées traitées (soit une profondeur relative de 69,4 % ± 12,2).

La profondeur moyenne de la ligne de démarcation retrouvée dans notre étude est supérieure à celle décrite par d'autres équipes utilisant le même protocole de crosslinking accéléré : irradiation UVA de 10 min, 9mW/cm². Alors que nous retrouvons une profondeur moyenne de 331,2 µm, Brittingham et al., Kymionis et al. et Shetty et al. retrouvaient des profondeurs moyennes de 245.45 µm, 288.46 µm et 292 µm ± 73, respectivement [69,70, 71].
La profondeur moyenne de la ligne de démarcation retrouvée dans notre étude se rapproche d'avantage des profondeurs retrouvées pour des procédures de crosslinking conventionnels (Dresden-protocole) . Ainsi, Doors et al., Kymionis et al. et Tomita et al retrouvaient des profondeurs moyennes de 345µm, 313 µm, 351 µm and 380 µm pour des crosslinknings conventionnels [54,70,72].

La profondeur de la ligne de démarcation n'était pas significativement différente entre les 2 groupes étudiés. Les profondeurs moyennes mesurées pour la ligne étaient 334,5µm ± 67,5 et 328,1 µm ± 59,0 µm pour les groupes iso-osmolaire et hypo-osmolaire respectivement (p = 0.82).

Des travaux de Wollensak et al. [73] sur les différents types de riboflavin montraient que l'épaisseur moyenne du film de riboflavine déposé sur la cornée était de 70 µm pour la forme iso-osmolaire et de 40 µm pour la forme hypo-osmolaire. De plus, le temps de rupture du film de riboflavine était de 22 minutes pour la forme iso-osmolaire et de 90 secondes pour la forme hypo-osmolaire. En théorie, étant donné que la riboflavine est instillée toute les trois minutes durant la phase d'irradiation, les UVA seraient d'avantage "bloqués" par le film de surface de riboflavine iso-osmolaire. On peut alors spéculer que la ligne de démarcation devrait théoriquement être plus profonde pour les cornées traitées par riboflavine hypo-osmolaire.

Nos résultats retrouvent une corrélation significative mais modérée entre l'âge et la profondeur de la ligne de démarcation (r = 0.38, p = 0.005, intervalle de confiance 95% [0,12 ; 0,58]) : les patients plus âgés présentaient des lignes plus profondes. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'analyse en sous-groupes (p> 0.05 ou intervalle de confiance croisant zéro). Nous n'avons pas retrouvé de telles conclusion dans la littérature. Il serait intéressant de rechercher cette corrélation dans une cohorte de plus grande ampleur.
L'explication de cette corrélation entre l'age et la profondeur de la ligne reste purement spéculative pour l'instant.

b. Visibilité

Pour l'ensemble des cornées traitées, une ligne de démarcation était visible dans 72 % des cas (54 yeux): 33.3% (25 lignes) de visibilité de grade 1 et 38.7% (29 lignes) de visibilité de grade 2.
La visibilité de la ligne de démarcation n'était pas significativement différente entre les 2 groupes iso-osmolaire et hypo-osmolaire.
Dans le groupe iso-osmolaire, une ligne était visible pour 63.4% des cornées traitées (26 yeux) : 34.1% (14 lignes) de visibilité de grade 1 et 29.3% (12 lignes) de visibilité de grade 2.
Dans le groupe hypo-osmolaire, une ligne était visible pour 82.4% des cornées traitées (28 yeux) : 23.4% (11 lignes) de visibilité de grade 1 et 50% (17 lignes) de visibilité de grade 2.
Notre étude souffre d'un manqué de puissance statistique pour l'étude de l'influence du type de riboflavine sur la visibilité de la ligne : le nombre de sujets nécessaires était en effet calculé pour mettre en évidence une différence portant sur la profondeur de la ligne entre les groupes. Un plus grand nombre de patient serait nécessaire pour mettre en évidence une association significative.

La ligne de démarcation demeurait invisible pour 28% des cornées traitées.
Une première explication peut être le moment de réalisation de l'OCT de cornée. Sur une série personnelle de 12 patients traités par crosslinking, une évaluation par OCT avait été réalisée à 15 jours et un mois post opératoire: dès 15 jours, 5 patients présentaient déjà une ligne visible. Pour un de ces patients, la ligne de démarcation n'était plus détectable lors du contrôle à un mois post-opératoire. Ainsi, bien que le moment de détection optimal de la ligne ait lieu à 1 mois post-opératoire, il est probable qu'une partie des lignes soient déjà disparues alors que d'autres apparaitront jusqu'à 3 mois [53].
Par ailleurs, une évaluation par microscopie confocale in vivo des cornées ne présentant pas de ligne de démarcation en OCT serait intéressante afin de mettre ou non en évidence les changement histologiques retrouvés dans les cornées ou les lignes sont visibles [53]

La littérature retrouve une grande variation de proportion de lignes visibles en OCT après crosslinking. Cependant, il apparait que les lignes sont plus fréquemment détectées après crosslinking par protocole conventionnel que par protocole accéléré. Brittingham et al. [69] retrouvaient proportion significativement plus élevée de lignes détectée pour le protocole de Dresden (76.5% des cornées traitées) comparativement à un protocole accéléré identique au nôtre (22% des cornées traitées).
Les observations de Shetty et al. [71] indiquaient également une différence qualitative de visibilité de la ligne en fonction du protocole d'irradiation : les lignes étaient plus souvent complètes et bien définies pour le protocole de Dresden et au contraire plus souvent incomplètes pour différents protocoles accélérés.

Perspectives

1. Suivi des patients

Nos travaux sur le crosslinking se poursuivent avec le suivi topographique au long cours de nos patients. Sur la cohorte présentée dans cette étude, 42 yeux de 36 patients ont été revus deux ans après la procédure. Le taux de succès de la procédure, défini par une progression du Kmax < 1.00 D en 1 an, est de 73.8 %. Par ailleurs 61.9% des cornées traitées ont montré sur cette même période de deux ans une absence complète de progression ou une amélioration du Kmax. Le Kmax moyen était de 57.4 ± 5.5 D en préopératoire et de 57.2 ± 5.9 D 2 ans après crosslinking. En terme d'acuité visuelle, on note une légère amélioration de l'acuité moyenne 2 ans après l'intervention : l'acuité moyenne en logMAR passe de 0.4 ± 0.2 à 0.3 ± 0.2 . L'acuité est stabilisée pour 90.4% de nos patients (amélioration ou non détérioration), et améliorée pour 59.5% d'entre eux. Curieusement nous ne retrouvons pas de corrélation entre l'amélioration post-opératoire de l'acuité visuelle et l'amélioration de la topographie cornéenne. Par ailleurs, de façon empirique, nous constatons que l'amélioration des valeurs topographiques se poursuit parfois jusqu'à un an et demi après le crosslinking.

Nous continuons le suivi des patients inclus dans l'étude présentée ici afin de déterminer dans de futures travaux si le type de riboflavine utilisée, la visibilité ou la profondeur de la ligne de démarcation sont des facteurs prédictifs de succès topographique ou visuel du crosslinking à long terme.

2. La part du jugement clinique

Un panel de 36 experts a édité récemment des recommandations pour la prise en charge des patients kératocônique [74] qui insiste sur la part de jugement clinique dans l'évaluation de la progression de la maladie et dans la décision de traitement par crosslinking. Les experts reconnaissent qu'il n'existe pas de définition claire de la progression de l'ectasie et suggère qu'elle doit être définie par la dégradation d'au moins deux des paramètres suivants : le rayon de courbure de la face antérieure de la cornée, le rayon de courbure de la face postérieure de la cornée et l'épaisseur cornéenne centrale.

Ils précisent aussi que des valeurs seuil universelles sont insuffisantes pour déterminer la progression, et que les valeurs seuils sont probablement spécifiques aux différents appareils de mesure. Ils recommandent ainsi d'utiliser les mêmes appareils de mesure au cours du suivi. Ils ne recommandent pas d'intervalle de temps spécifique entre deux examens pour documenter la progression mais ils recommandent de raccourcir l'intervalle de surveillance chez les patients les plus jeunes.

Concernant l'indication d'un traitement par crosslinking, le panel rappelle qu'il est essentiel de documenter la progression de l'ectasie. Les experts affirment également qu'un traitement du kératocône par crosslinking est utile pour le traitement d'un kératocône avec un risque significatif de progression, même en l'absence de progression documentée.

Ces recommandations bien imprégnées de la réalité clinique du suivi et du traitement des patients kératocôniques, laissent le jugement clinique de l'ophtalmologue au centre de la prise de décision. Une évaluation individualisée du risque de progression de chaque patient permet au clinicien d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient.

Dans notre pratique, nous traquons en particulier les comportements de frottement oculaire et les antécédents et signes d'allergie. Ces facteurs ainsi que l'âge du patient sont déterminant pour la décision de traitement. Nous insistons auprès de chaque patient sur la nécessité d'un arrêt complet du frottement oculaire.

3. Kératites infectieuses, la prochaine révolution?

Le terme de PACK-CXL (Photo Activated Chromophore for Keratitis) a été choisi pour désigner l'usage du crosslinking dans le traitement des infections cornéennes [75].

Plusieurs cas d'utilisation avec succès du crosslinking dans le traitement de kératites infectieuses ont été rapportés dans la littérature, aussi bien pour des infections bactériennes qu'amibiennes ou fungiques.
La photo-activation d'un chromophore (toujours la riboflavine) agit comme désinfectant en réduisant la charge microbienne d'un tissus ou d'un liquide.
Ce concept est basé sur trois mécanismes qui surviennent durant la photoactivation de la riboflavine :

- l'intercalation de riboflavine avec les acides nucléiques de l'organisme pathogène, inhibant sa réplication.
- les dommages causés aux parois cellulaires par les radicaux libres oxygénés.
- les changements de configuration tertiaire du collagène du stroma cornéen entourant le site infectieux, qui rend difficile l'accès des collagénases microbiennes à leur site d'action, et diminue leur fonction délétère sur la cornée [76-77].

L'efficacité de la procédure a été rapportée dans une étude prospective de Makdoumi et al. [78], où 16 patients traités par PACK-CXL seul pour infections bactériennes ont montré une amélioration clinique. De nombreux case reports et petites séries de cas publiés abondent dans le sens de l'efficacité de la technique [79-83].

Le PACK-CXL porte les promesses d'un traitement plus rapide (comparé aux semaines de traitements par collyres anti-microbiens), moins coûteux, avec une action à large spectre sans contrainte de résistances médicamenteuses.
Il est permis d'imaginer un futur proche où le traitement des kératites infectieuses pourrait être effectué dès le diagnostic précoce par des appareils portables de PACK-CXL disponibles au cabinet de l'ophtalmologue.
Dans un contexte préoccupant de développement des résistances microbiennes aux antibiotiques et d'augmentation de l'incidence des kératites infectieuses, (favorisées par l'extension du port des lentilles de contact notamment dans les pays en développement), l'apparition de nouvelles lignes de traitement est suivie avec intérêt.
Le crosslinking pourrait être un traitement adjuvant ou alternatif prometteur dans le traitement des infections cornéennes.
Le crosslinking a bouleversé la prise en charge du kératocône en offrant pour la première fois la possibilité de stopper l'évolution de la maladie au lieu d'attendre une dégradation jusqu'à proposer une greffe de cornée.
Peut-être s'agit-il des débuts d'une révolution de même ampleur dans l'infectiologie cornéenne.

Bibliographie

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998;42:297-319.

2.Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85:890–892.

3. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. Clin Exp Ophthalmol 2008; 36:824–830

4. Dobbins KRB, Price FW Jr, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the Midwestern United States. Cornea 2000; 19:813–816

5. Al-Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. Br J Ophthalmol 2004; 88:998–1001.

6. Tan JCH, Holland SP, Dubord PJ, et al. Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: a 10-year review. Cornea 2014;33:252-256.

7. Hall KGC. A comprehensive study of keratoconus. Br J Physiol Opt 1963; 20:215–256

8. Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H, Elashoff J. Accuracy of ultrasonic pachymetry and videokeratography in detecting keratoconus. J Cataract Refract Surg 1998; 24:196–201

9. Zadnik K., Steger-May K., Fink B.A., Joslin C.E., Nichols J.J., Rosenstiel C.E., et al. Between-eye asymmetry in keratoconus Cornea 2002 ; 21 : 671-679

10. Amsler M. Kératocône classique et kératocône fruste, arguments unitaires Ophthalmologica 1946 ; 104 : 96-111

11. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ , Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. Eye 2014 28, 189–195

12. Szczotka-Flynn L, Slaughter M, McMahon T, Barr J, Edrington T, Fink B. Disease severity and family history in keratoconus. Br J Ophthalmol 2008; 92(8): 1108–1111.

13. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. Am J Med Genet 2000; 93(5): 403–409.

14. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. Acta Ophthalmol 2012; 90(6)

15. Galvis V, Tello A, Carreño NI, Berrospi RD, Niño CA. Risk Factors for Keratoconus: Atopy and Eye Rubbing. Cornea. 2017 Jan;36(1)

16. Tréchot F, Angioi K, Latarche C, Conroy G, Beaujeux P, Andrianjafy C, Portier M, Batta B, Conart JB, Cloché V, Peyrin-Biroulet L. Keratoconus in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Cross-sectional Study. J Crohns Colitis. 2015 Dec;9(12):1108-12

17. Nemet AY[1], Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. Cornea. 2010 Nov;29(11):1261-4.

18. Lenk J, Spoerl E, Stalder T, Schmiedgen S, Herber R, Pillunat LE, Raiskup F. Increased Hair Cortisol Concentrations in Patients With Progressive Keratoconus. J Refract Surg. 2017 Jun 1;33(6):383-388

19. Ionescu C, Corbu CG, Tanase C, Jonescu-Cuypers C, Nicula C, Dascalescu D, Cristea M, Voinea LM. Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. Dis Markers. 2016;2016:1243819.

20. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. Refract Corneal Surg 1989;5: 400—8.

21. Sandali O, El Sanharawi M, Temstet C, Hamiche T, Galan A, Ghouali W, Goemaere I, Basli E, Borderie V, Laroche L. Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification. Ophthalmology. 2013 Dec;120(12):2403-12

22. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. Mech Ageing Dev 1998;106:1-56

23. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. Biochim Biophys Acta 1992;1138:222-8

24. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. Biochem Biophys Res Commun 1995;214:793-7

25. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res 2004;29:35-40

26 Wollensak G, Sporl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen crosslinking [in German]. Ophthalmologie 2003; 100:44–49.

27 Kaufman HE. Strengthening the cornea. Cornea 2004; 23:432.

28 Labetoulle M. An alternative to corneal transplantation in keratoconus treatment? [in French]. J Fr Ophtalmol 2003; 26:1097–1098.

29 Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case–control study. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238:822–825.

30 Sung H-W, Chang W-H, Ma C-Y, Lee M-H. Crosslinking of biological tissues using genipin and/or carbodiimide. J Biomed Mater Res 2003; 64A: 427–438.

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

32. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, et al. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. Cornea. 2004;23:43–49.

33. Wollensak G, Sporl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. Ophthalmic Res. 2003;35:324–328.

34. Scnitzler E, Sporl E, Seiler T.Crosslinking of the corneal collagen by UV radiation with riboflavin for the mode of treatment of melting ulcer of the cornea, first results of four patients. KlinMonbl Augenheilkd. 2000;217:190-193.

35. Huang R, Choe E, Min DB. Kinetics for singlet oxygen formation by riboflavin photosensitization and the reaction between riboflavin and singlet oxygen. J Food Sci 2004;69:C726-32

36. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:2360-7

37. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking : riboflavin concentration in cornealstroma exposed with and without epithelium. J CataractRefract Surg 2009;35:893—9.

38 Paik DC, Wen Q, Braunstein RE, et al. Initial studies using aliphatic beta-nitro alcohols for therapeutic corneal cross-linking. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:1098-105

39 Avila MY, Gerena VA, Navia JL. Corneal crosslinking with genipin, comparison with UV-Riboflavin in ex-vivo model. Mol Vis 2012;18: 1068-73

40. Paik DC, Wen Q, Airiani S, et al. Aliphatic beta-nitro alcohols for non-enzymatic collagen cross-linking of scleral tissue. Exp Eye Res 2008;87:279-85

41. Avila MY, Navia JL. Effect of genipin collagen crosslinking on porcine corneas. J Cataract Refract Surg 2010;36:659-64

42 Bunsen RW, Roscoe HE. Photochemical researches.–Part V. On the measurement of the chemical action of direct and diffuse sunlight. Proc R Soc Lond 1862; 12:306–312.

43. 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; 54:1176–1180.

44. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzioufas Z, Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. Transl Vis Sci Technol 2013; 2:6

45. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal crosslinking,
using riboflavin and ultraviolet radiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52:9048–9052.

46. Krueger RR, Herekar S, Spoerl E. First proposed efficacy study of high versus standard irradiance and fractionated riboflavin/
ultraviolet A cross-linking with equivalent energy exposure. Eye Contact Lens 2014; 40:353–357

47. 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

48. Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. Br J Ophthalmol 2001;85:437-43

49. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. Cornea 2011;30:917-9

50. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. Am J Ophthalmol
2011;152:28-32

50. Rosenblat E, Hersh P. Intraoperative corneal thickness change and clinical outcomes after corneal collagen crosslinking: standard crosslinking versus hypotonic riboflavin. J Cataract Refract Surg 2016; 42:596–605

51. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea. 2006;25:1057–1059.

52. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced crosslinking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. Cornea. 2007;26:390–397.

53. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence
tomography in

54. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, et al. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. Am J Ophthalmol. 2009;148:844–851.

55. 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;34:796-801

56. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic,
and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology 2009;116:369-78

57. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. J Cataract Refract Surg 2011;37:149-60

58. Belin M, Asota IM, Ambrosio R, Khachikian SS, What's in a Name: Keratoconus, Pellucid Marginal Degeneration, and Related Thinning Disorders, Am J Ophth 2011 ;152 :157-162

59. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C, Pellucid corneal marginal degeneration: A review, Contact Lens and Anterior Eye 2011 ;34 :56-63.

60. Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. Ophthalmology 2003;110:267–75.

61. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen crosslinking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. Cornea 2009;28:474-6

62. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. J Cataract Refract Surg 2007;33:1982-4

63. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. Am J Ophthalmol
2008;146:527-33

64. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. Clin Experiment Ophthalmol 2007;35:580-2

65. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. Cornea 2011;30:1495-8

66. Bagga B, Phuja S, Murthy S. Endothelial failure after collagen crosslinking with riboflavin and UV-A: case report with literature review. Cornea 2012;31:1197-200

67. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, et al. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. J Med Case
Reports 2011;5:152

68. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. Cornea 2010;29:117-9

69. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:8371–8376.

70. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen crosslinking
protocol. Am J Ophthalmol. 2014;158(4):671–675.

71. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, et al. Current protocols of corneal collagen crosslinking – visual, refractive and tomographic outcomes. Am J Ophthalmol. 2015;160(2):243–249.

72. Tomita M, Mita M, Huseynova T, Accelerated versus conventional corneal collagen.
Crosslinking. J Cataract Refract Surg 2014; 40:1013–1020.

73. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract
Surg 2010; 36:114–120

74. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359–369.

75. Hafezi F, Randleman B. PACK-CXL: Defining CXL for Infectious Keratitis J Refr Surg 2014 ;30 ;438-439

76. Martins SA, Combs JC, Noguera G, et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:3402-8

77. Makdoumi K, Backman A, Mortensen J, Crafoord S. Evaluation of antibacterial efficacy of photo-activated riboflavin using ultraviolet light (UVA). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248:207-12

78. Makdoumi K, Mortensen J, Sorkhabi O, et al. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250:95-102

79. Makdoumi K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated
with corneal crosslinking. Cornea 2010;29:1353-8

80. Richoz O, Gatzioufas Z, Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for the treatment of acanthamoeba keratitis. Cornea 2013 ;32:189.

81. Mattila JS, Korsbäck A, Krootila K, Holopainen JM. Treatment of Pseudomonas aeruginosa keratitis with combined corneal cross-linking and human amniotic membrane transplantation. Acta Ophthalmol 2013;91:e410-411

82. Li Z, Jhanji V, Tao X, Yu H, Chen W, Mu G. Riboflavin/ultravoilet light-mediated crosslinking for fungal keratitis. Br J Ophthalmol 2013;97:669-671.

83. Berra M, Galperín G, Boscaro G, Zarate J, Tau J, Chiaradia P, et al. Treatment of Acanthamoeba keratitis by corneal cross-linking. Cornea 2013;32:174-178.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

But : évaluer et comparer la visibilité et la profondeur de la ligne de demarcation stromale par OCT de segment antérieur après cross-linking du collagène cornéen entre 2 groupes : CXL avec riboflavine hypo-osmolaire et iso-osmolaire.
Design : étude retrospective
Methode: les patients consécutifs ayant bénéficié d'un traitement par crosslinking accéléré (UVA : 10 minutes, 9mW/cm²) pour kératocône progressif ont été inclus.
Une évaluation par OCT de segment antérieur (RS-3000, NIDEK) était réalisée 1 mois après l'intervention : la visibilité de la ligne de demarcation était cotée : grade 0 = ligne non vue, grade 1 = ligne visible mais non clairement définie, grade 2 = ligne visible, clairement définie. La profondeur de la ligne de demarcation était également mesurée.
Resultats: 75 yeux de 58 patients, d'âge moyen 25,2 ans ± 9,1ont participé à l'étude. Le Kmax moyen pré-opératoire était de 57,4 D ± 5,4. La pachymétrie minimale moyenne était de 474,3 µm ± 35,7. La profondeur moyenne de la ligne de demarcation, évaluée par OCT 1 mois après la procédure était de 331,2 µm ± 62,7. Une ligne de demarcation était visible (grade 1 et 2) chez 54 (72%) des yeux traités. Une correlation modérée significative était retrouvée entre l'âge des patients et la profondeur de la ligne de demarcation : des lignes plus profondes étaient retrouvées chez les patients plus âgés (r = 0.38, p = 0.005, intervalley de confiance 95% [0,12 ; 0,58]). 41 patients ont été inclus dans le groupe "iso-osmolaire" et 34 dans le groupe "hypo-osmolaire" : ni la visibilité ni la profondeur de la ligne de demarcation n'étaient significativement différentes entre les 2 groupes. La profondeur moyenne était de 334,5µm ± 67,5 et 328,1µm ± 59,0 pour les groupes "iso-osmolaire" et "hypo-osmolaire" respectivement (p = 0.82). Une ligne de demarcation était visible (grade 1 et 2) chez 26 yeux (63.4%) et 28 yeux (82.4%) pour les groupes "iso-osmolaire" et "hypo-osmolaire" respectivement (p = 0.12).

Conclusion: L'utilisation de riboflavine iso-osmolaire ou hypo-osmolaire pour la realization du crosslinking ne modifie pas significativement la visibilité ou la profondeur de la ligne de demarcation évaluée par OCT 1 mois après la procedure.

TITRE EN ANGLAIS

Visibility and depth of the stromal demarcation line after corneal collagen cross-linking (CXL) using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) :
comparison between iso-osmolar and hypo-osmolar riboflavin.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE : OPHTALMOLOGIE – ANNÉE 2017

MOTS CLES : Cornée, kératocône, cross-linking, riboflavine, iso-osmolaire, hypo-osmolaire, ligne de démarcation, OCT.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex