



Par le docteur Jean-Pierre Lagacé
optométriste, M.Sc.

ARTICLE 1
.....

La réticulation de la cornée • partie I



La réticulation du collagène cornéen (CXL) est une procédure peu invasive utilisée pour prévenir la progression des ectasies cornéennes telles que le kératocône et l'ectasie post-LASIK.

La réticulation du collagène fait référence à la capacité des fibrilles de collagène à former des liaisons chimiques fortes avec les fibrilles adjacentes. Dans la cornée, la réticulation du collagène se produit naturellement avec l'âge en raison d'une réaction de désamination oxydative qui a lieu dans les chaînes terminales du collagène. On a émis l'hypothèse que cette réticulation naturelle explique pourquoi la kératectasie (ectasie cornéenne) progresse souvent plus rapidement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, mais tend à se stabiliser chez les patients après la cinquantaine. Bien que la réticulation tende à se produire naturellement avec le temps, il existe d'autres voies qui peuvent conduire à une réticulation prématurée. La glycation, une réaction observée principalement chez les diabétiques, peut entraîner la formation de liaisons supplémentaires dans le collagène. Il a également été démontré que l'oxydation déclenche la réticulation de la cornée par la libération de radicaux libres d'oxygène.

Les bases des techniques CXL actuellement utilisées ont été développées par des chercheurs de l'université de Dresde à la fin des années 1990, qui ont utilisé la lumière UV pour induire une réticulation du collagène par la voie de l'oxydation dans des cornées de porc et de lapin imbibées de riboflavine. Les cornées obtenues étaient plus rigides et plus résistantes à la digestion enzymatique. Cette étude a prouvé que les cornées traitées contenaient des polymères de collagène de poids moléculaire plus élevé en raison de la réticulation des fibrilles, et les études de sécurité ont montré que l'endothélium cornéen n'était pas endommagé par le traitement si une irradiation UV appropriée était maintenue et si l'épaisseur de la cornée était supérieure à 400 μm ¹.

Les études humaines sur la réticulation de la cornée induite par les UV ont débuté en 2003 à Dresde, avec des résultats prometteurs. L'étude pilote initiale a porté sur 16 patients atteints d'un kératocône à progression rapide, qui ont tous cessé de progresser après le traitement CXL. En outre, 70 % des patients ont constaté un aplatissement des courbures cornéennes antérieures abruptes (diminution des valeurs kératométriques moyennes et maximales) et 65 % ont vu leur acuité visuelle s'améliorer. Aucune complication n'a été signalée².

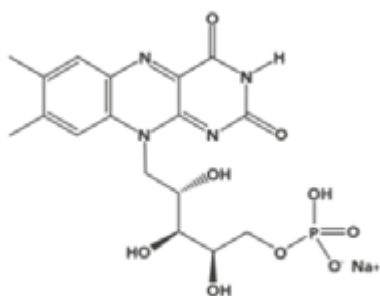
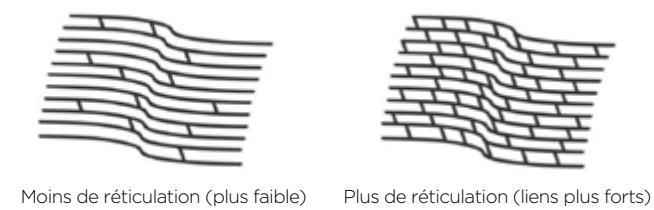
Fin 2011, la FDA a accordé le statut de médicament orphelin à Avedro pour sa formulation de solution ophtalmique à base de riboflavine à utiliser en conjonction avec le système d'irradiation UVA de la société. Le CXL cornéen utilisant la riboflavine et la lumière UV a reçu l'approbation de la FDA le 18 avril 2016.

Le 21 novembre 2019, Glaukos Corporation (NYSE : GKOS), société pharmaceutique et de technologie médicale ophtalmique spécialisée dans les nouvelles thérapies pour le traitement du glaucome, des troubles de la cornée et des maladies rétinienne, a annoncé la finalisation de l'acquisition précédemment annoncée d'Avedro, Inc³.

La réticulation cornéenne iLink® est une thérapie innovante qui a transformé le traitement du kératocône progressif. Cette procédure ambulatoire peu invasive utilise Photrex® Viscous (solution ophtalmique de riboflavine 5'-phosphate dans 20 % de dextrane) et Photrex® (solution ophtalmique de riboflavine 5'-phosphate), des gouttes ophtalmiques de riboflavine, combinées à la lumière ultraviolette du système KXL pour :

- Créer de nouvelles liaisons transversales de collagène cornéen.
- Raccourcir et épaissir les fibrilles de collagène.
- Raidir et renforcer la cornée.

Liens de collagène avec et sans réticulation⁴



Ingrédient actif: riboflavine 5'-phosphate

Structure 3D de la riboflavine



Distributeur Photrex® Viscous (riboflavine 5'-phosphate dans 20 % de dextrane en solution ophtalmique) et Photrex® (solution ophtalmique de riboflavine 5'-phosphate) en gouttes⁴.



Appareil KXL de la compagnie Glaukos/Avedro^{4,5}

Concepts de base

La réticulation repose sur un photosensibilisateur et une source de lumière UV, qui produisent ensemble une réaction photochimique.

La réticulation est donc le processus de formation de ponts chimiques entre les protéines et d'autres molécules⁶. La réticulation cornéenne (CXL) se produit naturellement dans la cornée par une réaction entre la transglutaminase et la lysyl oxydase. Cette réticulation glycosylée est responsable de l'augmentation de la rigidité de la cornée avec l'âge⁷.

La riboflavine, également connue sous le nom de vitamine B2, est un micronutriment important pour le maintien de tissus sains. Lorsqu'elles sont exposées au rayonnement ultraviolet A (UVA), les molécules de riboflavine absorbent de l'énergie et atteignent un état excité. Dans cet état, la riboflavine peut produire des radicaux ou des espèces d'oxygène singulet^{8,9}. Ces molécules actives peuvent induire des liaisons covalentes et donc réticuler les molécules¹⁰. Depuis 1970, des chercheurs ont signalé des réactions de réticulation dans le collagène et l'élastine⁶. Toutefois, c'est en 1997 que Spoerl et al. ont utilisé ce principe pour augmenter la rigidité de la cornée par réticulation en utilisant la lumière UV et la riboflavine⁶.

Mécanisme d'action

La CXL est une réaction biochimique complexe dans laquelle la photo-oxydation se produit entre la lumière UVA et la riboflavine. Ce processus photochimique se déroule en phase aérobie et anaérobie. Les molécules de riboflavine absorbent la lumière UVA et sont excitées dans un état triplet. Pendant la phase aérobie (processus photochimique de type II), la riboflavine excitée à l'état triplet interagit avec l'oxygène de l'atmosphère et forme des espèces réactives de l'oxygène, dont l'oxygène singulet. Cet oxygène singulet réagit avec les groupes carbonyles du collagène, créant de nouvelles liaisons entre les acides aminés et les molécules de collagène. Pendant la phase anaérobie (mécanisme photochimique de type I), la riboflavine triplet transfère des électrons ou des ions hydrogène et forme des radicaux riboflavine.

Les radicaux et les spécialistes de l'oxygène singulet augmentent la formation de liaisons covalentes dans le collagène stromal de la cornée^{11,12}, ce qui accroît la solidité de la cornée en augmentant le diamètre des fibres de collagène de type I réticulées¹³.

L'effet de la réticulation des fibres de collagène conduit au renforcement et à la stabilisation des lamelles de collagène, ce qui entraîne une rigidité mécanique de la cornée. Il a été démontré que ce phénomène améliore la courbure de la cornée, comme le montrent les paramètres kératométriques et topographiques¹⁴.

En outre, il a été démontré que la réticulation des fibres de collagène induit une résistance élevée à la digestion enzymatique. Cela est important pour de nombreux processus pathologiques de la cornée, car la dégradation du collagène secondaire à la dégradation enzymatique (Typsine-2 et cathepsine K dans le film lacrymal) a été associée à l'amincissement dans le kératocône (KC) et on peut observer la fonte de la cornée secondaire à la dégradation enzymatique dans les cas de kératite infectieuse¹⁵.

Riboflavine

Un photosensibilisateur est une molécule qui absorbe l'énergie lumineuse et produit un changement chimique dans une autre molécule. Dans la CXL, le photosensibilisateur est la riboflavine, dont le pic d'absorption est de 370 nm. La riboflavine est une molécule systémique sûre qui peut être absorbée de manière adéquate par le stroma cornéen par application topique.

Lumière UV

La lumière UV-A s'est avérée idéale pour stimuler une réaction photosensible avec la riboflavine tout en protégeant d'autres structures oculaires¹⁶. La fluence totale requise pour la CXL avec la lumière UVA est de 5,4 J/cm². Selon la loi de Bunsen-Roscoe, l'effet d'une réaction photochimique devrait être similaire si la fluence totale reste constante. Ainsi, divers protocoles ont été élaborés en utilisant différentes combinaisons d'intensité et de durée d'exposition aux UV-A pour la CXL¹⁷. Cependant, il a été noté que la CXL n'est pas efficace lorsque l'intensité énergétique dépasse 45 mW/cm².

Réaction photochimique

Une fois exposée à la lumière UV-A, la riboflavine génère des espèces réactives de l'oxygène qui induisent la formation de liaisons covalentes entre les molécules de collagène adjacentes et entre les molécules de collagène et les protéoglycanes. La présence d'oxygène est essentielle à ce processus¹⁸⁼⁵.

Sélection des patients

Indications

Le but premier de la CXL est d'arrêter la progression de l'ectasie. Par conséquent, les candidats idéaux pour cette thérapie sont les personnes souffrant d'une maladie ectasique progressive de la cornée. L'indication la plus courante est le kératocône, mais d'autres indications peuvent inclure la dégénérescence marginale pellucide, la dégénérescence marginale de Terrien ou l'ectasie postchirurgie réfractive (par exemple, LASIK, kératectomie photoréfractive (PRK) ou kératotomie radiale). Bien qu'il n'existe actuellement aucun critère de progression définitif pour la CXL, les paramètres à prendre en compte comprennent les changements de réfraction (y compris l'astigmatisme), l'acuité visuelle non corrigée, la meilleure acuité visuelle corrigée et la forme de la cornée (topographie et tomographie).

Contre-indications

- Épaisseur de la cornée <400 µm (sauf si lentille cornéenne).
- Infection herpétique antérieure (en raison de la possibilité de réactivation virale).
- Infection concomitante.
- Cicatrice ou opacification cornéenne sévère.
- Antécédents de mauvaise cicatrisation épithéliale.
- Maladie grave de la surface oculaire (par exemple, sécheresse oculaire).
- Troubles auto-immuns.

Technique chirurgicale¹⁸

Le protocole de traitement standard, appelé protocole de Dresde, a été formulé par Wollensak et al. pour les cornées d'une épaisseur minimale de 400 µm. Les étapes générales sont les suivantes² :

1. Instiller des gouttes anesthésiques topiques dans l'œil.
2. Débrider les 7 à 9 mm centraux de l'épithélium cornéen.
3. Instiller des gouttes de riboflavine 5'-phosphate à 0,1 % et une solution de dextrans à 20 % toutes les 5 minutes pendant 30 minutes.
4. Exposition simultanée à la lumière UV-A (370 nm, 3 mW/cm²) pendant 30 minutes.
5. Terminer par l'application d'antibiotiques topiques et d'une lentille de contact souple avec une bonne perméabilité à l'oxygène.

Variations de la technique chirurgicale

Administration de riboflavine

■ Méthode Epithelium-off (« Epi-off »)

Méthode d'élimination de l'épithélium : Comme l'épithélium cornéen constitue une barrière à la diffusion de la riboflavine dans le stroma, l'épithélium est débridé manuellement pour permettre une meilleure pénétration. La méthode epithelium-off est la méthode standard utilisée pour la CXL et reste la plus efficace¹⁷.

■ Méthode Epithélium-on (« Epi-on ») (méthode transépithéliale) :

Diverses techniques ont été essayées pour éviter le débridement de l'épithélium. Elles comprennent l'utilisation d'agents pharmacologiques pour décoller les jonctions intraépithéliales, la création de poches intrastromales pour l'introduction directe de riboflavine et l'iontophorèse. Même si les complications induites par le débridement, telles que la douleur postopératoire et le voile cornéen, sont évitées, les études réalisées jusqu'à présent ont démontré une efficacité moindre avec cette méthode qu'avec la CXL sur épithélium¹⁸.

Article : cross-Linking du collagène cornéen transépithélial ou épithélium-off pour le kératocône progressif (Essai contrôlé randomisé prospectif)

Objectif : comparer la sécurité et l'efficacité du cross-linking cornéen transépithélial avec le cross-linking cornéen sans épithélium pour le kératocône progressif¹⁹.

Méthodes : dans un essai clinique prospectif, 70 patients atteints de kératocône progressif ont été randomisés pour subir un cross-linking cornéen avec un épithélium intact (n = 34) ou après une désépithélialisation (n = 36). Le principal critère d'évaluation était le changement de la valeur maximale de K (K (max)).

Résultats : avec un suivi de 3 ans, le K (max) a diminué dans le groupe sans épithélium avec une moyenne de 2,4 D et aucun patient n'a montré de signe de progression. Dans le groupe transépithélial, le K (max) a augmenté en moyenne de 1,1 D et 20 patients (55 %) ont montré une progression du kératocône.

Conclusions : dans cette étude, l'élimination de l'épithélium a été significativement plus efficace que la réticulation cornéenne transépithéliale pour arrêter la progression du kératocône (P < 0,0001).

Osmolarité

La riboflavine hypo-osmolaire est utilisée dans les cornées fines (320-400 µm) pour épaissir la cornée jusqu'à un minimum de 400 µm²⁰.

Exposition aux UV

Durée du traitement – CXL accélérée

Plusieurs protocoles ont été mis au point pour réduire la durée du traitement en augmentant l'intensité de l'exposition aux UV.

Des études ont montré qu'une voie médiane avec une dose d'irradiation de 10 mW/cm² pendant 9 minutes a un meilleur profil thérapeutique et de sécurité que des doses d'irradiation plus élevées pendant des périodes de temps plus courtes⁵.

Résultats à long terme d'un protocole de réticulation cornéenne accélérée (18 mW/cm²) pour le traitement du kératocône progressif

Positionnement

Traditionnellement, la CXL est réalisée en position couchée, bien qu'il y ait peu de rapports sur les nuances de la CXL réalisée en position debout à la lampe à fente²².

Effets et sécurité

Les effets de la réticulation sont principalement observés dans la cornée antérieure, la concentration de riboflavine diminuant avec l'augmentation de la profondeur.

- L'épithélium débridé est remplacé en 3-4 jours.
- Les cellules souches limbiques ne sont pas endommagées, car la riboflavine est tenue à l'écart par l'épithélium périphérique restant.
- Le plexus nerveux basal sous-épithélial est oblitéré, mais il commence à se régénérer après 7 jours.
- L'apoptose des kératocytes dans le stroma antérieur se produit, mais dans les semaines qui suivent la CXL, de nouveaux kératocytes migrent vers l'intérieur à partir de la périphérie.
- Au fur et à mesure que le stroma guérit, on observe une compaction du collagène et une matrice extracellulaire hyperdense.
- Lorsqu'elle est correctement réalisée, la CXL ne provoque aucune lésion endothéliale.

Il a été démontré que la réticulation modifie la structure et la cellularité normales de la cornée au moins pendant 36 mois¹⁹. Les mesures de la pression intraoculaire ne sont pas affectées de manière significative.

Applications de réticulation

Kératocône

Des controverses existent quant au meilleur moment pour effectuer une CXL pour le kératocône, bien qu'étant donné l'histoire naturelle de la maladie, il est prudent d'effectuer une CXL lorsque la progression est documentée. Il faut également conseiller aux patients atteints de kératocône d'arrêter de se frotter les yeux et d'éviter certaines positions de sommeil, car ces facteurs semblent jouer un rôle majeur dans la progression de la maladie.

Pour favoriser la réadaptation visuelle et stabiliser le kératocône, plusieurs approches différentes combinant la CXL et la chirurgie réfractive (par exemple, CXL Plus) ont été décrites. Le protocole d'Athènes (Kanellopoulos et coll.) consiste à effectuer une PRK guidée par topographie immédiatement suivie d'une CXL cornéenne. La réticulation avec des anneaux stromaux intracornéens (INTACS) ou une LIO phaque sont des techniques supplémentaires qui peuvent être employées pour améliorer l'acuité visuelle avec ou sans correction^{17,23}.

Dégénérescence marginale pellucide

La dégénérescence marginale pellucide est un trouble ectatique rare qui touche généralement la cornée périphérique inférieure. La réticulation a été tentée dans les yeux affectés par cette pathologie en décentrant le foyer d'irradiation pour atteindre le site pathologique. Les rapports suggèrent des améliorations de l'acuité visuelle, de la kératométrie et des paramètres d'astigmatisme. Bien que la stabilité à long terme n'ait pas encore été étudiée, en l'absence de complications graves, la CXL semble permettre à ces patients de gagner du temps et de retarder d'autres interventions chirurgicales tectoniques^{15, 22}.

Ectasie après chirurgie réfractive

La réticulation pour l'ectasie post-LASIK peut stabiliser ou améliorer l'acuité visuelle et les paramètres kératométriques. Le protocole d'Athènes est l'une de ces procédures qui associe la CXL à la PRK. Le LASIK Xtra est une autre procédure dans laquelle le LASIK est suivi d'une CXL modifiée dans le but de prévenir l'ectasie post-LASIK. Cependant, les preuves concernant les avantages, la sécurité et la stabilité de cette approche sont limitées^{15, 23, 24}.

Chromophore photo-activé pour la kératite infectieuse cornéenne (PACK-CXL)

Le renforcement de la cornée par CXL et l'activité microbicide de l'irradiation UV ont été utilisés avec succès dans la gestion de la kératite avec fonte stromale. La cohérence des résultats n'ayant pas encore été démontrée, la CXL n'est actuellement envisagée que dans les cas résistants à la thérapie antimicrobienne standard²¹.

Kératopathie bulleuse

Il a été démontré que la réticulation réduisait l'œdème et l'épaisseur de la cornée avec une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients atteints de kératopathie bulleuse. Cependant, ces changements ne semblent durer qu'environ 6 mois; en raison de cet effet transitoire, la CXL pourrait n'avoir qu'un rôle palliatif dans cette pathologie²⁴.

Études et essais

Hôpital universitaire C.G. Carus, Dresde, Allemagne Étude²³

Le point fort de cette étude est la taille importante de l'échantillon à 1 an²⁵. Cependant, la mauvaise définition de la maladie traitée et la faible taille de l'échantillon après 1 an constituent des faiblesses.

- 480 yeux de 272 patients ont été inclus dans l'étude.
- 241 yeux avaient des données ≥ 6 mois après la CXL, 33 yeux avaient des données ≥ 3 ans après la CXL.

Définition de la progression : changement $\geq 1D$ de la valeur kératométrique sur 1 an; ou nécessité d'un nouvel ajustement de lentilles de contact ≥ 1 en 2 ans; ou « rapports du patient sur la baisse de l'acuité visuelle ».

Résultats :

- Amélioration significative de la MAVC à 1 an ($-0,08$ logMAR MAVC) et à 3 ans ($-0,15$ logMAR MAVC).
- Diminution significative de la kératométrie moyenne au cours de la première année ($-2,68 D$).

- 53 % des yeux avec une amélioration ≥ 1 ligne de la MAVC la 1^{re} année; 20 % d'autres yeux stables la 1^{re} année.
- 87 % des yeux stables ou améliorés à 3 ans (bien que le faible nombre de participants à cette analyse limite la possibilité de tirer des conclusions).

Étude Siena Eye Cross

Comme l'étude de Dresde, cette étude est renforcée par la taille importante de son échantillon à 1 an, mais l'interprétation et l'application à un ensemble plus large de patients sont limitées par une population de patients mal définie et la petite taille de l'échantillon à 4 ans²⁶.

- 363 yeux atteints de kératocône progressif ont été inclus dans l'étude.
- 44 yeux avaient ≥ 48 mois de données après la CXL.

Définition de la progression : seuls les cas où la maladie a été définie « de manière clinique et instrumentale dans les 6 mois » sont indiqués.

Résultats :

- Amélioration significative de l'équivalent sphérique manifeste à 1 an ($+1,62 D$) et à 4 ans ($+1,87 D$).
- Diminution significative de la kératométrie moyenne à 1 an ($-1,96 D$) et à 4 ans ($-2,26 D$).
- Pas de changement significatif dans la pachymétrie, l'AVNC/MAVC ou les valeurs cylindriques.

Étude australienne

Parmi les trois études examinées jusqu'à présent, c'est celle dont la conception et la définition de la progression ont été les mieux publiées^{27, 28}. Tous les patients présentaient un kératocône progressif clairement défini et ont été suivis pendant 5 ans. Les données à 3 ans ont été publiées en avril 2014 et sont décrites ci-dessous²⁶⁼¹³. Les données à 5 ans ont été rapportées comme étant très similaires (relayées par une communication personnelle avec l'un des auteurs), mais n'ont pas été publiées. Le recrutement s'est terminé en 2009 avec 50 yeux de contrôle et 50 yeux de traitement.

Article : Essai randomisé et contrôlé du cross-linking du collagène cornéen dans le kératocône progressif : résultats à trois ans

Objectif : rapporter les résultats réfractifs, topographiques et cliniques 3 ans après la réticulation du collagène cornéen (CXL) dans des yeux atteints de kératocône progressif²⁹.

Conception : essai prospectif, randomisé et contrôlé.

Participants : cent yeux atteints de kératocône progressif ont été randomisés dans le groupe de traitement CXL ou dans le groupe de contrôle.

Méthodes : la réticulation a été effectuée en instillant une solution de riboflavine à 0,1 % contenant 20 % de dextrane pendant 15 minutes avant et pendant les 30 minutes d'irradiation aux ultraviolets A (3 mW/cm^2). Des examens de suivi ont été organisés à 3, 6, 12, 24 et 36 mois.

Principaux critères d'évaluation : le principal critère de jugement était la valeur maximale de la kératométrie simulée (Kmax). Les autres critères de jugement étaient l'acuité visuelle non corrigée (AVNC; mesurée en logarithme de l'angle minimum de résolution [logMAR]), la meilleure acuité visuelle corrigée par des lunettes (MAVC; mesurée en logMAR), la sphère et le cylindre sur la réfraction subjective, l'équivalent sphérique, la valeur minimale de kératométrie simulée, l'épaisseur de la cornée au point le plus fin, la densité des cellules endothéliales et la pression intraoculaire.

Résultats : les résultats de 48 yeux témoins et de 46 yeux traités sont rapportés. Dans les yeux témoins, le Kmax a augmenté en moyenne de 1,20 ± 0,28 dioptries (D), 1,70 ± 0,36 D et 1,75 ± 0,38 D à 12, 24 et 36 mois, respectivement (tous $P < 0,001$). Dans les yeux traités, le Kmax s'est aplati de -0,72 ± 0,15 D, 0,96 ± 0,16 D et -1,03 ± 0,19 D à 12, 24 et 36 mois, respectivement (tous $P < 0,001$). Le changement moyen de l'AVNC dans le groupe de contrôle était de +0,10 ± 0,04 logMAR ($P = 0,034$) à 36 mois. Dans le groupe traité, l'AVNC (-0,15 ± 0,06 logMAR; $P = 0,009$) et la MAVC (-0,09 ± 0,03 logMAR; $P = 0,006$) se sont améliorées à 36 mois. Il y avait une réduction significative de l'épaisseur cornéenne mesurée à l'aide de la vidéokératographie informatisée dans les deux groupes à 36 mois (groupe témoin : -17,01 ± 3,63 µm, $P < 0,001$; groupe de traitement : -19,52 ± 5,06 µm, $P < 0,001$) qui n'a pas été observée dans le groupe de traitement à l'aide du pachymètre manuel (groupe de traitement : +5,86 ± 4,30 µm, $P = 0,181$). Le cylindre manifeste a augmenté de 1,17 ± 0,49 D ($P = 0,020$) dans le groupe de contrôle à 36 mois. Il y avait 2 yeux avec des complications mineures qui n'ont pas affecté l'acuité visuelle finale.

Conclusions : à 36 mois, il y a eu une amélioration soutenue du Kmax, de l'AVNC et de la MAVC après la CXL, alors que le kératocône a continué à progresser dans les yeux du groupe de contrôle.

Article : Essai clinique multicentrique aux États-Unis de la réticulation du collagène cornéen pour le traitement du kératocône

Objectif : évaluer l'innocuité et l'efficacité de la réticulation du collagène cornéen (CXL) pour le traitement du kératocône progressif³⁰.

Conception : essai clinique prospectif, randomisé, multicentrique et contrôlé.

Participants : patients atteints de kératocône progressif ($n = 205$).

Méthodes : le groupe de traitement a subi une CXL standard et le groupe de contrôle fictif a reçu de la riboflavine seule sans élimination de l'épithélium.

Principaux critères d'évaluation : le critère d'efficacité primaire était le changement sur un an de la valeur kératométrique maximale dérivée de la topographie, en comparant le traitement au groupe témoin. Les résultats secondaires évalués étaient l'acuité visuelle à distance corrigée (AVDC), l'acuité visuelle à distance non corrigée (AVDNC), l'équivalent sphérique de la réfraction manifeste, le nombre de cellules endothéliales et les événements indésirables.

Résultats : dans le groupe de traitement CXL, la valeur kératométrique maximale a diminué de 1,6 dioptrie (D) entre le début de l'étude et un an, alors que le kératocône a continué à progresser dans le groupe de contrôle. Dans le groupe de traitement, la valeur kératométrique maximale a diminué de 2,0 D ou plus dans 28 yeux (31,5 %) et a augmenté de 2,0 D ou plus dans 5 yeux (5,6 %). L'AVDC s'est améliorée en moyenne de 5,7 logarithmes de l'angle minimum de résolution (logMAR). Vingt-trois yeux (27,7 %) ont gagné et cinq yeux ont perdu (6,0 %) 10 logMAR ou plus. L'AVDNC s'est améliorée de 4,4 logMAR. Le voile cornéen a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans le cadre de la CXL. Il n'y a pas eu de changements significatifs dans le nombre de cellules endothéliales un an après le traitement.

Conclusions : le crosslinking du collagène cornéen a permis d'améliorer la valeur kératométrique maximale, l'AVDC et l'AVNC dans des yeux atteints de kératocône progressif un an après le traitement, avec un excellent profil d'innocuité. Le crosslinking du collagène cornéen offre au patient kératoconique une nouvelle option importante pour réduire la progression de ce processus cornéen ectatique.

Définition de la progression (sur 12 mois) : augmentation de l'astigmatisme de la réfraction manifeste de ≥ 1 D; ou augmentation de la valeur kératométrique la plus abrupte (sur Sim K ou Manual) de ≥ 1 D; ou diminution du rayon de la zone optique postérieure de la lentille de contact la mieux adaptée de $> 0,1$ mm.

Méthodes :

- Les yeux admissibles ont été randomisés indépendamment dans le groupe CXL ou dans le groupe de contrôle.
- Critère de jugement principal : valeur kératométrique maximale simulée (Kmax).
- Critères de jugement secondaires : acuité visuelle non corrigée (AVNC), meilleure acuité visuelle corrigée par des lunettes (MAVC), erreur sphérique et cylindrique sur la réfraction manifeste, équivalent sphérique, valeur minimale de la kératométrie simulée (Kmin), épaisseur de la cornée au point le plus fin, densité des cellules endothéliales et pression intraoculaire.
- Les évaluations ont été effectuées à 3, 6, 12, 24 et 36 mois.

Traitement : protocole de Dresde (épi-off) – gouttes de riboflavine 0,1 % appliquées (après élimination de l'épithélium à l'aide d'une lame Beaver 57) toutes les 1 à 3 minutes pendant 15 minutes et poursuivies toutes les 1 à 3 minutes selon les besoins pendant la période d'exposition aux UV de 30 minutes. L'appareil UV-X a délivré des UV-A de 370 nm à 3,0 mW/cm² à travers une ouverture de 9 mm à une distance de 50 mm de l'apex de la cornée.

Les yeux témoins n'ont pas reçu de traitement. Après 6 mois, un traitement compassionnel par CXL a été autorisé dans les yeux témoins, mais les patients ont alors été exclus du reste de l'étude. Par conséquent, les résultats finaux comparent uniquement les yeux traités aux yeux non traités.

Résultats : sur les 49 yeux de contrôle, 12 ont subi une CXL et 5 une greffe de cornée. Cinq yeux traités et 4 yeux témoins ont été retirés pour des raisons personnelles du patient.

Les résultats ne sont pas décrits par une analyse en intention de traiter (ITT), de sorte que les données après l'abandon ou le croisement des patients de l'étude ne sont pas incluses dans les résultats rapportés.

Résultats primaires : différence significative du Kmax à tous les moments.

1. **Traités :** l'aplatissement moyen du Kmax était de -1,03 D. Six yeux (13 %) se sont aplatis de $\geq 2,0$ D; 1 œil s'est incliné de $\geq 2,0$ D. Il y avait une corrélation négative entre le Kmax de base et le changement du Kmax à 36 mois, avec la plus grande amélioration dans les yeux ayant un Kmax de base $\geq 54,0$ D.
2. **Contrôle :** la pente moyenne du Kmax était de +1,75 D. Aucun œil ne s'est aplati de $\geq 2,0$ D; 19 yeux (39 %) ont eu une pente de $\geq 2,0$ D. Il y avait une corrélation négative entre l'âge du patient au moment de l'inscription et le changement du Kmax.

Résultats secondaires :

1. **MAVNC :** amélioration dans le groupe de traitement par rapport à la ligne de base à 12, 24 et 36 mois ($P < 0,001$). Aggravation dans le groupe témoin à 36 mois ($P < 0,001$).
2. **MAVC :** amélioration dans le groupe de traitement par rapport à la ligne de base à 12, 24 et 36 mois ($P < 0,007$). Pas de changement significatif dans le groupe témoin à 36 mois ou entre les yeux traités et les yeux témoins à n'importe quel moment.
3. **Réfraction sphérique manifeste :** aucune différence significative à aucun moment.
4. **Erreur cylindrique manifeste :** pas de changement significatif par rapport à la ligne de base dans le groupe de traitement.
5. **Épaisseur de la cornée au point le plus fin à l'échographie :** pas de changement significatif dans le groupe de traitement, quel que soit le moment. Diminution dans le groupe témoin à 36 mois ($p = 0,029$).
6. **Épaisseur de la cornée au point le plus fin à l'Orbiscan :** le groupe de traitement a montré une diminution significative, plus marquée à 3 mois ($-93,00 \mu\text{m}$, $P < 0,001$). Cette diminution s'est inversée au cours de la période de suivi de 36 mois pour atteindre $-19,52 \mu\text{m}$. Le groupe témoin a montré des diminutions progressives à 12, 24 et 36 mois ($P < 0,001$).
7. **Pression intraoculaire :** aucun changement significatif avec Tonopen dans les deux groupes. En utilisant le tonomètre à aplanation de Goldmann, des diminutions significatives à 36 mois dans les deux groupes, mais pas de différences significatives entre les groupes.

Effets indésirables :

1. **Kératite et œdème cornéen :** 1 cas. Les auteurs ont attribué ce phénomène à la reprise prématurée du port de lentilles rigides perméables au gaz; bien qu'il n'ait pas eu d'effet négatif sur le résultat, il a provoqué une cicatrice.
2. **Kératite et iritis :** 1 cas. Début 2 jours après le traitement et présumé être une kératite microbienne. Résolu sous ofloxacine et acétate de fluorométholone 0,1 %. Culture négative.

3. **Néovascularisation cornéenne périphérique :** 1 cas. Remarquée à 36 mois et attribuée à l'acné rosacée et non à la CXL.

4. **Brume :** Tous les patients présentaient un certain degré de trouble, qui s'est résorbé avec le temps.

Conclusions : Les auteurs ont conclu que « la CXL devrait continuer à être considérée comme une option de traitement pour les patients atteints de kératocône progressif », mais que « malgré le nombre croissant de publications et les efforts continus pour optimiser le protocole de traitement, il y a toujours un manque d'études contrôlées randomisées avec un suivi à plus long terme pour soutenir l'utilisation clinique généralisée de la CXL pour le kératocône ».

Essais cliniques multicentriques aux États-Unis (AVEDRO)

La force unique des études Avedro, NCT00674661 et NCT00647699 était la présence d'un groupe de contrôle fictif. Cependant, l'épithélium cornéen n'a pas été enlevé dans les groupes de contrôle fictif. Les patients des groupes de contrôle fictifs ont été autorisés à passer au traitement CXL après le point d'évaluation de 3 mois, ce qui a laissé très peu de patients dans chaque groupe de contrôle à la fin de l'étude. La définition de la maladie progressive n'était pas aussi rigoureuse que dans l'étude australienne, mais elle était plus clairement définie que dans la plupart des autres essais randomisés contrôlés par concentration. Onze sites américains ont été inclus^{31, 32}.

- Essai clinique multicentrique américain de CXL cornéenne pour le traitement du kératocône : 204 yeux enrôlés.
- Essai clinique multicentrique américain de la CXL cornéenne pour le traitement de l'ectasie cornéenne après chirurgie réfractive : 178 yeux inscrits.
- Les yeux de patients âgés de ≥ 14 ans atteints de kératocône progressif ou d'ectasie cornéenne après une chirurgie réfractive (définie par un ou plusieurs des éléments suivants : augmentation de 1 D de la kératométrie la plus raide; ou augmentation de 1 D ou plus du cylindre manifeste; ou augmentation de 0,5 D ou plus de l'équivalent sphérique dans la réfraction manifeste sur une période de 24 mois) ont été randomisés pour recevoir soit un traitement CXL (protocole de Dresde), soit un traitement fictif (application de riboflavine, mais pas de débridement épithélial ni de traitement par lumière UV).
- Critère de jugement principal : changement de la valeur kératométrique maximale sur une période d'un an.

Résultats :

- Dans les groupes de traitement CXL, le Kmax a diminué de 1,6 D dans le groupe kératocône progressif et de 0,7 D dans le groupe ectasie cornéenne post-chirurgie réfractive entre le début de l'étude et 1 an. Le Kmax a diminué de ≥ 2 D chez ~30 % des patients atteints de kératocône progressif et chez ~20 % des patients atteints d'ectasie cornéenne post-chirurgie réfractive; il a augmenté de ≥ 2 D dans ~5 % des groupes de traitement CXL pour le kératocône progressif et l'ectasie cornéenne post-chirurgie réfractive.

- La maladie a continué à progresser dans les groupes de contrôle des deux études.
- Environ un tiers des yeux traités par CXL dans les deux études ont gagné en acuité visuelle corrigée; environ 5 % des yeux traités par CXL ont perdu en acuité visuelle corrigée.
- L'événement indésirable le plus fréquent dans les deux études était le voile cornéen.
- Aucun changement significatif n'a été noté dans le nombre de cellules endothéliales un an après le traitement dans les deux études.

Conclusions : les auteurs concluent : « Ces essais ont démontré l'efficacité et la sécurité de la CXL pour le traitement du kératocône/de l'ectasie cornéenne. Outre la diminution de la progression de la maladie, la CXL peut également avoir des effets visuels et optiques bénéfiques tels que la diminution de la pente de la cornée et l'amélioration de l'acuité visuelle chez certains patients ».

Complications

- Œdème stromal temporaire (jusqu'à 70 %), voile temporaire (jusqu'à 100 %) et voile permanent (jusqu'à 10 %).
- Cicatrice cornéenne et infiltrats stériles^{33, 34}.
- Kératite infectieuse (bactérienne/protozoaire/herpétique)³⁵⁻³⁷.
- Kératite lamellaire diffuse (DLK) chez un patient post-LASIK³⁸.

Suite dans la prochaine publication

RÉFÉRENCES

1. P T Ashwin, P J McDonnell. Collagen cross-linkage : a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:965e970.
2. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135 (5):620-7.
3. <https://investors.glaukos.com/investors/news/news-details/2019/Glaukos-Completes-Acquisition-of-Avedro-Inc/default.aspx>
4. Glaukos/Avedro. <https://www.glaukos.com/>
5. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11034691/>
6. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013;11:93-108. doi: 10.1016/j.jtos.2013.01.003.
7. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: Structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:644-8.
8. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: New hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:356-60. doi: 10.1097/OI.icu.0000233954.86723.25.
9. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:2360-7. doi: 10.1167/iov.11-9385.
10. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: A systematic review. *Ophthalmologica*. 2014;232:10-27. doi: 10.1159/000357979.
11. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66:97-103. doi: 10.1006/exer.1997.0410.
12. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: When and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:19. doi: 10.1186/s40662-015-0030-6.
13. Akhtar S, Almubrad T, Paladini I, Mencucci R. Keratoconus corneal architecture after riboflavin/ultraviolet A cross-linking : Ultrastructural studies. *Mol Vis*. 2013;19:1526-37.
14. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:1363-84. doi: 10.1007/s00417-018-3966-0.
15. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29:35-40. doi: 10.1080/02713680490513182.
16. Sorkin N, Varssano D. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. *OPH*. 2014;232 (1) :10-27. doi:10.1159/000357979
17. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(6):509-523. doi:10.1016/j.survophthal.2015.04.002
18. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1363-1384. doi:10.1007/s00417-018-3966-0
19. Al Fayed MF, Alfayez S, Alfayez Y. Transepithelial Versus Epithelium-Off Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Cornea*. 2015 Oct;34 Suppl 10:S53-6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000547. PMID: 26266436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26266436/>
20. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf*. 2013;11(2):65-74. doi:10.1016/j.jtos.2013.01.002
21. Hassan Hashemi, Mohammad Mirafteb, Mohammad Amin Seyedian, Farhad Hafezi, Hooman Bahramand, Shahab Heidarian, Kazem Amanzadeh, Hamidreza Nikbin, Akbar Fotouhi, Soheila Asgari. Long-term Results of an Accelerated Corneal Cross-linking Protocol (18 mW/cm2) for the Treatment of Progressive Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 160, Issue 6, 2015, Pages 1164-1170.e1, ISSN 0002-9394, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.08.027>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002939415005334>
22. Salmon B et al. CXL at the Slit Lamp: No Clinically Relevant Changes in Corneal Riboflavin Distribution During Upright UV Irradiation. *J Refract Surg*. 2017;33(4):281.

RÉFÉRENCES

23. Sachdev GS, Sachdev M. Recent advances in corneal collagen cross-linking. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2017;65(9):787.
24. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013;11(2):93-108. doi:10.1016/j.jtos.2013.01.003
25. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008 May;34 (5):796-801.
26. Caporossi A et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr;149(4):585-93. Epub 2010 Feb 6.
27. Wittig-Silva, C et al. A Randomized Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-linking in Progressive Keratoconus: Preliminary Results. *Journal of Refractive Surgery*. 2008 (24): S720 - S725.
28. Wittig-Silva C et al. A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-linking in Progressive Keratoconus: Three-Year Results. *Ophthalmology*. 2014. Volume 121 (4); 812-821.
29. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):812-21. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.028. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24393351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393351/>
30. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124 (9) :1259-1270. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.052. Epub 2017 May 7. Erratum in: *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1878. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.014. PMID: 28495149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495149/>
31. Hersh PS et al; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124 (9) :1259-1270. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.052. Epub 2017 May 7. Erratum in: *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1878. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.014. PMID: 28495149.
32. Hersh PS et al; U.S. Crosslinking Study Group. U.S. Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Treatment of Corneal Ectasia after Refractive Surgery. *Ophthalmology*. 2017 Oct;124 (10) :1475-1484. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.036. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28655538.
33. Mazzotta C et al. Stromal haze after combined riboflavine UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:580e2.
34. Koller T et al. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Aug;35(8):1358-62.
35. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:588e9.
36. Rama P et al. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:788e91.
37. Kymionis GD et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1982e4.
38. Kymionis GD et al. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2135e7.

EXPERT EN SOLUTIONS DE PAIEMENT



PARTENAIRE 

PROMOTION

**OBTENEZ GRATUITEMENT
UNE ANALYSE COMPARATIVE
DE VOS FRAIS ACTUELS**

CSPaiement






**ASSO@CSPAIEMENT.COM
1-888-906-9906 #221**