



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ A +0.0X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°187/21

## ETUDE COMPARATIVE DE DEUX PROTOCOLES DE CROSS-LINKING: CONVENTIONNEL VERSUS ACCÉLÉRÉ MODIFIÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/05/2021

PAR

Mr. GHOMRI HAMZA

Né le 04 Octobre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Kératocône – Crosslinking – Etude comparative – Protocole conventionnel  
Protocole accéléré modifié

JURY

- M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS** ..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR  
Professeur d'Ophtalmologie
- Mme. ABDELLAOUI MERIEM** .....  
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
- Mme. EL RHAZI KARIMA**..... } JUGES  
Professeur de Médecine communautaire
- M. ALAMI BADREDDINE**.....  
Professeur agrégé de Biophysique
- M. BENNIS AHMED**..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur assistant d'Ophtalmologie

# PLAN

---

ABREVIATIONS .....	7
I. INTRODUCTION.....	9
II. MATERIEL ET METHODES.....	11
1. Objectifs .....	11
2. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	12
3. Recueil des données .....	13
4. Technique opératoire .....	13
5. Evaluation des effets du CXL .....	19
III. RESULTATS .....	27
1. Epidémiologiques .....	27
1.1. Nombre de malades .....	27
1.2. Sexe .....	28
1.3. Age .....	29
1.4. Niveau scolaire .....	30
1.5. Facteurs de risque .....	31
2. Etude clinique.....	32
2.1. Signes Fonctionnels .....	32
2.2. Examen ophtalmologique initial .....	32
2.2.1. Acuité visuelle.....	32
2.2.2. Examen biomicroscopique .....	35
2.2.3. L'œil adelphe .....	37
3. Etude paraclinique .....	40
3.1. Examen topographique .....	40
3.2. Examen aberrométrie .....	44

---

3.3. OCT-SA.....	46
4. Stade de kératocône .....	46
4.1. Classification de KRUMEICH .....	46
4.2. Classification topographique .....	50
4.3. Classification ACBD .....	52
4.4. Classification HOA ( Higher Order Aberrations ) .....	53
4.5. Classification KSS (Keratoconus Severity Score) .....	53
5. Indications thérapeutiques.....	54
6. Le traitement physique : le CXL.....	55
6.1. Les protocoles thérapeutiques .....	55
6.2. 6-2-Type d'anesthésie .....	55
6.3. Incidents opératoires .....	56
6.4. Examen postopératoire des patients .....	56
6.4.1. La cicatrisation .....	56
6.4.2. L'acuité visuelle post opératoire .....	57
6.5. Examens paracliniques post opératoires .....	58
6.5.1. Topographie cornéenne .....	58
6.5.2. Aberrométrie par pentacam .....	68
6.5.3. OCT du segment antérieur .....	69
6.6. Comparaison entre les deux groupes.....	72
6.6.1. Comparabilité initiale des groupes .....	72
6.6.2. Comparaison des résultats des deux groupes.....	73
6.7. Complications et échec .....	75
6.7.1. Précoces .....	75

---

6.7.2. Tardives.....	77
6.7.3. Echec du CXL .....	78
6.7.4. Retraitement .....	78
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>79</b>
1. Le crosslinking du collagène cornéen.....	79
1.1. Structure du collagène et historique du crosslinking .....	79
1.2. Les acteurs du crosslinking.....	80
1.2.1. La riboflavine .....	80
1.2.2. Les UVA .....	82
1.3. Les principes de fonctionnement .....	83
1.4. La technique et la procédure du CXL.....	85
1.4.1. Préparation du patient.....	85
1.4.2. Différents protocoles de CXL .....	85
a. CXL conventionnel.....	86
b. CXL accéléré.....	88
c. CXL transépithélial .....	90
d. L'iontophorèse transcornéenne de la riboflavine .....	91
e. Récapitulatif des différents protocoles .....	92
1.5. Indications du CXL.....	92
1.5.1. Dans le kératocône .....	92
a. Le kératocône évolutif .....	93
b. Le kératocône pédiatrique .....	97
c. Le kératocône chez la femme enceinte.....	97
1.5.2. Autres indications .....	98

---

a.	La dégénérescence marginale pellucide .....	98
b.	Ectasie post-lasik.....	98
c.	Kératites infectieuses .....	99
d.	Kératopathie bulleuse.....	99
1.6.	Les Contre-indications du CXL.....	99
1.7.	Complications .....	100
2.	Comparaison de nos résultats avec les principales séries de la littérature ...	103
2.1.	Facteurs épidémiologiques .....	103
2.1.1.	L'âge .....	103
2.1.2.	Sexe ratio .....	104
2.2.	Etude clinique .....	104
2.3.	Etude paraclinique.....	106
2.3.1.	Examen topographique .....	106
a.	Kmax .....	106
b.	Pachymétrie minimale ( $\mu\text{m}$ ).....	107
c.	Astigmatisme cornéen.....	108
d.	K moyen des 3 mm centraux .....	108
e.	Indices topographiques .....	109
f.	ACP.....	111
2.3.2.	Aberrométrie par pentacam.....	112
a.	Rms coma-like.....	112
b.	HORMSE.....	112
2.4.	Efficacité du crosslinking.....	113
2.5.	Les complications et échec .....	114

---

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	116
VI. ANNEXES .....	117
1. Classification de KRUMEICH .....	117
2. Classification topographique .....	118
3. Classification ACBD .....	121
4. Classification HOA ( Higher Order Aberrations ) .....	123
5. Classification KSS ( Keratoconus Severity Score ).....	126
6. Classification OCT .....	130
VII. RESUME .....	134
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	141

## ABREVIATIONS

ACP	: average corneal power
A-CXL	: accelerated crosslinking
ARC	: rayon antérieur de courbure
AV	: acuité visuelle
AVSC	: acuité visuelle sans correction
BAV	: baisse de l'acuité visuelle
CDVA	: Corrected distance visual acuity
CKI	: center keratoconus index
CLEK	: Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus
CXL	: crosslinking de collagène cornéen
C-CXL	: conventional crosslinking
D	: dioptrie
DMP	: dégénérescence marginale pellucide
EDTA	: éthylènediaminetétraacétique
EVA	: échelle visuelle analogique
HOA	: higher order aberrations
HORMSE	: higher order first corneal surface wavefront root mean square error
IHA	: index of height asymmetry
IHD	: index of high decentration
ISV	: index of surface variance
IVA	: index of vertical asymmetry
KI	: keratoconus index
K max	: kératométrie maximale



<b>K moy</b>	: kératométrie moyenne
<b>KSS</b>	: keratoconus severity score
<b>LAF</b>	: lampe à fente
<b>LASIK</b>	: laser-assisted in-situ keratomileusis
<b>Log MAR</b>	: logarithme de l'angle de résolution minimum
<b>LOS</b>	: line of sight (ligne de visée)
<b>LRPO</b>	: lentille rigide perméable aux gaz
<b>MAVC</b>	: meilleure acuité visuelle corrigée
<b>OCT</b>	: tomographie en cohérence optique
<b>OCT-SA</b>	: tomographie en cohérence optique du segment antérieur
<b>OD</b>	: œil droit
<b>OG</b>	: œil gauche
<b>PRC</b>	: rayon postérieur de courbure
<b>Rm</b>	: rayon moyen
<b>Rmin</b>	: minimum sagittal curvature
<b>Rms</b>	: root mean square
<b>R0</b>	: rayon optique
<b>SRAX</b>	: skew radial axis index
<b>TKC</b>	: classification topographique du kératocône
<b>UVA</b>	: ultraviolet A

## I. INTRODUCTION

Le kératocône (du grec « kerato » : corne, cornée et « konos » :cône) est une maladie classiquement non inflammatoire , le plus souvent bilatérale et asymétrique ; caractérisée par un amincissement et une déformation ectasique de la cornée , apparaissant généralement à la puberté et d'évolution lentement progressive. Il entraîne une diminution de l'acuité visuelle du fait des aberrations optiques de haut degré et de la fréquente survenue d'opacités cornéennes (1).

La priorité dans la prise en charge est sans doute de stopper l'évolution de la déformation cornéenne à un stade le plus précoce possible. Le cross-linking du collagène cornéen est la seule option thérapeutique dédiée à cette mission pour l'instant.

La technique de cross-linking (CXL) du collagène cornéen a d'abord été développée à l'Université de Dresden en 1998 (2) et son utilisation pour le traitement du kératocône a été rapportée pour la première fois par l'équipe de Wollensak en 2003 (3) . Le cross-linking permet, en associant imprégnation cornéenne de vitamine B2 et irradiation par ultra-violets A (UV-A), d'augmenter les liaisons entre les fibres de collagène du stroma cornéen, ce qui induit une rigidification de la cornée et permet ainsi une stabilisation de l'ectasie cornéenne. Un des inconvénients de ce traitement est la durée importante de l'intervention. Pour pallier à ce problème, des protocoles accélérés de cross-linking ont émergé. Le principe est d'augmenter l'intensité d'irradiation des UV-A et de raccourcir le temps d'exposition, sans modifier l'énergie totale délivrée.

L'objectif de notre étude (réalisée au service d'ophtalmologie de l'hôpital Omar Drissi - CHU Hassan II de Fès) était de comparer l'efficacité et les effets secondaires des différents protocoles de cross-linking du collagène cornéen utilisés pour le traitement du kératocône évolutif entre septembre 2014 et mars 2020 .

## II. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude comparative, prospective, randomisée dans le temps, de patients ayant eu un kératocône traité par cross-linking dans le Service d'Ophtalmologie de l'hôpital Omar Drissi – CHU HASSAN II de Fès entre Septembre 2014 et mars 2020.

Deux différents protocoles de CXL étaient utilisés dans notre service :

Le protocole accéléré modifié « Groupe A » (9 mW/cm<sup>2</sup>, 14 min) et le protocole conventionnel « Groupe B » (3 mW/cm<sup>2</sup>, 30 min). La période suivie de nos patients était d'un an minimum.

Les patients traités entre octobre 2016 et mars 2019 n'ont pas été inclus dans l'étude vu le manque de données pendant cette période.

### 1. Objectifs :

L'objectif de l'étude était de confirmer l'efficacité du CXL quel que soit le protocole utilisé et de voir si le protocole accéléré modifié était aussi efficace et sûr que le protocole conventionnel classique.

L'objectif principal était de comparer l'efficacité sur la variation du Kmax à 1 an, du cross-linking accéléré modifié par rapport au cross-linking conventionnel classique (gold standard du traitement du kératocône évolutif).

Les objectifs secondaires étaient de :

- ✓ Suivre la variation des paramètres des différentes classifications du kératocône (Krumeich, ABCD, KSS et HOA) à 3 mois, 6 mois et à un an pour les deux protocoles.
- ✓ Évaluer l'impact fonctionnel et l'évolution des cornées après ces différents protocoles (évolution de l'AV et de la pachymétrie)

- ✓ Évaluer la tolérance (douleur) et les effets secondaires.
- ✓ Évaluer la ligne de démarcation à l'oct, témoin indirect de l'efficacité du traitement.

## **2. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### Les critères d'inclusion :

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

### Les critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude les patients ayant :

- Un antécédent de kératite herpétique
- Opacité cornéenne
- Les patients perdus de vue

### **3. Recueil des données :**

Un interrogatoire des patients ou des parents des enfants, un examen ophtalmologique complet incluant l'évaluation de la MAVC après adaptation par lentilles rigides et une topographie cornéenne (Pentacam, Oculus, Inc.) ont été réalisés chez tous les patients dont les résultats sont collectés sur une fiche d'exploitation commune.

Les patients ont été stadifiés selon la classification de Krumeich, ABCD, KSS et HOA.

### **4. Technique opératoire :**

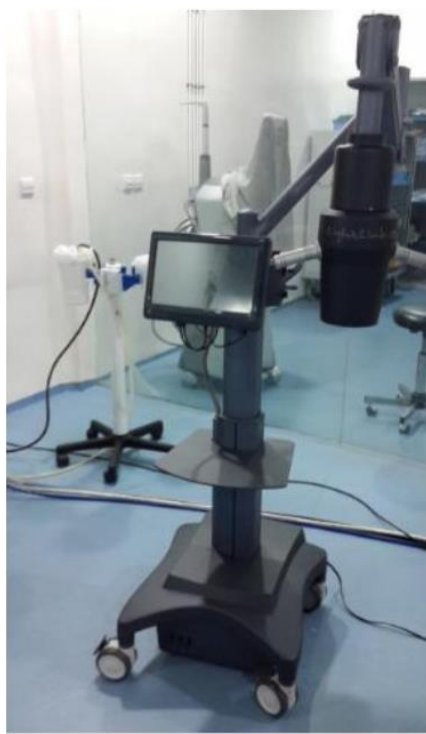
Quel que soit le protocole utilisé, le traitement était réalisé au bloc opératoire, en conditions d'asepsie maximale.

#### **4.1. Type d'anesthésie :**

Une goutte d'oxybuprocaine était instillée dans l'œil à traiter. Un blépharostat était ensuite installé.

#### 4.2. Appareil utilisé :

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



a : Appareil de crosslinking utilisé dans  
notre service.

(Lightmed lightlink-CXL)



b : la Riboflavine (vibex rapid)



c: la table operatoire

**Figure 1 : le matériel nécessaire pour la procédure de crosslinking**

#### **4.3. Protocoles thérapeutiques :**

Les patients du « groupe A » ont reçu un **protocole accéléré modifié epi off**.

Les patients du « groupe B » ont reçu un **protocole conventionnel classique epi off**.

1 ère étape commune entre les deux protocoles : débridement épithélial à l'aide d'un scarificateur ou d'une brosse électrique sur un diamètre de 8 mm.

2 ème étape : « soaking » instillation de riboflavine 0,1% isotonique (**vibex rapid®**) pour le groupe A et (**Ricolin®**) pour le groupe B : **1 goutte/ 3min pendant 30 minutes**.

3 ème étape : irradiation par **UVA (9 mw/cm<sup>2</sup> pendant 14 min** pour le groupe A et **3 mw /cm<sup>2</sup> pendant 30 min** pour le groupe B) en maintenant l'instillation de riboflavine **chaque 3 min**.

4 ème étape commune aux deux groupes : mise en place d'une lentille souple thérapeutique.

La durée totale de l'intervention était donc de **44 minutes** pour le groupe A et d'**une heure** pour le groupe B.

En fin de procédure, quel que soit le protocole utilisé, la surface oculaire est nettoyée à l'aide de sérum physiologique, une goutte d'antibiotique (Tobramycine) est instillée et une lentille pansement est mise en place jusqu'à ré-épithélialisation.

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

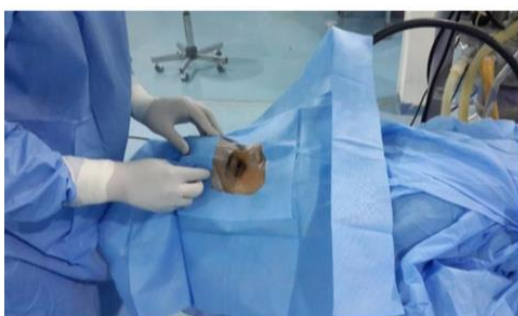




1. Installation du patient et instillation  
d'un anesthésique topique



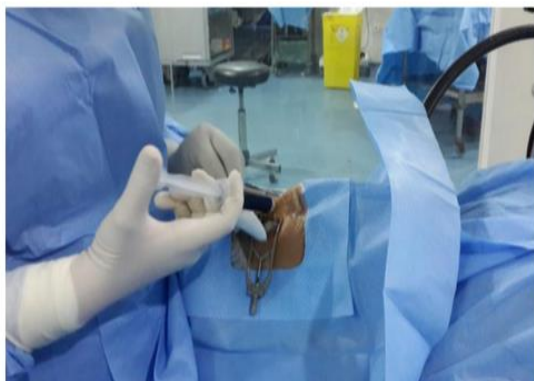
2. Badigeonnage soigneux de la face



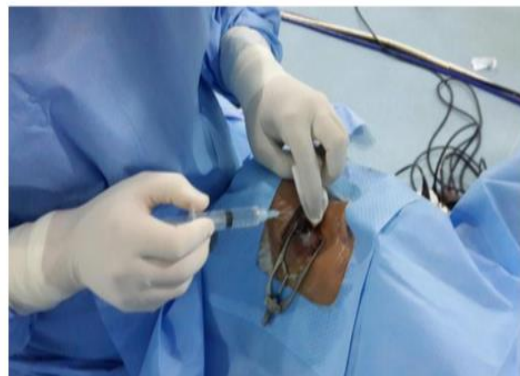
3. Mise en place d'un champ stérile



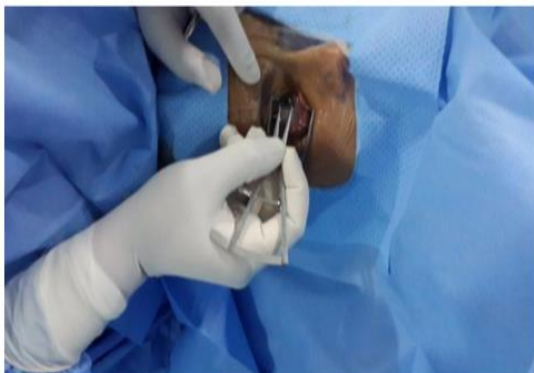
4. mise en place d'un blépharostat



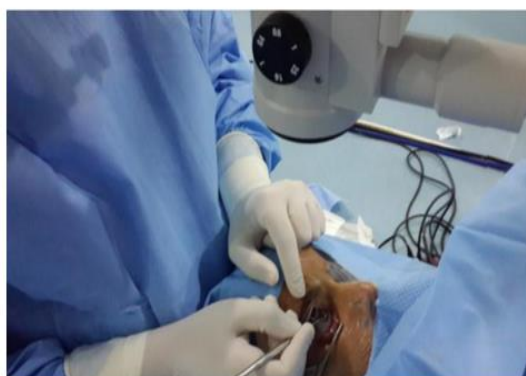
5. Instillation de Bétadine diluée à 5%



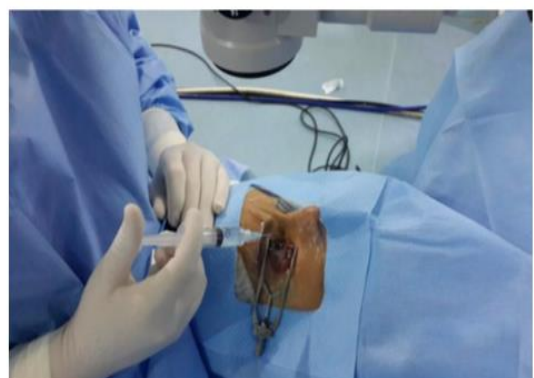
6. Rinçage abondant de la Bétadine



7. Marquage d'une zone de 8 mm



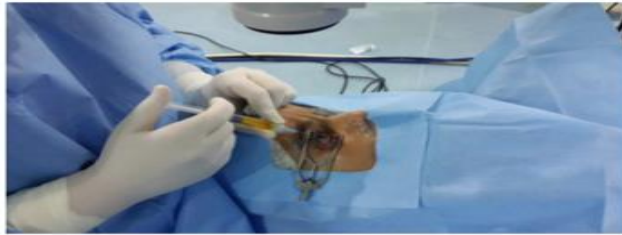
8. Désépithélialisation soigneuse par  
scarificateur



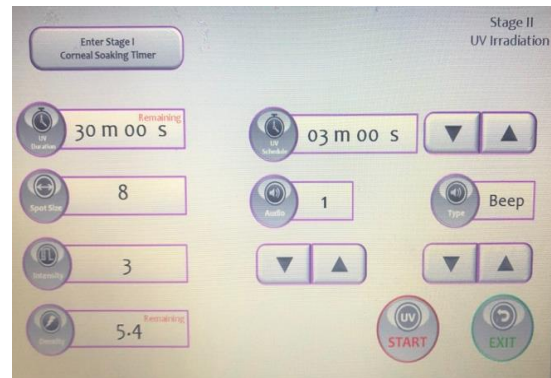
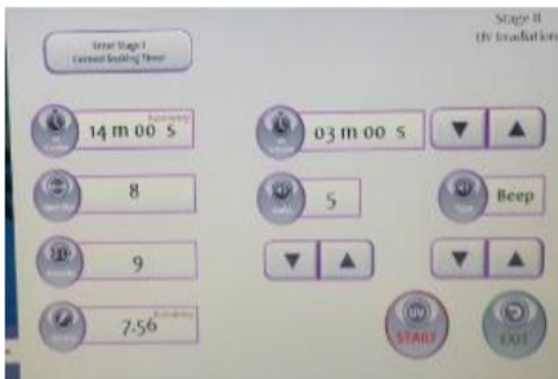
9. Rinçage de la cornée



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



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



### 12. Réglage de la deuxième étape :

Pour le protocole accéléré modifié :

UVA pendant 14 min  $9\text{mW}/\text{cm}^2$

L'énergie totale est de  $7,56\text{ J}/\text{cm}^2$

Pour le protocole conventionnel :

UVA pendant 30 min  $3\text{mW}/\text{cm}^2$

L'énergie totale est de  $5,4\text{ J}/\text{cm}^2$



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



14. Rincage abondant à la fin de la procedure.

Instillation d'un collyre antibiotique et mise en place d'une lentille pansement

Figure 2 : les étapes de crosslinking

## 5. Evaluation des effets du CXL :

L'évaluation des effets du CXL après un an définit trois situations :

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

## FICHE D'EXPLOITATION

Date :

Nom :

N° Tel :

Sexe :

Niveau scolaire :

Antécédents :

x Personnels :

Traitement par CXL

Frottement oculaire chronique

Sécheresse oculaire

Conjonctivite

Terrain atopique (asthme , eczéma)

Intolérance à l'adaptation en lentilles

Trisomie 21

Chirurgie réfractive

Autres

x Familiaux ( cas similaires dans la famille ) :

Circonstances de découverte :

x Baisse de l'acuité visuelle

x Photophobie

x Découverte fortuite

x Autres :

Examen clinique :

- x AVSC:                    OD    OG
- x MAVC                    OD    OG    ( verres / LRPG )
- x Réfraction :        OD    OG
- x LAF :
  - o signe de conjonctivite allergique :    sévérité :
  - o cornée :
  - o signe de munson
  - o Signe de rizzuti
  - o Anneau de fleisher
  - o Stries de vogt
  - o Autres :
  - o Reste de l'examen ophtalmologique :
  - o Examen de l'œil adelphe :

TOPOGRAPHIE CORNENNE :

	ŒIL DROIT	ŒIL GAUCHE
K max		
K moy		
R0 ( $R0 = Rm \times 0,74 + 2$ )		
<b>Critère d'évolutivité</b>		
<b>Stade KRUMEICH</b>		
ARC ( 3 mm centraux )		
PRC ( 3 mm centraux )		

Pachymétrie minimale ( $\mu\text{m}$ )		
MAVC		
<b>Conclusion : Stade ABCD</b>		
KI		
ISV		
IVA		
<b>Conclusion : classification topographique</b>		
RMS coma-like		
<b>Conclusion : classification HOA</b>		
ACP		
HORMSE		
<b>Conclusion : classification KSS</b>		
CKI		
R min		
IHA		
IHD		

OCT préop :    Date

	ŒIL DROIT	ŒIL GAUCHE
STADE		

**Procédure de CXL :**

x Date de CXL :

x Oeil traité :

x Protocole:

- Accéléré modifié

riboflavine 0,1 % Dextran 20% Vibex\* pdt 30 min

UVA : 14 min , 9 mW/cm<sup>2</sup>

- conventionnel

riboflavine 0,1 % Dextran 20% Ricrolin\* pdt 30 min

UVA : 30min , 3 mW/cm<sup>2</sup>

x Anesthésie :    topique                            générale

x Incidents :

x Complications post opératoires immédiates :

x Tolérance du patient (EVA douleur ...) :

**Contrôle :**

x Délai de cicatrisation :

x Acuité visuelle :

	1 mois	3 mois	6 mois	1 an
AVSC				
MAVC				



x **Complications post opératoires tardives :**

- Infection cornéenne :
- Haze :
- Cicatrices stromales :
- Atteinte endothéliale :
- Nécrose stromale :
- Autres

x **Topographique :**

	1 mois	3 mois	6 mois	1 an
K max				
K moy				
R0 (R0 = Rm×0,74 +2)				
<b>Critère d'évolutivité</b>				
<b>Stade KRUMEICH</b>				
ARC ( 3 mm centraux )				
PRC ( 3 mm centraux )				
Pachymétrie minimale (µm)				
MAVC				

<b>Conclusion :</b> <b>Stade ABCD</b>				
KI				
ISV				
IVA				
<b>Conclusion :</b> <b>classification</b> <b>topographique</b>				
RMS coma-like				
<b>Conclusion :</b> <b>classification</b> <b>HOA</b>				
ACP				
HORMSE				
<b>Conclusion :</b> <b>classification</b> <b>KSS</b>				
CKI				
R min				
IHA				
IHD				

x OCT :

	1 mois	3 mois
Stade		
Ligne de démarcation (aspect/profondeur)		

**L'analyse statistique :**

L'analyse statistique des différents paramètres étudiés a été effectuée au service d'épidémiologie du CHU Hassan II de Fès en s'aidant du logiciel IBM SPSS statistics version V20.

Une valeur de  $p \leq 0,05$  a été statistiquement significative.

### III. RESULTATS

#### 1. Epidémiologiques

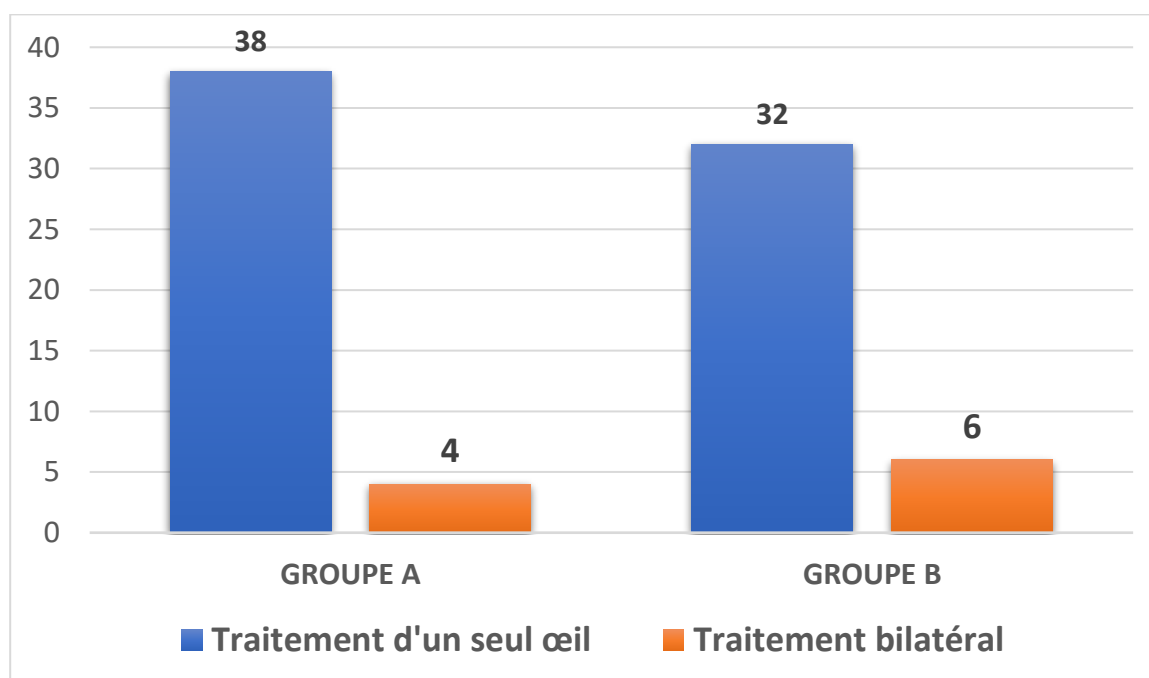
##### 1.1. Nombre de malades :

Notre étude inclue 90 yeux de 82 patients, répartis comme suit :

Groupe A : 46 yeux de 42 patients dont 4 ont bénéficié d'un traitement en bilatéral

Groupe B : 44 yeux de 38 patients dont 6 ont bénéficié d'un traitement en bilatéral

Aucun patient n'a été retraité durant notre période d'étude .

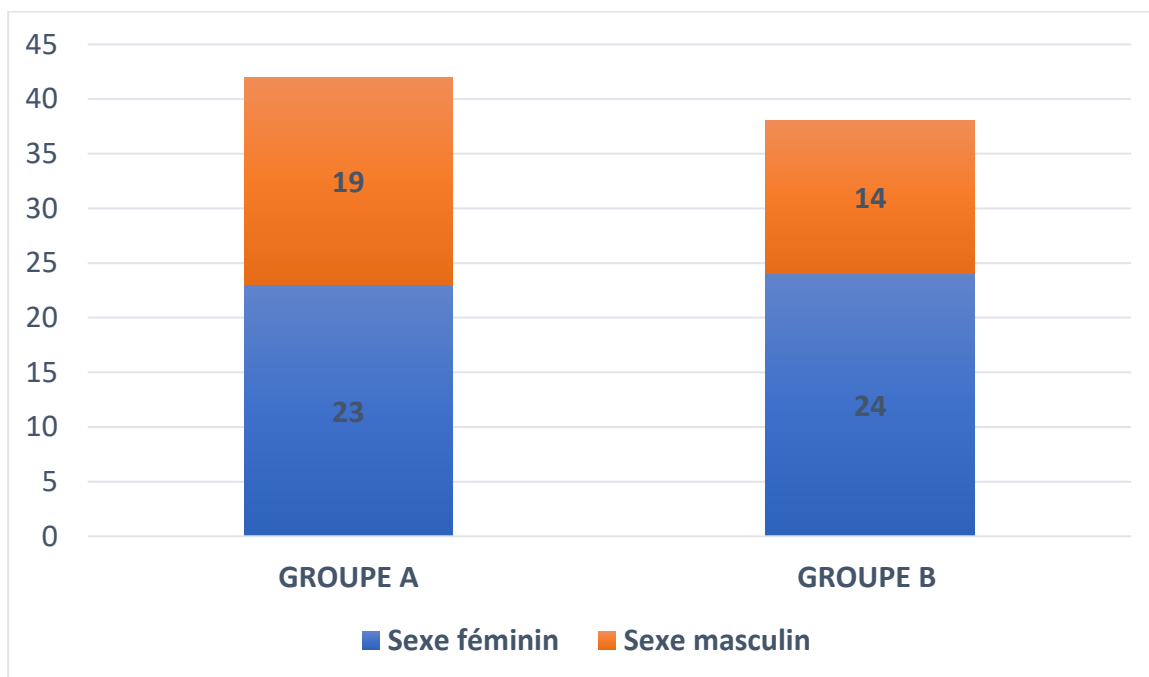


Graphique 1 : répartition des patients en fonction du nombre d'yeux traités

1.2. Sexe :

L'étude du sexe des patients de notre série retrouve une prédominance féminine dans les 2 groupes ;

Le sex-ratio est de 0,82 pour le groupe A et 0,58 pour le groupe B



Graphique 2 : répartition des patients selon le sexe

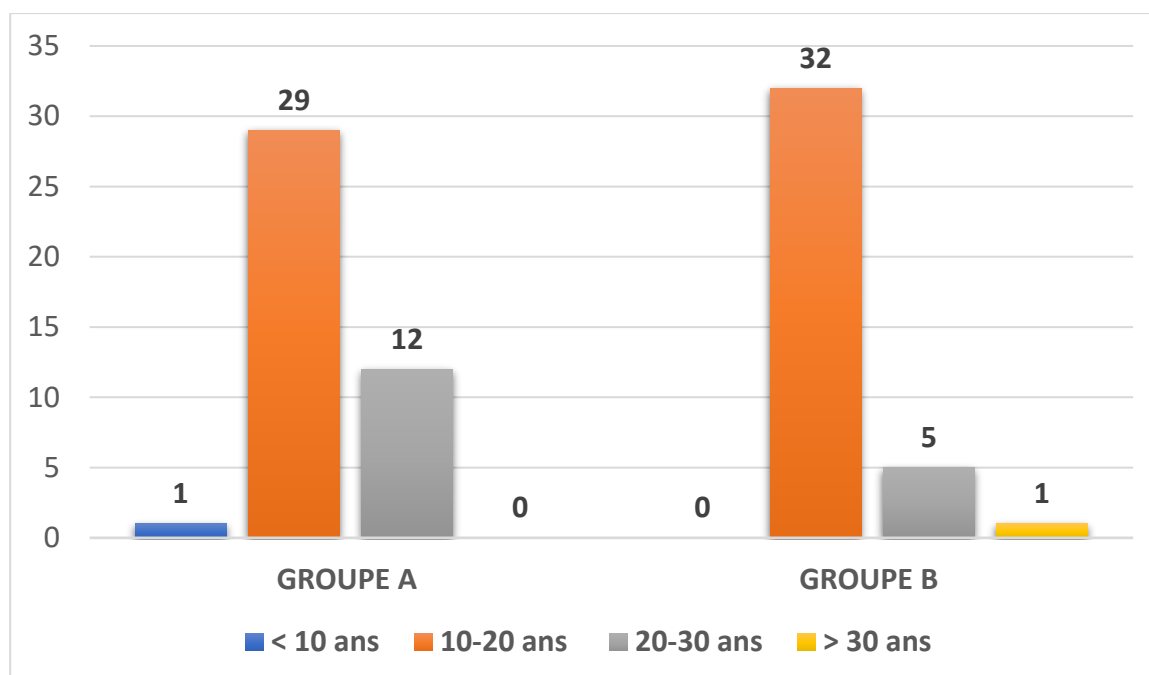
### 1.3. Age :

L'âge moyen chez nos patients est :

Pour le groupe A : 18,8 +/- 5,43 ans (8 - 30 ans)

Pour le groupe B : 17,36 +/- 4,62 ans (10 - 35 ans)

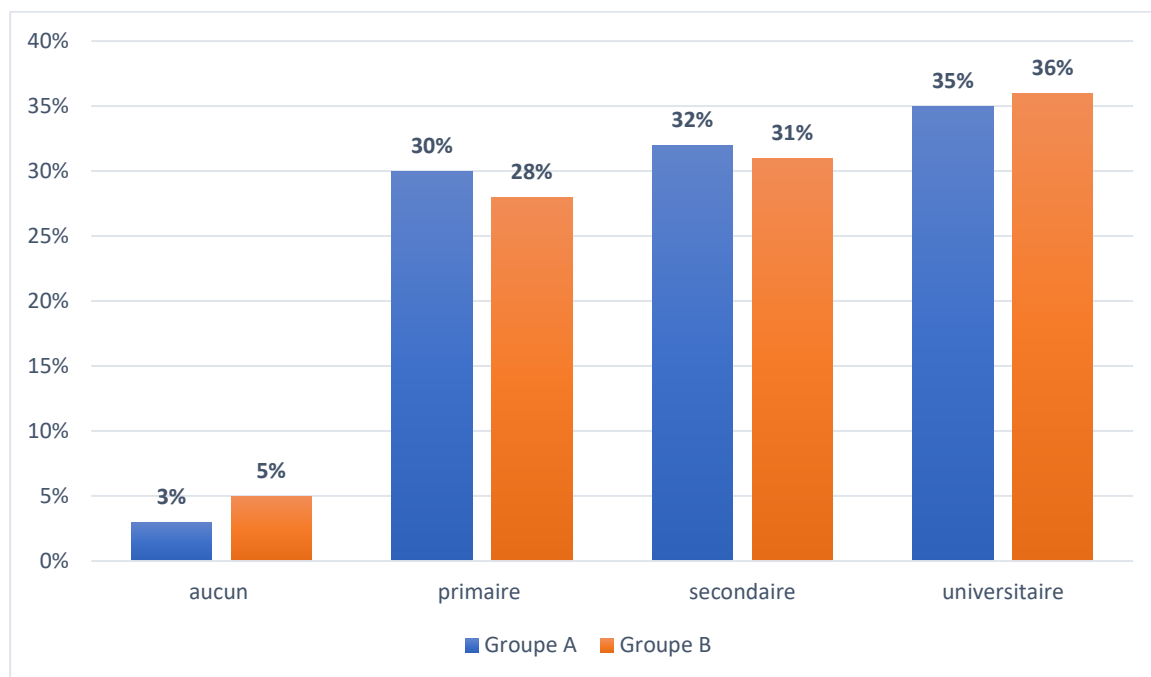
Le pourcentage des patients ayant moins de 20 ans est de 72 % pour le groupe A et 84 % pour le groupe B



Graphique 3 : répartition des patients selon l'âge

#### 1.4. Niveau scolaire :

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

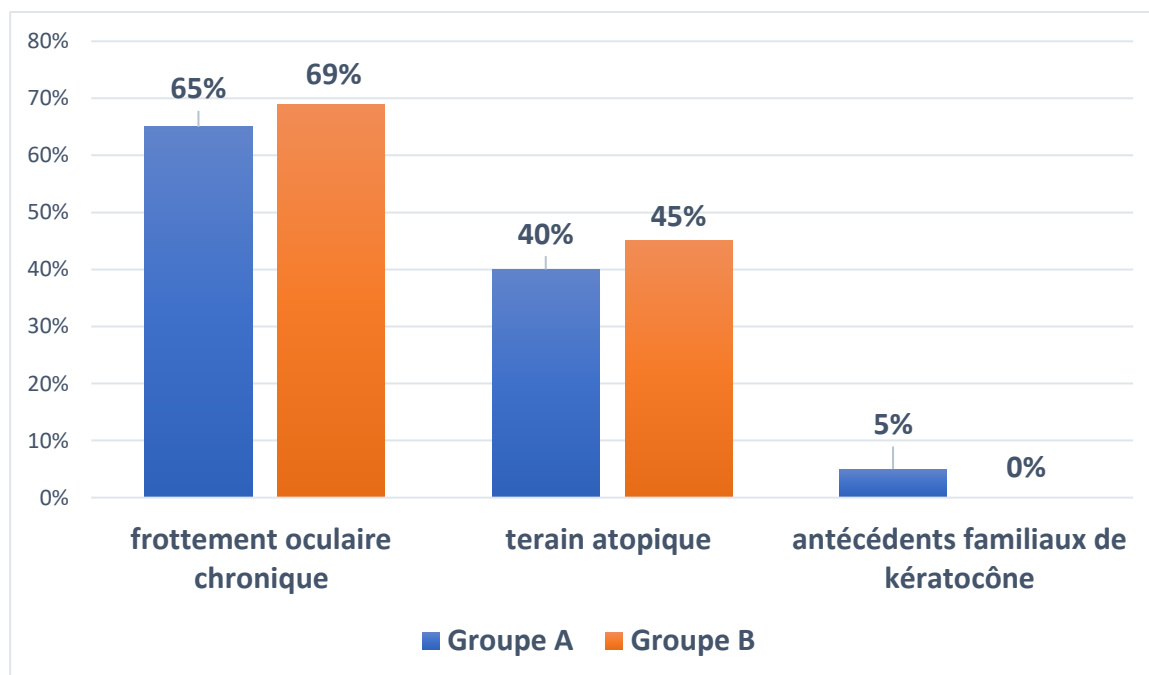


Graphique 4 : La répartition du niveau scolaire chez les patients de notre série

### 1.5. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque sont représentés par la présence de :

- ✓ Frottement oculaire chronique chez 27 patients (65 %) pour le groupe A et 26 patients (69 %) pour le groupe B, occasionnel chez 15 % pour le groupe A et 12 % pour le groupe B.
- ✓ Terrain atopique (antécédents de dermatite atopique lors du jeune âge, asthme et rhinite allergique) qui a été retrouvé chez 17 patients (40 %) pour le groupe A et 17 patients pour le groupe B (45 %).
- ✓ Cas similaire dans la famille : 2 cas de kératocône retrouvés chez la fratrie pour le groupe A et aucun pour le groupe B. (graphique 5)



Graphique 5: les principaux facteurs de risque chez nos patients



## 2. Etude clinique

### 2.1. Signes Fonctionnels :

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

Ces signes fonctionnels peuvent être isolés ou associés.

### 2.2. Examen ophtalmologique initial :

#### 2.2.1. Acuité visuelle

L'acuité visuelle est jugée par l'échelle de Snellen utilisée dans notre service, puis convertie en logMAR pour l'analyse statistique.

L'acuité visuelle sans correction est :

- ✓ Supérieure ou égale à 1 logMAR chez 17 yeux pour le groupe A et 19 yeux pour le groupe B
- ✓ Entre 1 et 0,4 logMAR chez 17 yeux pour le groupe A et 16 yeux pour le groupe B.

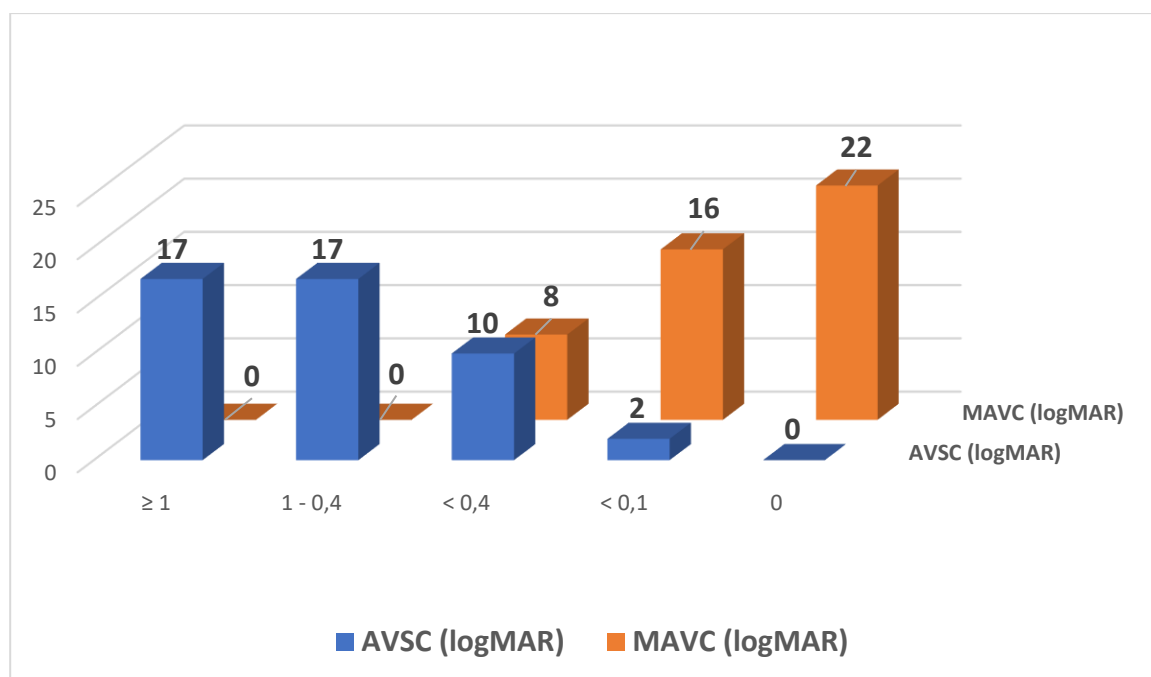
La majorité des patients a été équipée par lentilles rigides perméables au gaz (rose K2 pour kératocône) : 33 yeux (72 %) pour le groupe A et 30 yeux (68 %) pour le groupe B ;

Un œil par lentille sclérale par intolérance aux lentilles rigides dans chacun des groupes ;

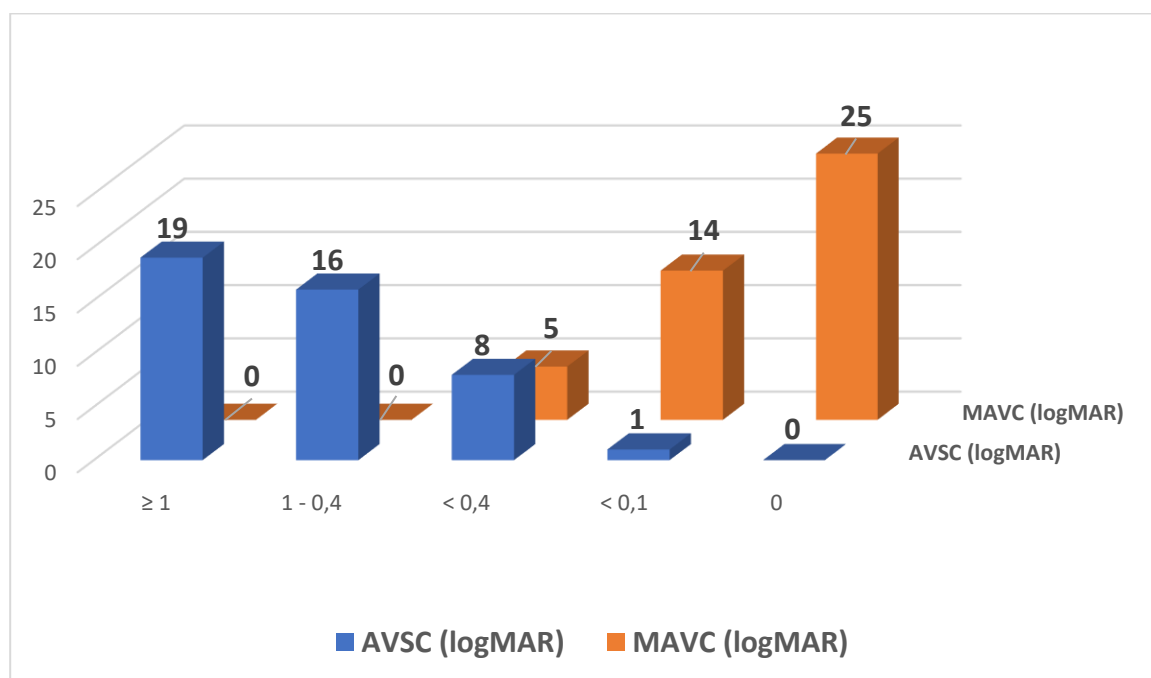
12 yeux (26%) par des verres de correction optique pour le groupe A et 13 yeux (30 %) pour le groupe B (cas de kératocône débutant, chez certains enfants par réticence des parents, ou refus de port de lentille par le patient).

Après correction optique, 22 patients ont vu leur acuité visuelle augmentée à 0 logMAR pour le groupe A et 25 pour le groupe B ; et une acuité visuelle inférieure à 0,1 logMAR pour 16 yeux dans le groupe A et 14 yeux dans le groupe B.

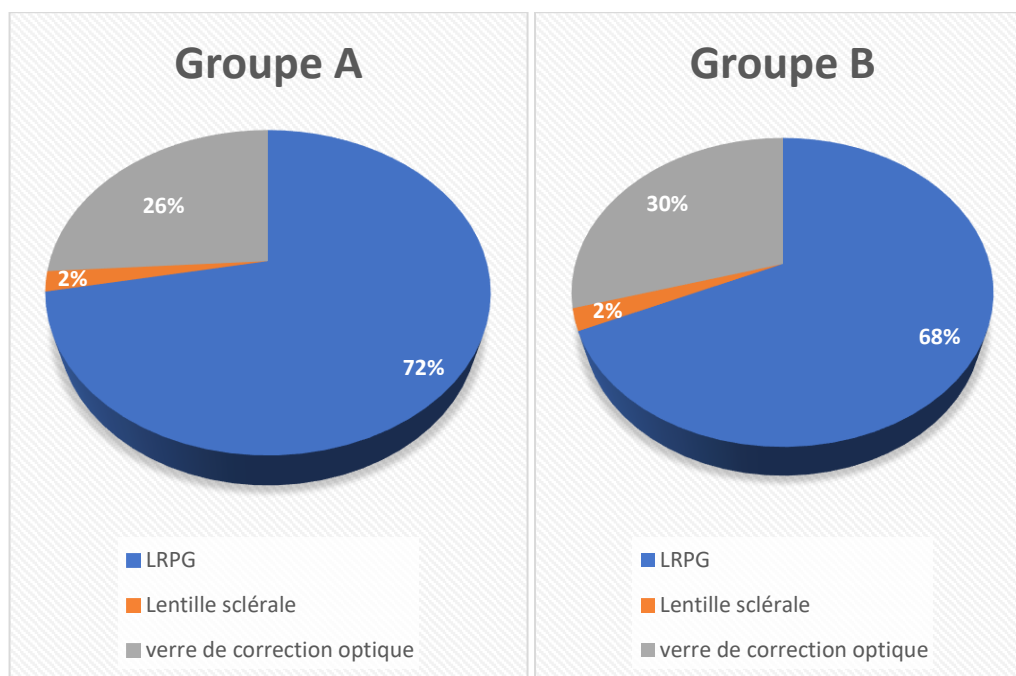
L'AVSC moyenne est de 0,667 +/- 0,387 logMAR dans le groupe A , 0,663 +/- 0,381 logMAR dans le groupe B ; la MAVC 0,082 +/- 0,127 logMAR dans le groupe A et 0,080 +/- 0,150 logMAR dans le groupe B.



Graphique 6 : Acuité visuelle préopératoire (logMAR) mesurées chez les patients avant et après correction optique (Groupe A)



Graphique 7 : Acuité visuelle préopératoire (logMAR) mesurées chez les patients avant et après correction optique (Groupe B)

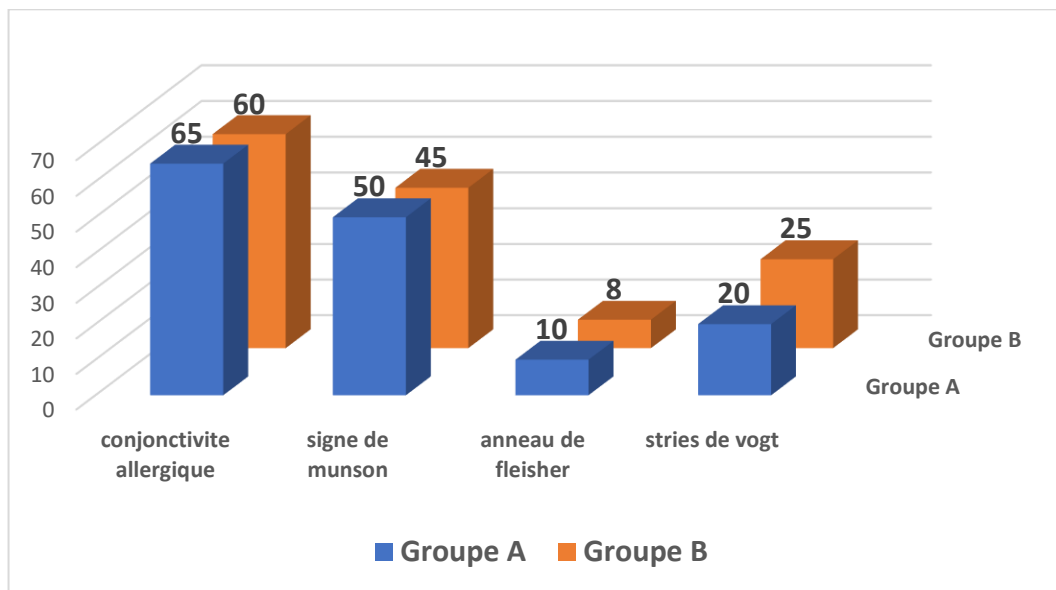


Graphique 8 : type de correction optique prescrite chez nos patients.

### 2.2.2. Examen biomicroscopique :

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

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



Graphique 9 : répartition des signes cliniques retrouvés chez nos patients

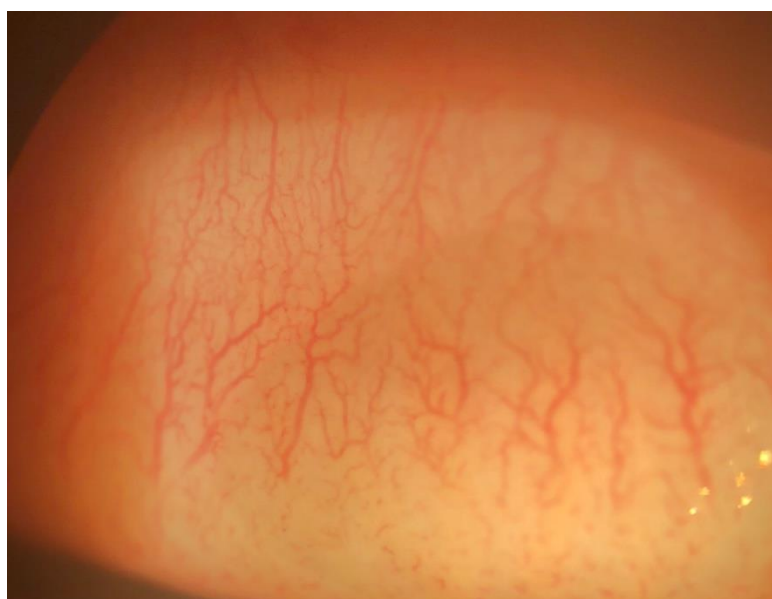


Figure 3 : conjunctivite allergique



Figure 4 : Signe de Munson

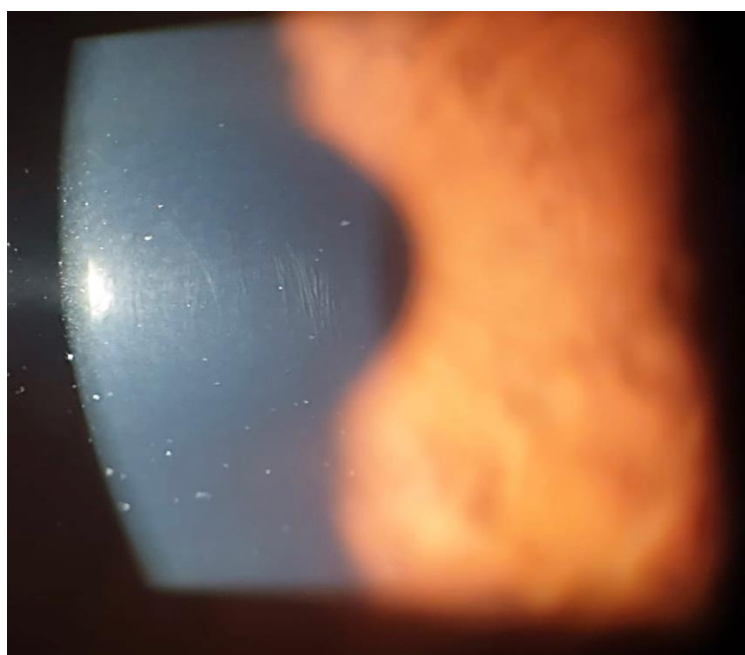


Figure 5 : stries de Vogt

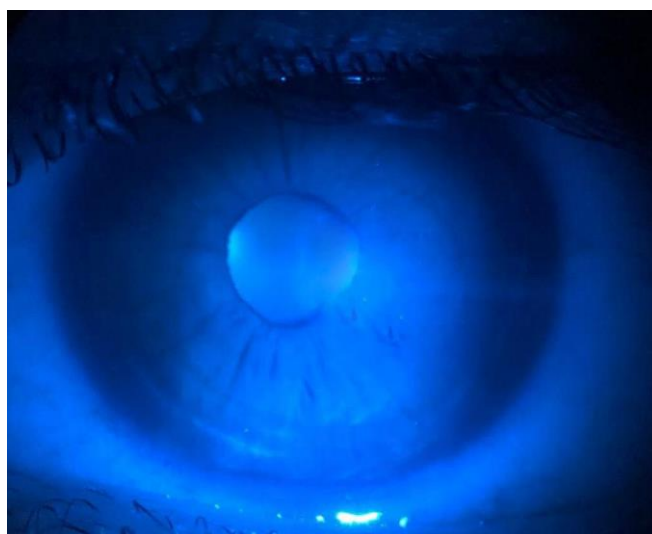
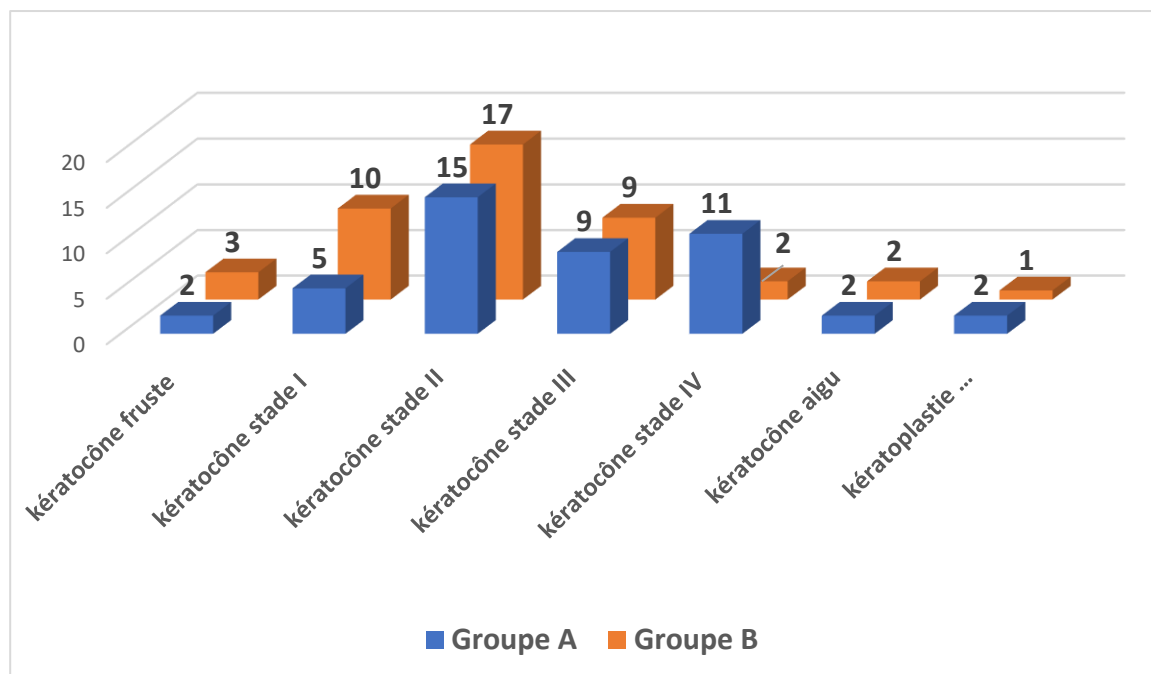


Figure 6 : Anneau de fleischer

### 2.2.3. L'œil adelphe :

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



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

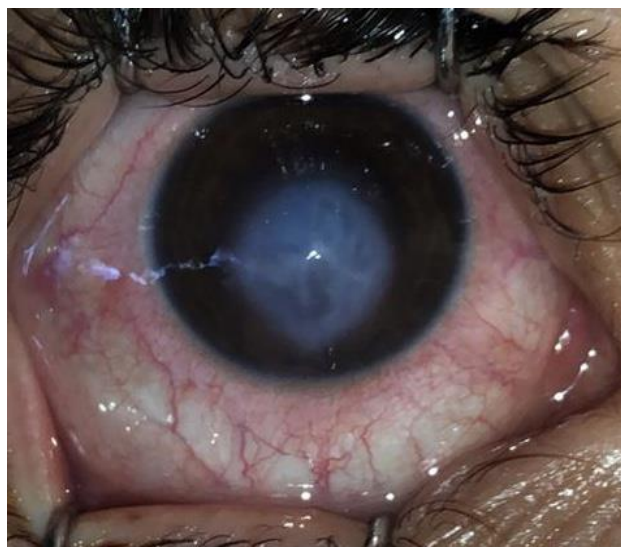


Figure 7 : Aspect clinique d'un hydrops de l'œil adelphe chez l'un de nos patients



Figure 8 : Aspect à l'OCT-SA d'un hydrops de l'œil adelphe chez l'un de nos patients

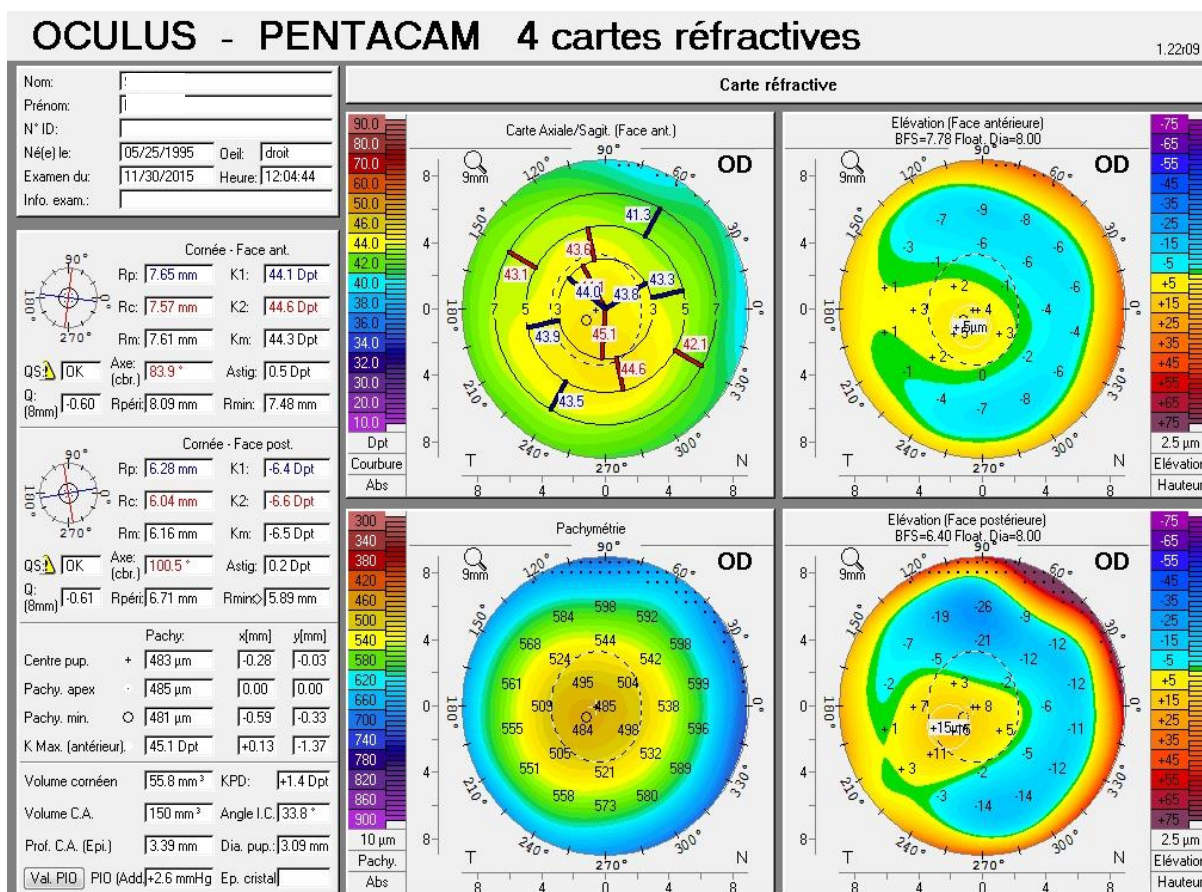


Figure 9 : kératocône fruste ( l'œil adelphe d'un patient kératocônique est considéré comme kératocône fruste même avec une topographie cornéenne normale )



### 3. Etude paraclinique

#### 3.1. Examen topographique

Tous les patients ont bénéficié d'une topographie cornéenne préopératoire (Pentacam). (Figure 10)



Figure 10 : Appareil de topographie cornéenne Pentacam de notre service

Les différents paramètres topographiques étudiés sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 1 : les différents paramètres topographiques étudiés chez les patients du  
Groupe A**

Paramètre topographique	Moyenne	Ecart type	(min -max)
Astigmatisme antérieur	4,21	2,78	( 0,2 - 12,9 )
K max (D)	58,14	6,57	( 47,8 - 71,4 )
K moy 3 mm centraux (D)	48,76	3,49	( 43,2 - 57,2 )
Ro	7,08	0,37	( 6 - 7,82 )
ARC	6,42	0,59	(5,23 - 7,47)
PRC	4,84	0,65	(2,73 - 6,15)
Pachymétrie minimale (µm)	448,74	37,43	(370 - 545)
KI	1,26	0,14	(1,01 - 1,68)
ISV	99,39	39,78	(38 - 215)
IVA	1,02	0,54	(0,15 - 2,65)
CKI	1,07	0,052	(1 - 1,21)
R min	5,87	0,65	(4,73 - 7,05)
IHA	26,42	21,96	(1,1 - 103,2)
IHD	0,095	0,055	(0,007 - 0,215 )
ACP	46,64	2,15	(41,64 - 50,91)

**Tableau 2 : les différents paramètres topographiques étudiés chez les patients du groupe B**

Paramètre topographique	Moyenne	Ecart type	(min -max)
Astigmatisme antérieur	4,81	2,25	(1,20 – 10,70)
K max (D)	56,07	6,10	(47,00 – 69,40)
K moy 3 mm centraux (D)	48,23	3,83	(41,90 – 60,36)
Ro	7,19	0,39	(6,22 – 7,95)
ARC	6,72	0,67	(5,50 – 8,99)
PRC	5,12	0,54	(4,02 – 6,46)
Pachymétrie minimale ( $\mu$ m)	454,77	30,49	(392 – 538)
KI	1,19	0,098	(1 – 1,42)
ISV	80,28	29,65	(29 – 149)
IVA	0,75	0,34	(0,24 – 1,74)
CKI	1,07	0,052	(0,99 – 1,21)
Rmin	6,06	0,62	(4,86 – 7,08)
IHA	34,78	23,76	(1,30 – 98,6)
IHD	0,12	0,16	(0,013 – 1,14)
ACP	46,34	3,14	(41,89 – 59,81)

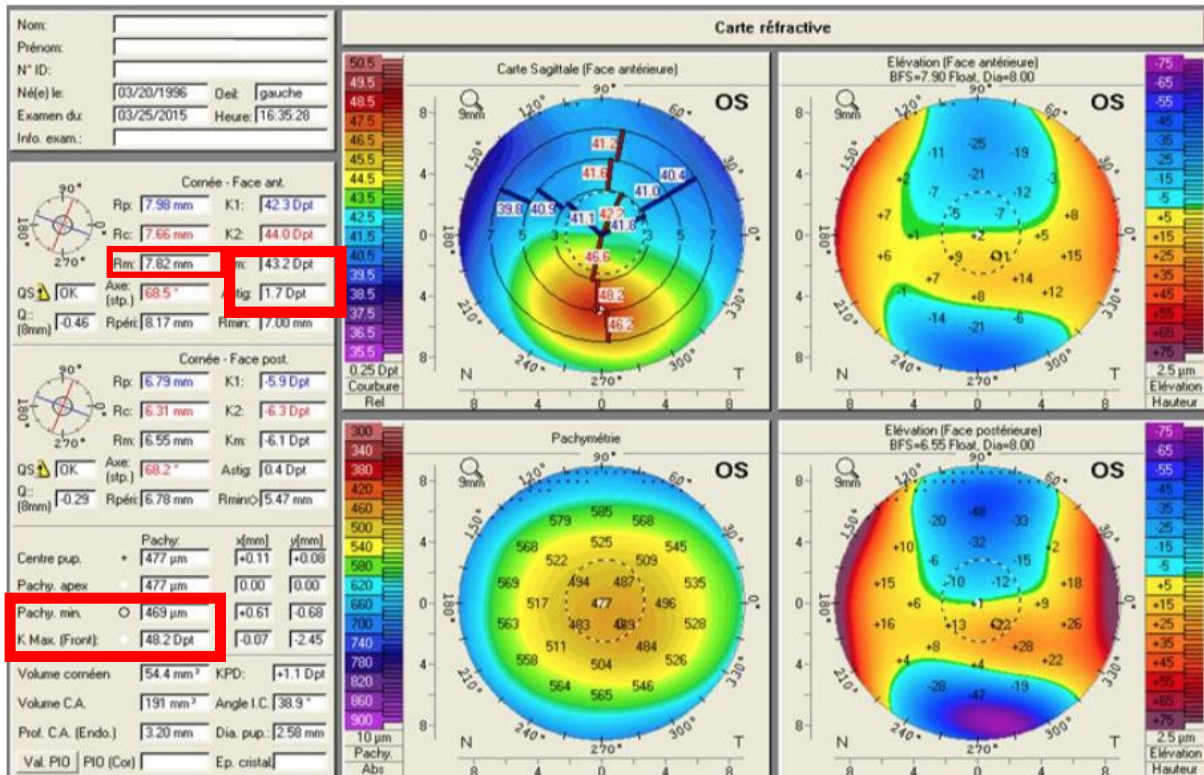


Figure 11 : Principaux paramètres relevés de la topographie cornéenne (Kmax , Kmoy , Astigmatisme antérieur , Rm, pachymétrie minimale)  
OCULUS - PENTACAM Stadification topométrique / KC

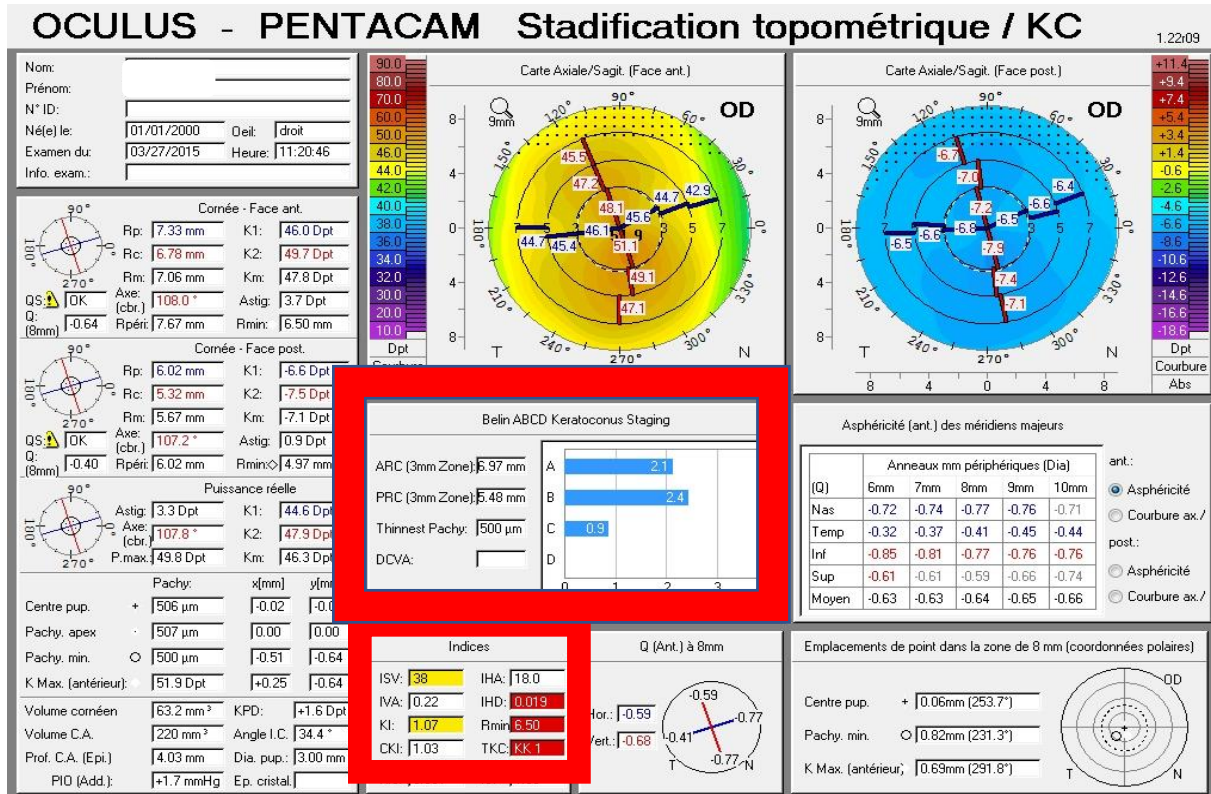


Figure 12 : Paramètres des classifications : ABCD et topographique du kératocône

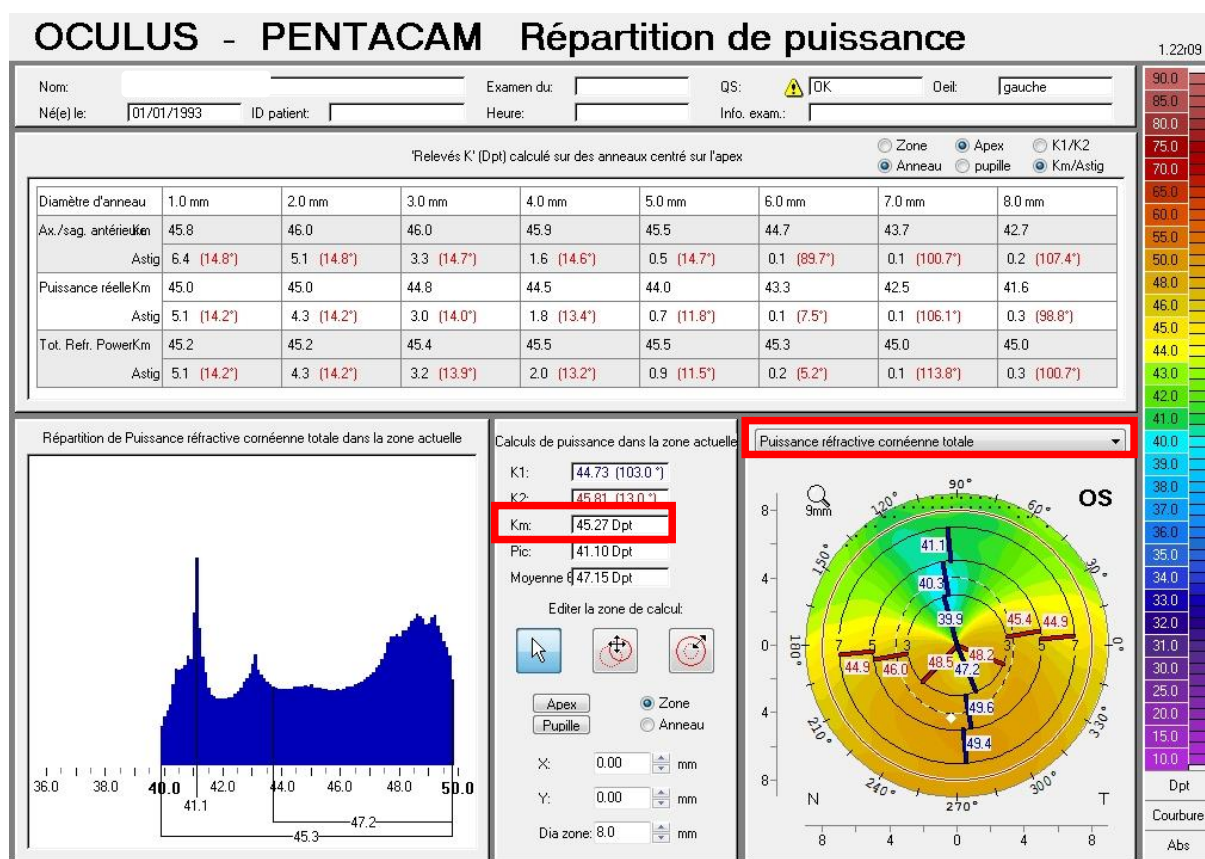


Figure 13 : ACP mesurée par topographie cornéenne

### 3.2. Examen aberrométrique

Les différents paramètres aberrométriques étudiés sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 3 : les différents paramètres aberrométriques étudiés chez les patients du groupe A (par pentacam)**

Paramètre aberrométrique	Moyenne	Ecart type	(min-max)
Rms coma-like	2,86	1,66	(0,17- 7,61)
HORMSE	2,95	1,57	(0,402 - 7,3)

**Tableau 4 : les différents paramètres aberrométriques étudiés chez les patients du groupe B (par pentacam)**

Paramètre topographique	Moyenne	Ecart type	(min-max)
Rms coma-like	2,09	1,05	(0,369 – 4,82)
HORMSE	2,37	1,02	(0,63 – 4,62)

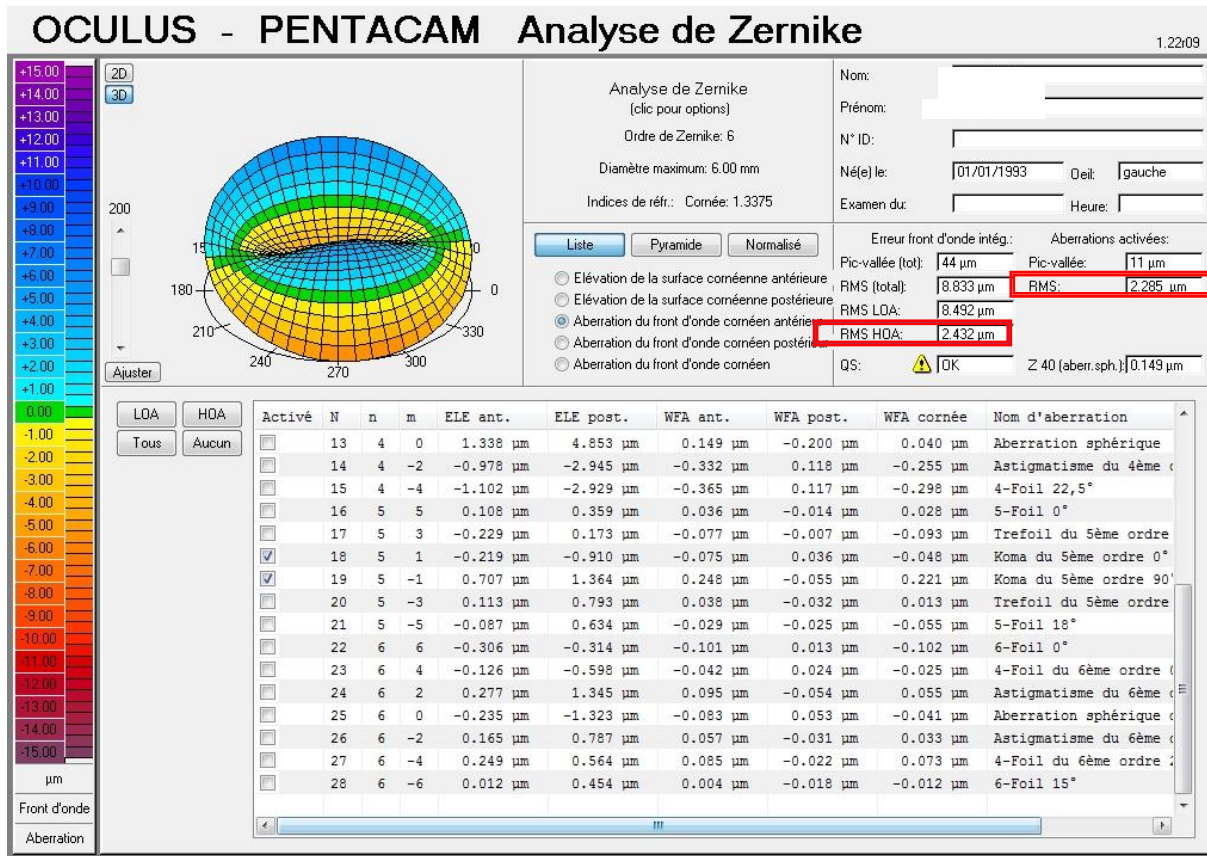


Figure 14 : rms coma-like et HORMSE calculés par topographie cornéenne

### 3.3. OCT-SA

Une OCT du segment antérieur avant CXL a été réalisée chez les patients du groupe B . Tous les patients ayant bénéficié de cet examen avaient un kératocône stade I .

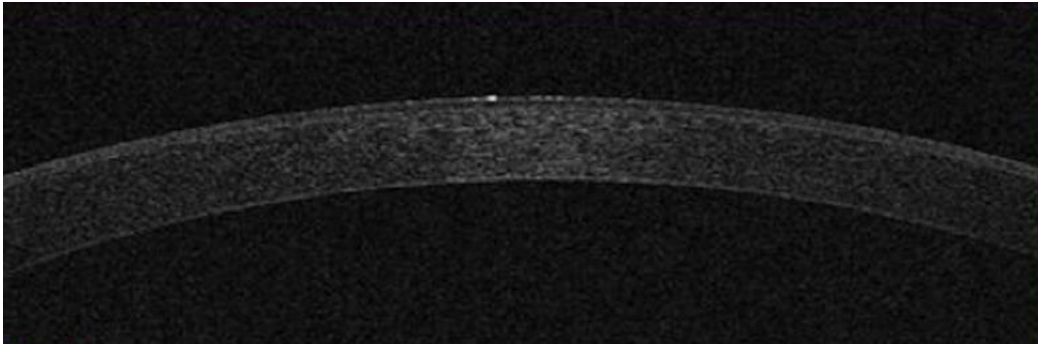


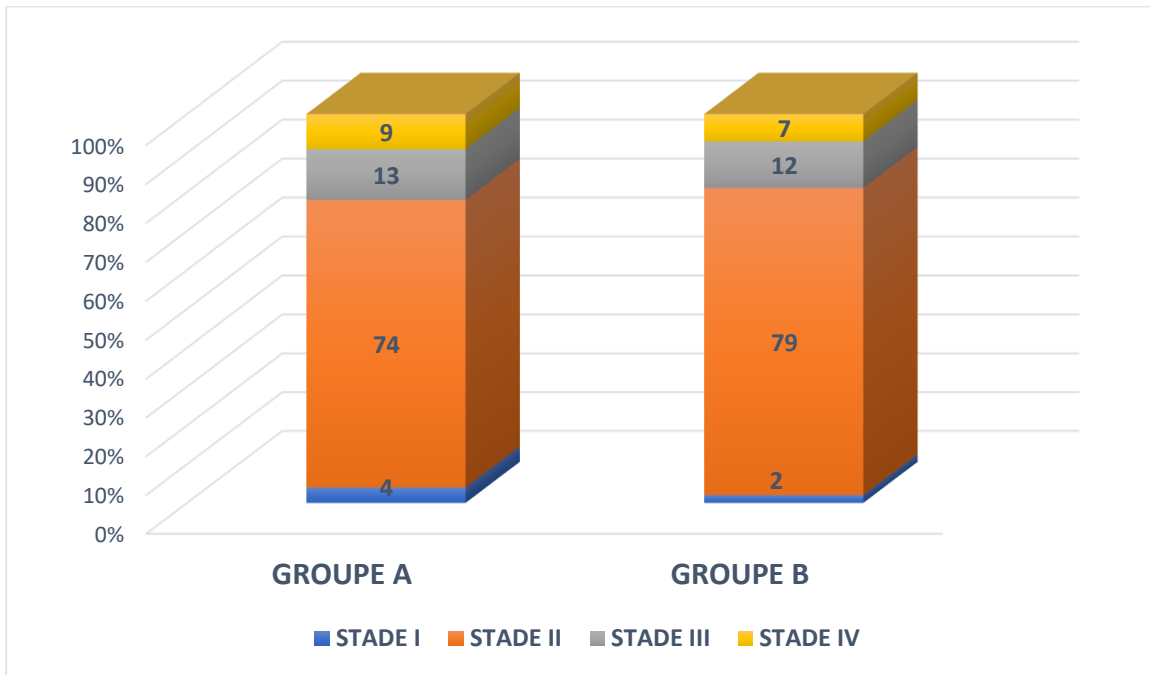
Figure 15 : kératocône stade I à l'OCT

## 4. Stade de kératocône :

### 4.1. Classification de KRUMEICH

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

Le stade II étant le plus fréquent chez nos patients.



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

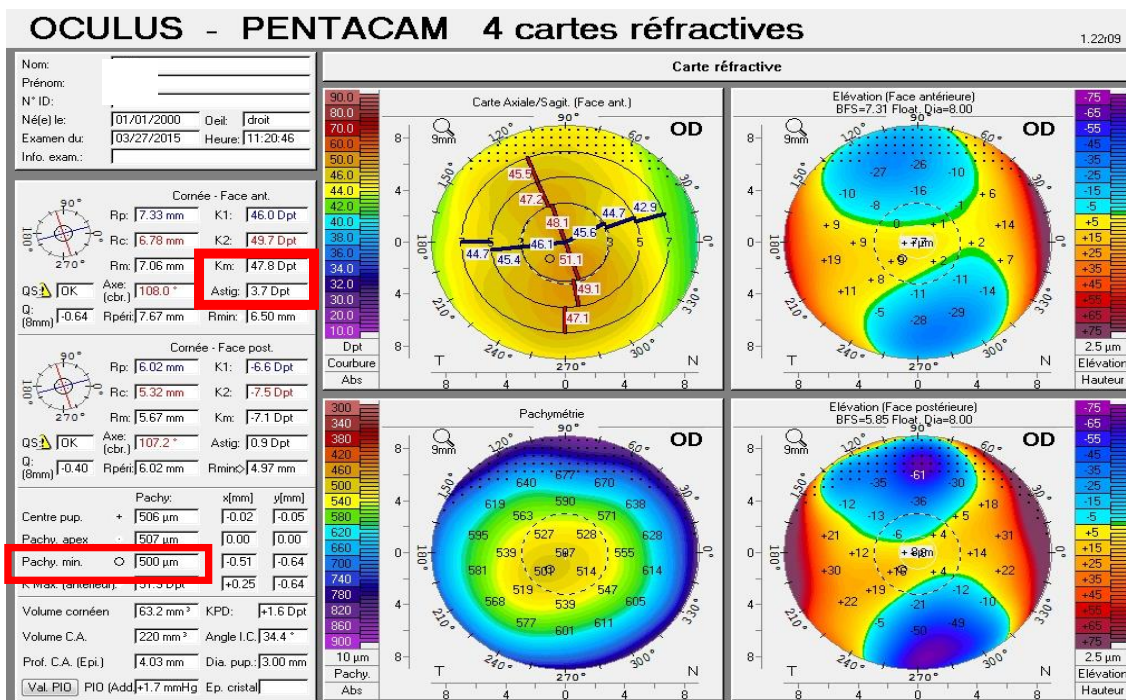


Figure 16 : topographie cornéenne d'un kératocône stade I de KRUMEICH

(astigmatisme à 3,7 D (< 5D), Kmoy à 47,8 D (≤ 48D) ,

pachymétrie minimale à 500 µm (≥ 500 µm) )



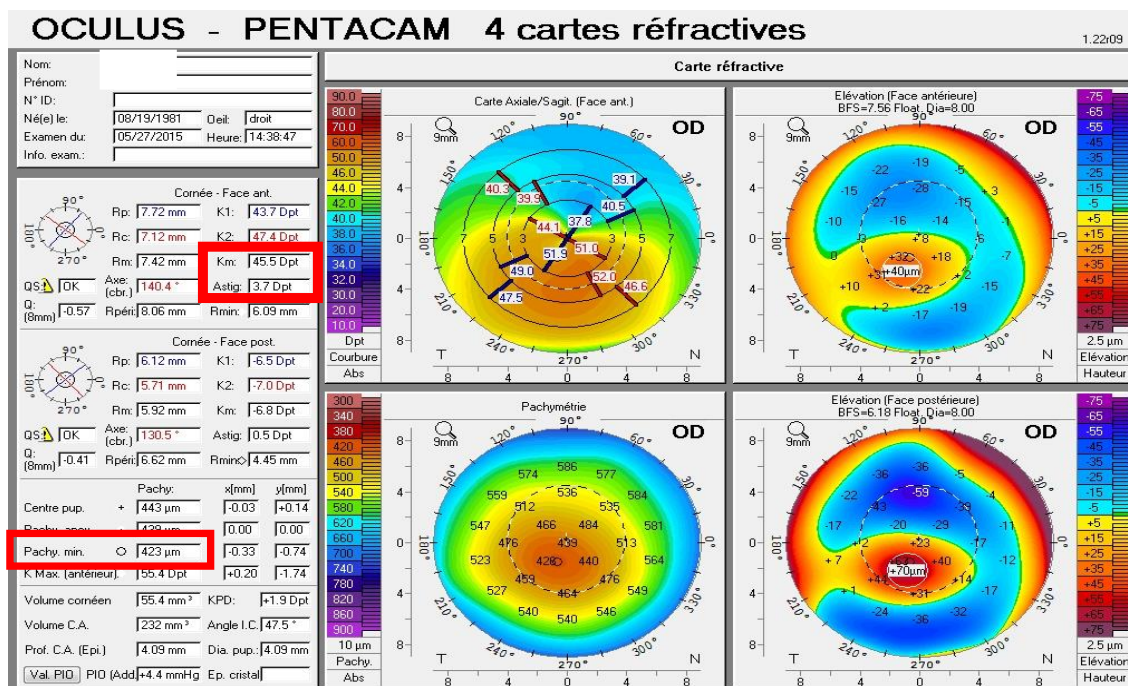


Figure 17 : topographie cornéenne d'un kératocône stade II de KRUMEICH (astigmatisme à 3,7 D, Kmoy à 45,5 D ( $\leq 53D$ ), pachymétrie minimale à 423 µm ( $\geq 400 \mu\text{m}$  et  $< 500 \mu\text{m}$ ))

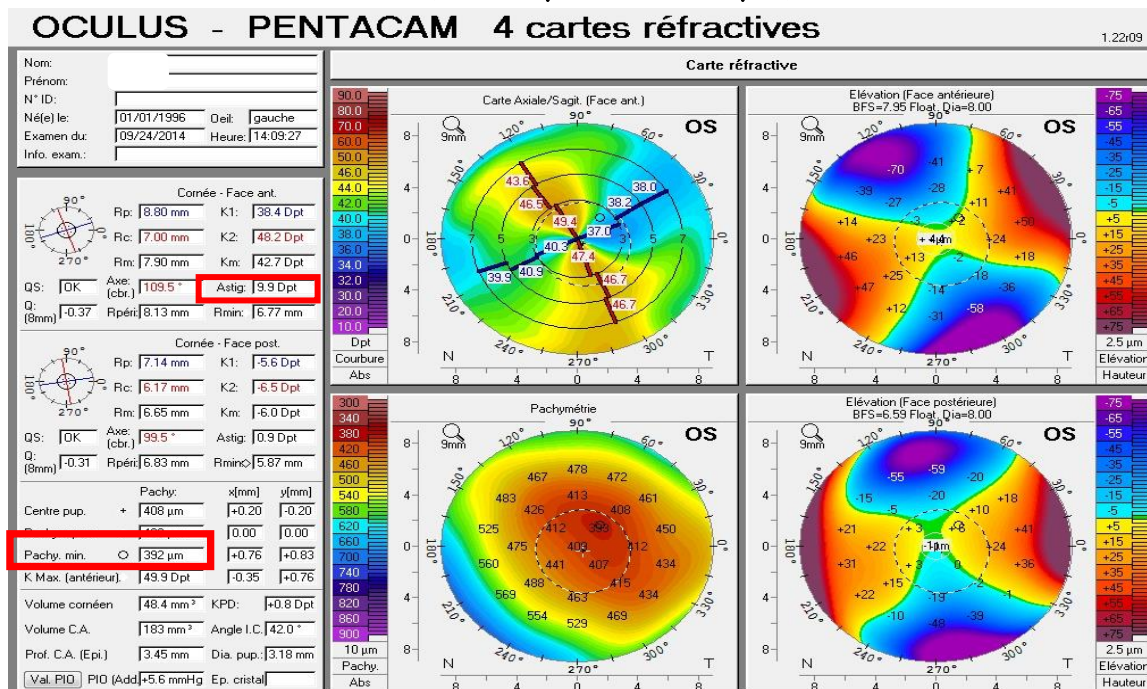


Figure 18 : topographie cornéenne d'un kératocône stade III de KRUMEICH (astigmatisme à 9,9 D ( $> 8D$  et  $< 10D$ ), pachymétrie minimale à 392 µm (entre 200µm et 400 µm))

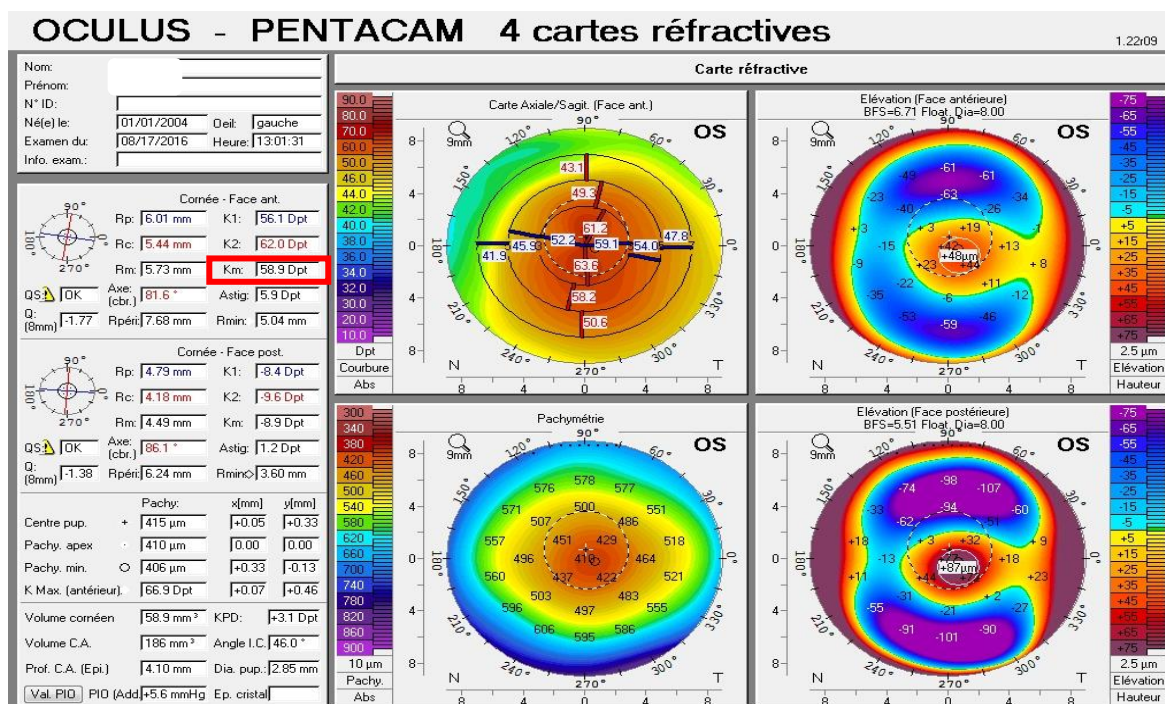
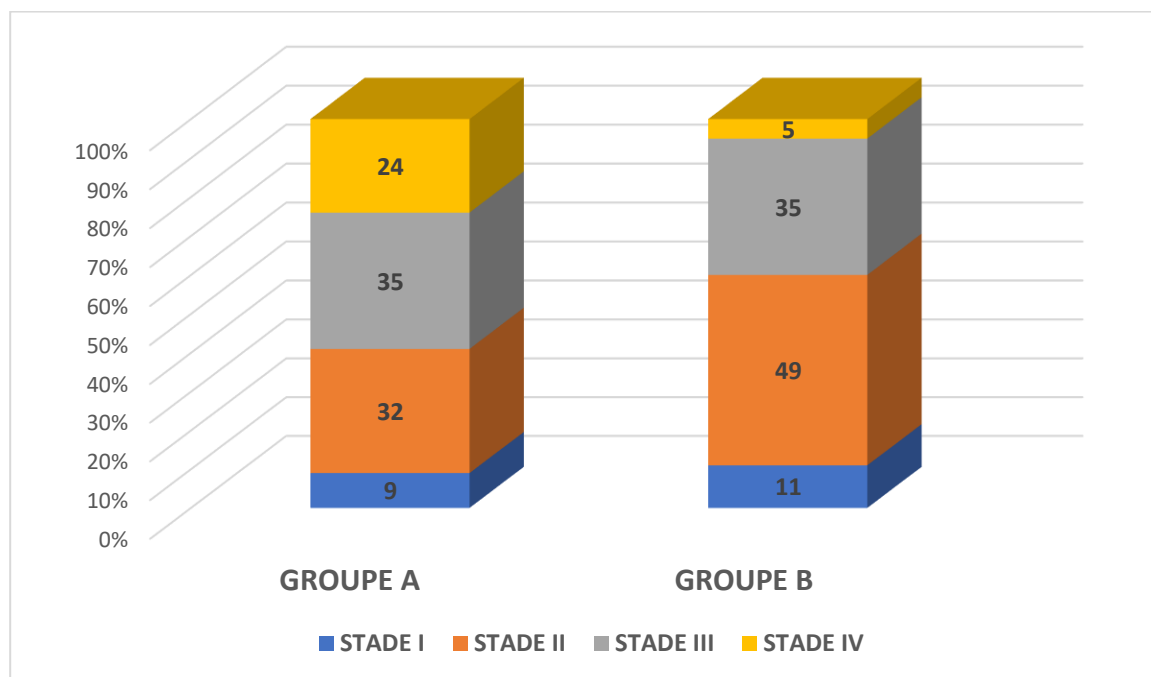


Figure 19 : topographie cornéenne d'un kératocône stade IV de KRUMEICH  
(Kmoy à 58,9D (> 55D))

#### 4.2. Classification topographique

Nos patients ont été également classés selon la classification topographique avec un stade III prédominant dans le groupe A (35 %) et un stade II prédominant dans le groupe B (49%) .



Graphique 12 : Les différents stades de kératocône chez nos patients selon la classification topographique

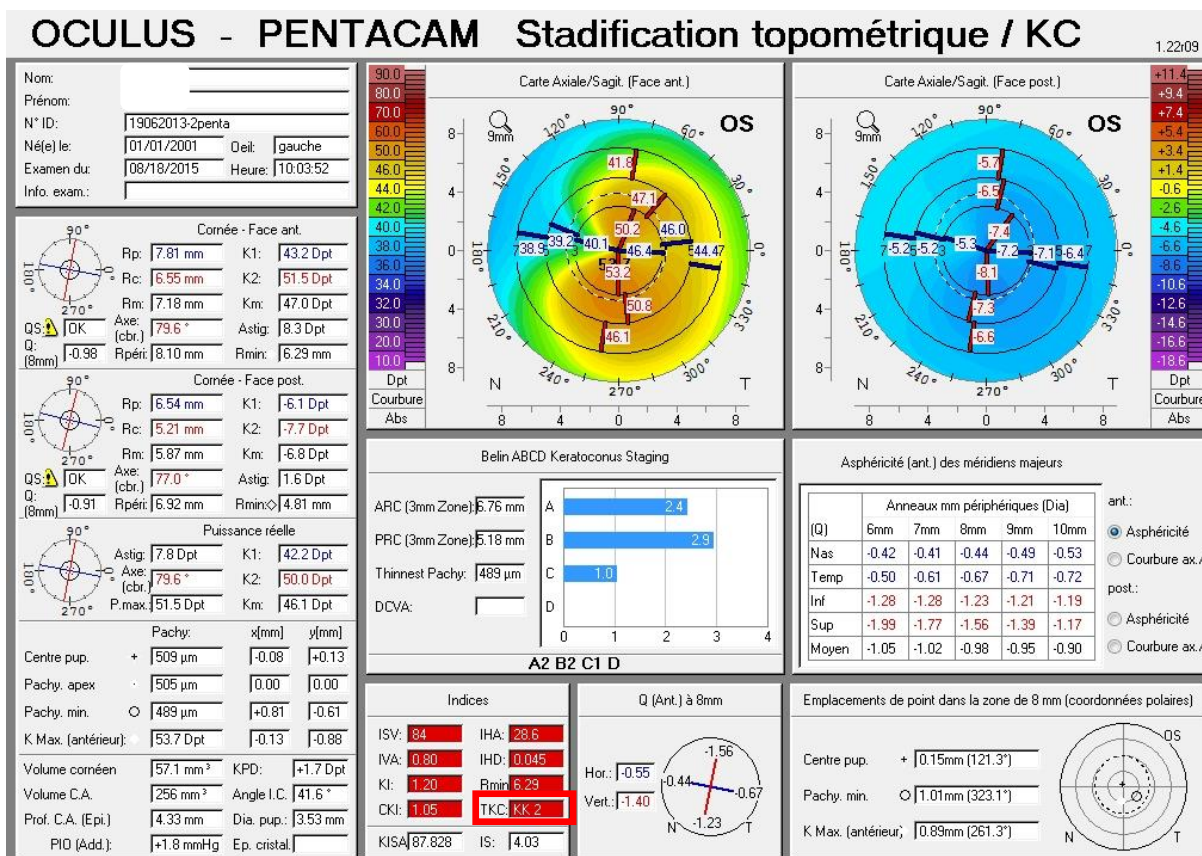
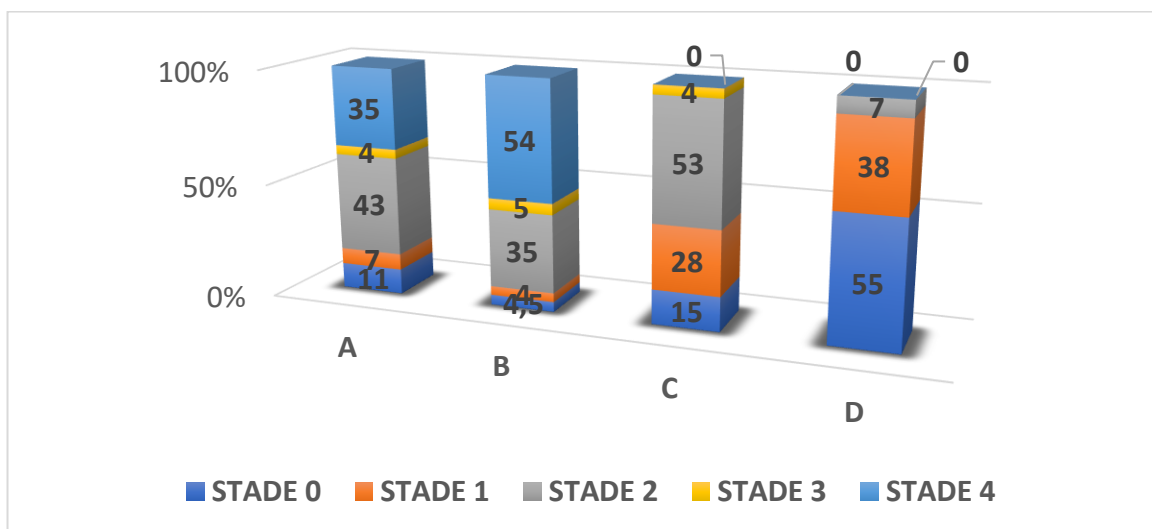


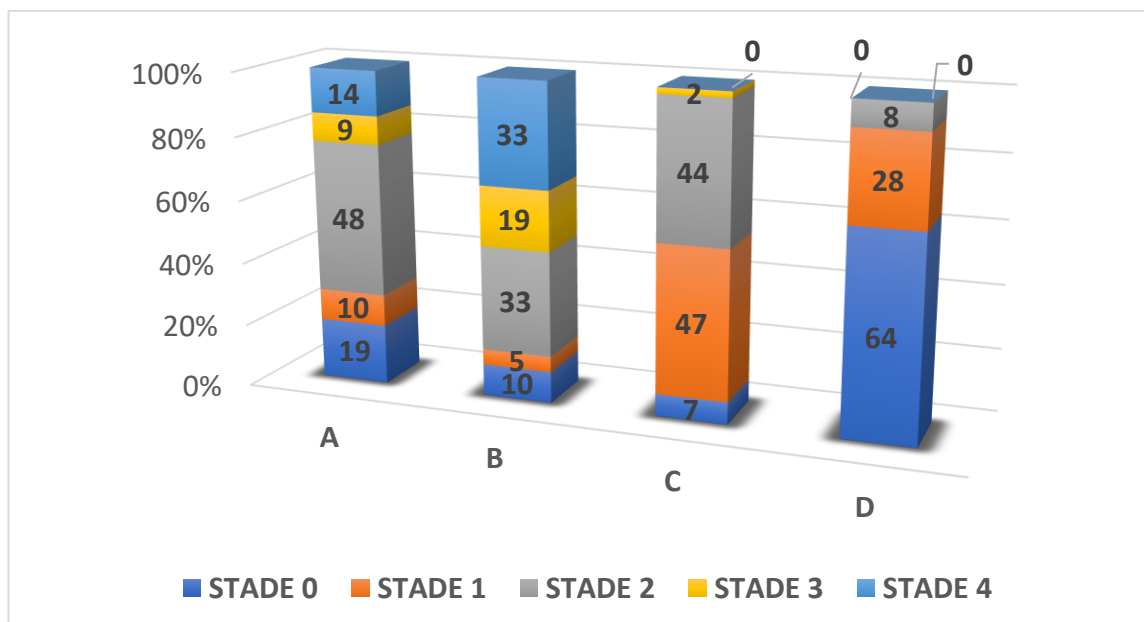
Figure 20 : topographie cornéenne d'un kératocône stade II de la classification topographique

### 4.3. Classification ACBD

La majorité des patients des deux groupes était classée stade 2 pour le critère A (ARC), stade 4 pour le critère B (PRC), stade 2 pour le critère C (pachymétrie minimale) et stade 0 pour le critère D ( MAVC ) .



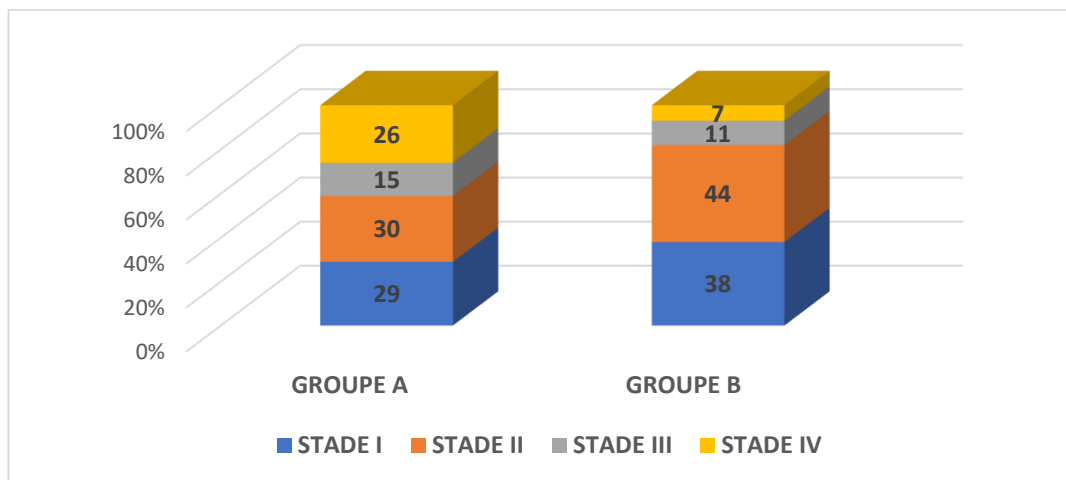
Graphique 13 : Les différents stades de kératocône selon la classification ABCD (GROUPE A)



Graphique 14 : Les différents stades de kératocône selon la classification ABCD ( GROUPE B )

#### 4.4. Classification HOA ( Higher Order Aberrations )

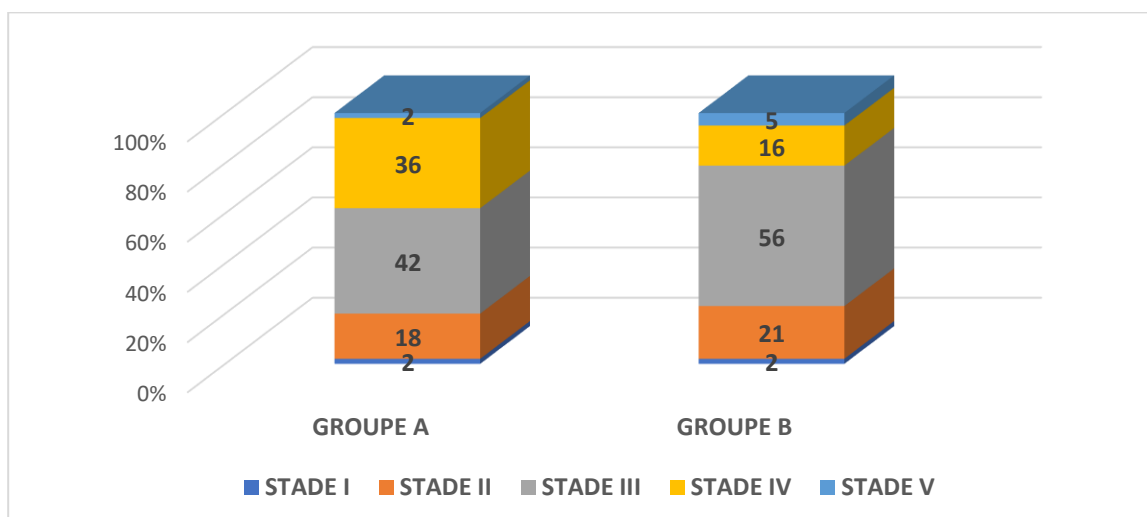
Le stade 2 était predominant dans les deux groupes pour la classification HOA ( 30 % pour le groupe A et 44 % pour le groupe B ) .



Graphique 15 : Les différents stades de kératocône chez nos patients selon la classification HOA

#### 4.5. Classification KSS (Keratoconus Severity Score)

Le stade 3 était predominant dans les deux groupes pour la classification KSS ( 42 % pour le groupe A et 56 % pour le groupe B ) .



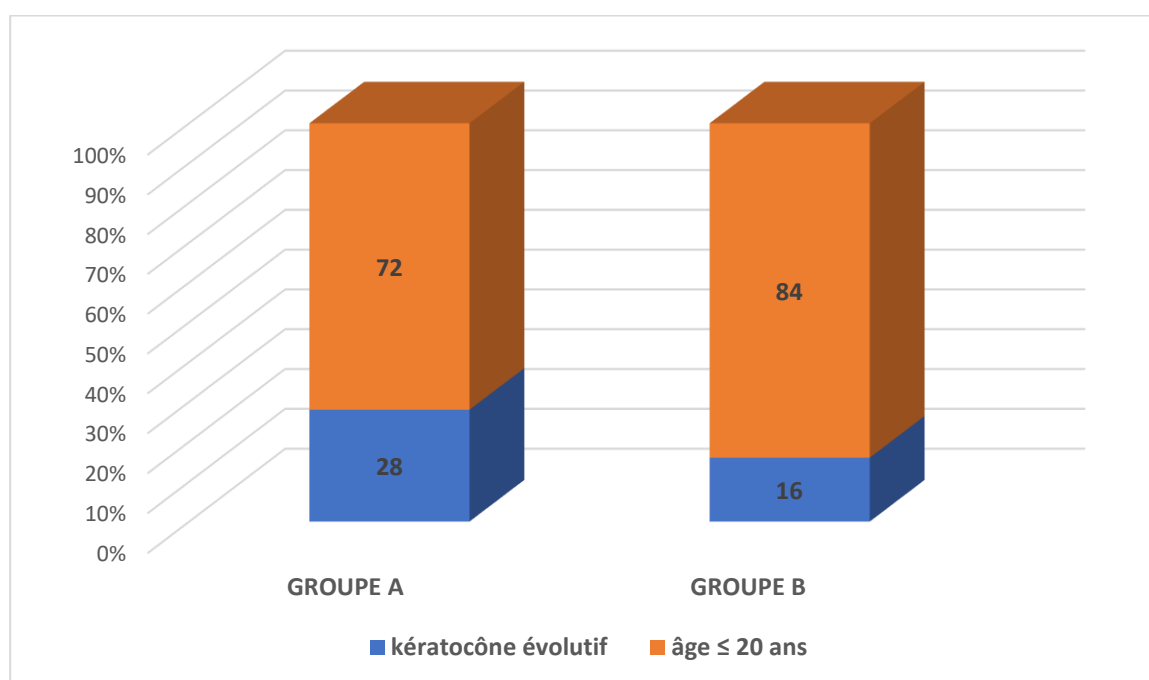
Graphique 16 : Les différents stades de kératocône chez nos patients selon la classification KSS

## 5. Indications thérapeutiques

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

Les patients ayant un kératocône évolutif (en se basant sur les critères détaillés auparavant) représentent 28 % des patients pour le groupe A et 16 % pour le groupe B .

Les jeunes patients dont l'âge est inférieur ou égal à 20 ans sont inclus dès la première consultation, ils représentent 72 % pour le groupe A et 84 % pour le groupe B .



Graphique 17 : répartition des patients selon les indications thérapeutiques de crosslinking

## 6. Le traitement physique : le CXL

### 6.1. Les protocoles thérapeutiques :

Les protocoles de CXL utilisés dans notre service sont :

#### ✓ Le protocole accéléré modifié :

30 minutes d'instillation de riboflavine (1 goutte/ 3 min)

Puis 14 minutes d'irradiation par uva 9 mw/cm<sup>2</sup>

#### ✓ Le protocole conventionnel :

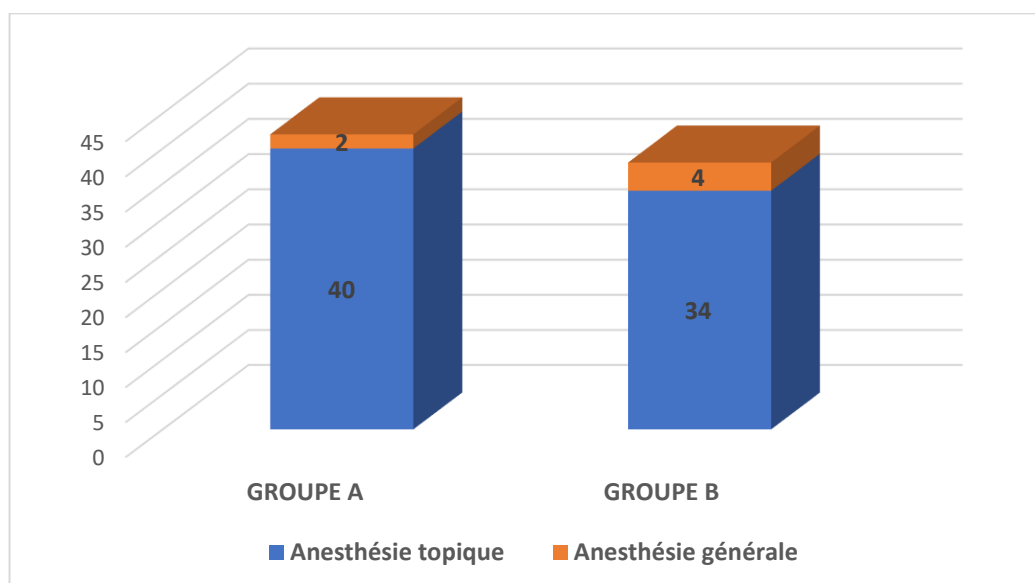
30 minutes d'instillation de riboflavine (1 goutte/ 3 min)

Puis 30 minutes d'irradiation par UVA 3 mW/cm<sup>2</sup>

### 6.2. 6-2-Type d'anesthésie :

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

Nous avons eu recours à l'anesthésie générale chez 2 enfants ayant 8 et 11 ans respectivement pour le groupe A et 4 enfants pour le groupe B ayant 10 , 11 et 12 ans .



Graphique 18 : type d'anesthésie pratiquée



### 6.3. Incidents opératoires :

Ils sont à type de :

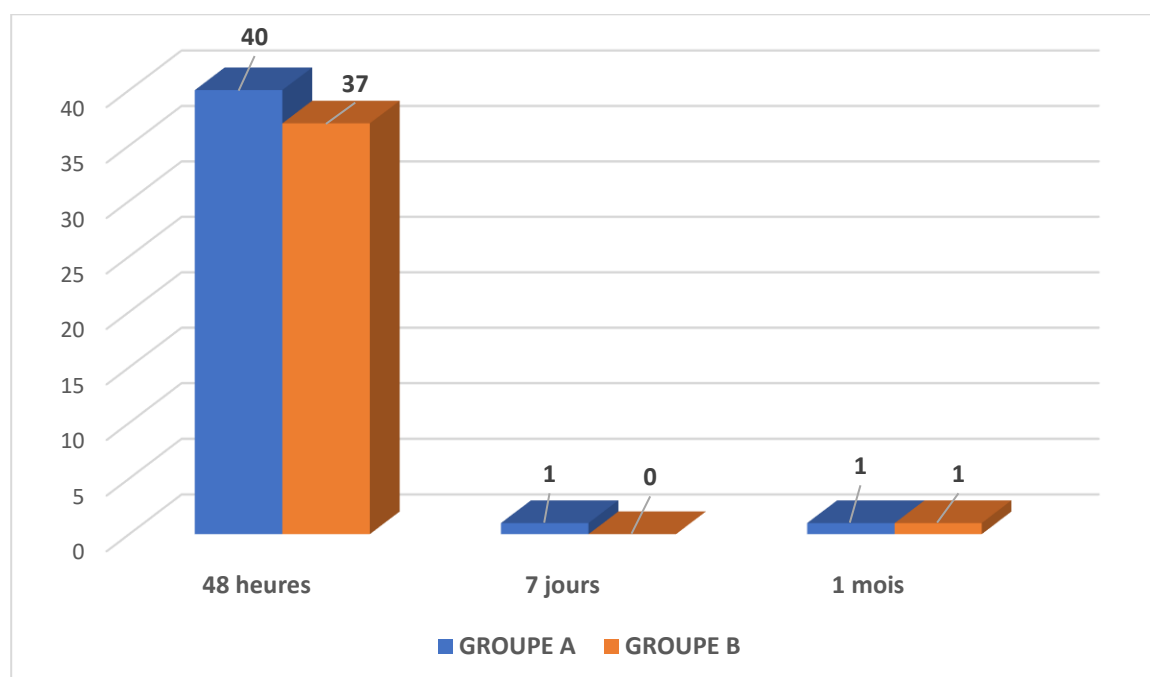
- ✓ Révulsion oculaire peropératoire durant l'irradiation, elle est expliquée par une douleur à la fin de l'intervention,
- ✓ La position opératoire en décubitus dorsal est mal tolérée par la majorité des patients.

### 6.4. Examen postopératoire des patients

#### 6.4.1. La cicatrisation :

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

Le délai de cicatrisation est de 48 heures chez 40 patients pour le groupe A et 37 patients pour le groupe B ( 3 patients avaient un retard de cicatrisation en rapport avec une kératite infectieuse ; 2 dans le groupe A et un seul patient dans le groupe B ) .



Graphique 19 : Délai de cicatrisation cornéenne

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

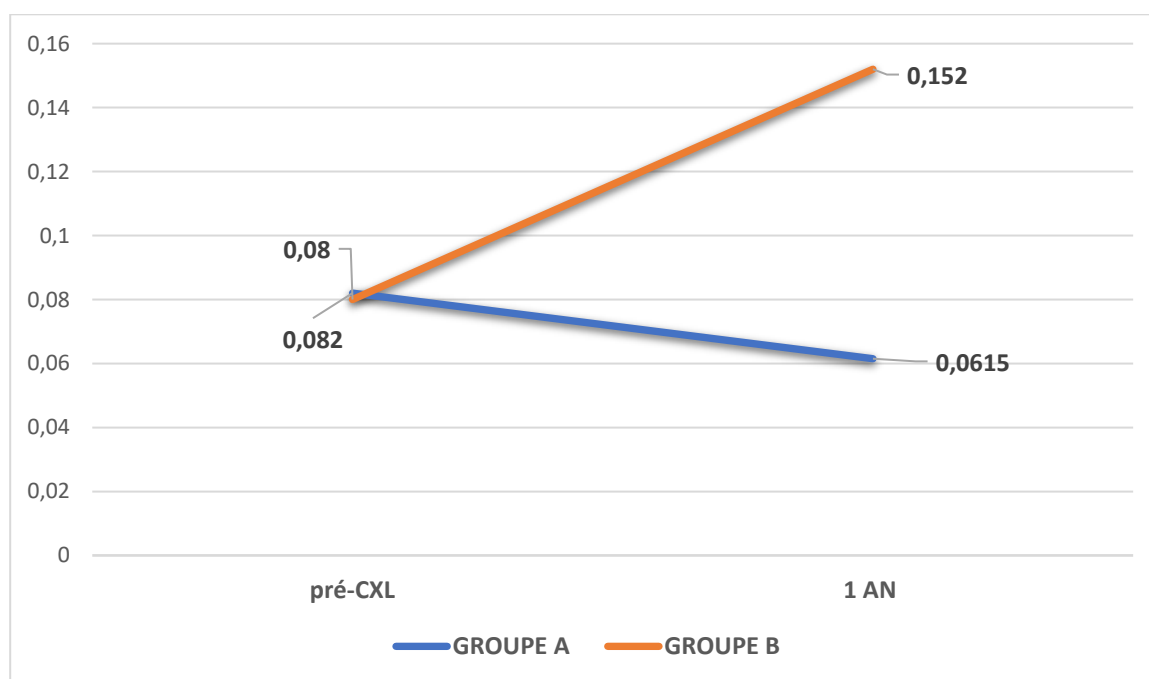
L'examen des patients comportait :

- ✓ L'acuité visuelle corrigée.
- ✓ Une biomicroscopie : cherche essentiellement les complications cornéennes,
- ✓ Une mesure du tonus oculaire.
- ✓ Un examen du fond d'œil.

#### 6.4.2. L'acuité visuelle post opératoire :

La MAVC est restée stable à un an pour les deux groupes sans différence statistiquement significative entre les valeurs pré et post CXL ( $p = 0,278$  pour le groupe A et  $p = 0,109$  pour le groupe B ).

La MAVC à un an est de 0,0615 logMAR pour le groupe A et 0,152 logMAR pour le groupe B .



Graphique 20 : évolution de la MAVC en logMAR des patients des 2 groupes

## 6.5. Examens paracliniques post opératoires:

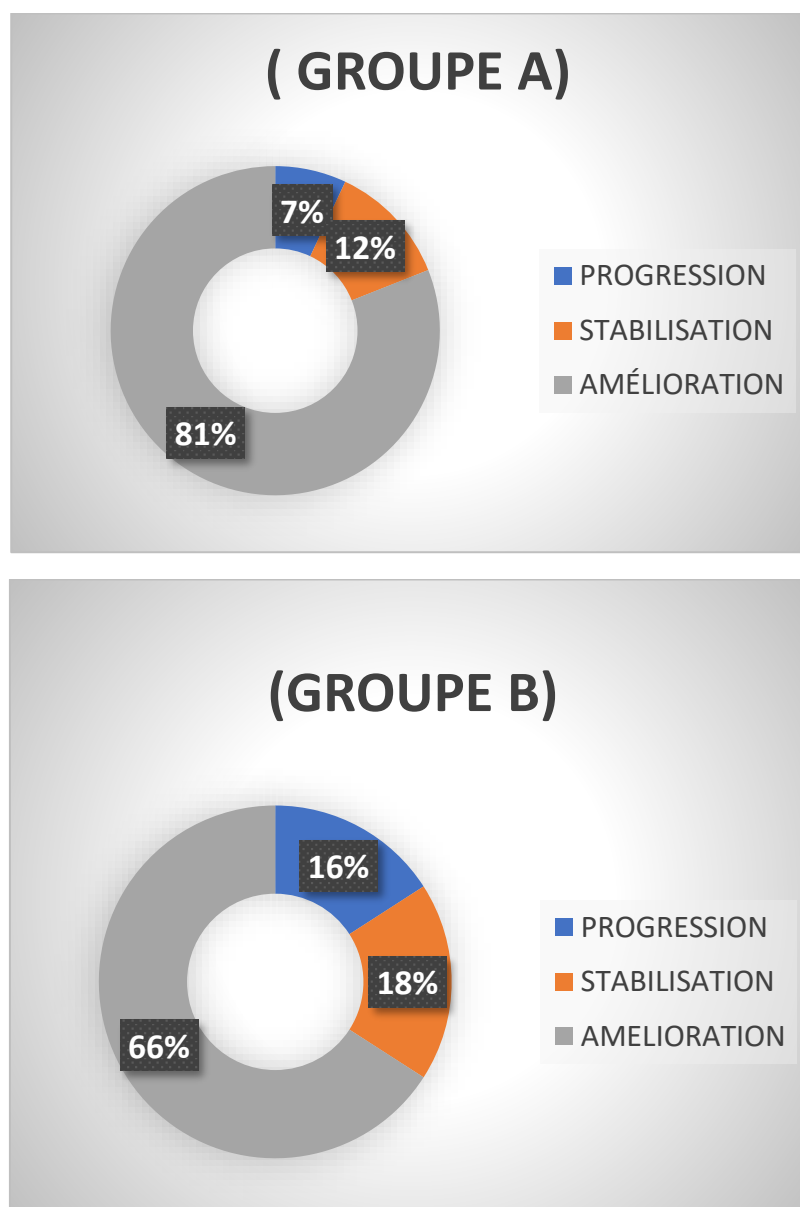
### 6.5.1. Topographie cornéenne :

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

Le paramètre principal utilisé pour juger l'évolution est la kératométrie maximale (Kmax) . Les autres paramètres topographiques étudiés sont : la pachymétrie minimale , l'astigmatisme cornéen antérieur , la kératométrie moyenne des 3 mm centraux , le rayon central Ro , l'ARC , le PRC , les indices topographiques ( KI , ISV , CA , CKI , Rmin , IHA et IHD ) , le Rms coma-like , le HORMSE et l'ACP .

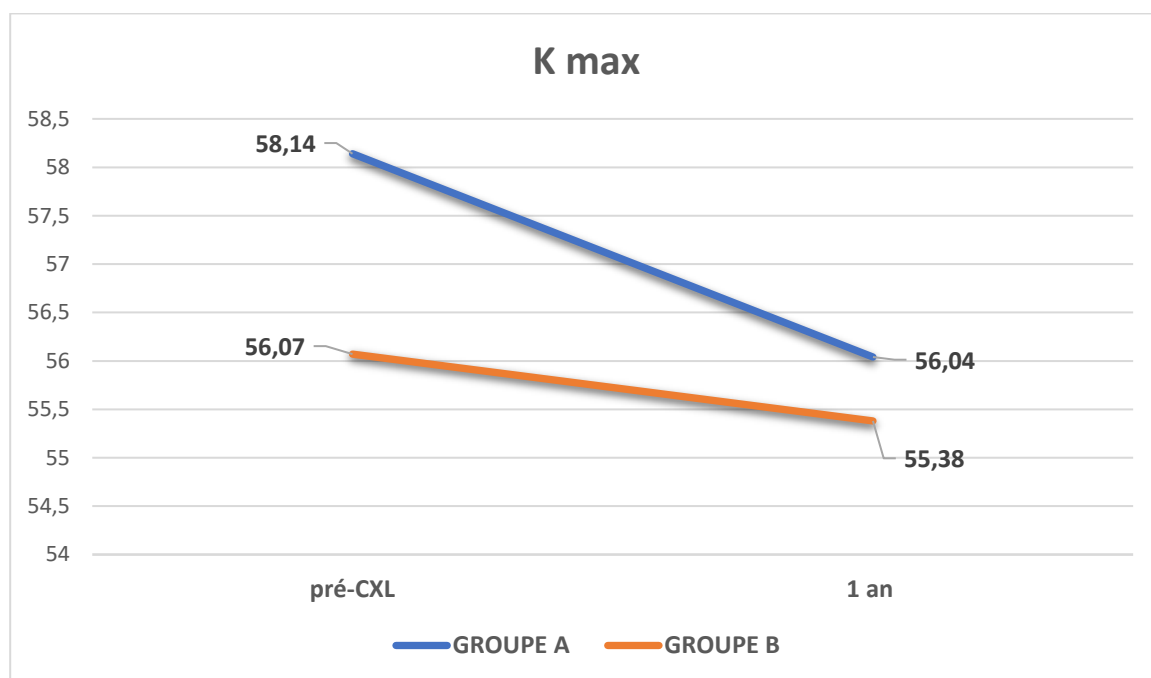
On a noté :

- ✓ Une amélioration chez 34 patients du groupe A ( 81 %) et 25 pour le groupe B (66 %) .
- ✓ Une stabilisation de la maladie chez 5 patients pour le groupe A ( 12 %) et 7 pour le groupe B (18 %) .
- ✓ Une progression chez 3 patients du groupe A (7 %) et 6 pour le groupe B (16 %) .

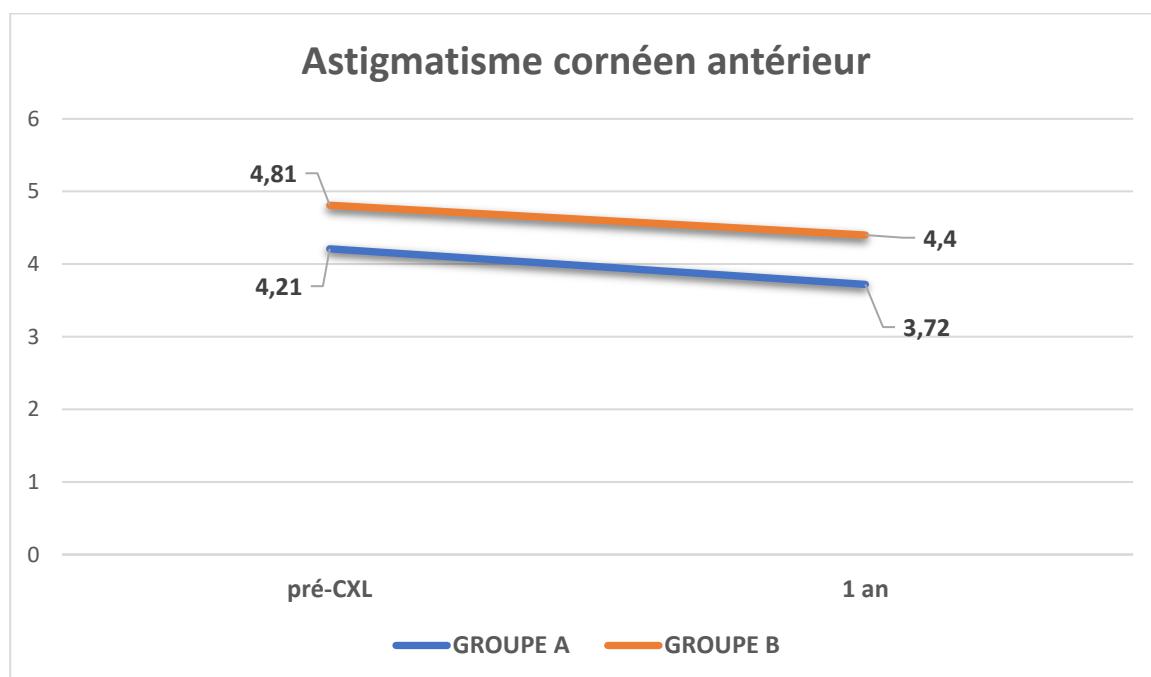


**Graphique 21 : évolution topographique chez nos patients**

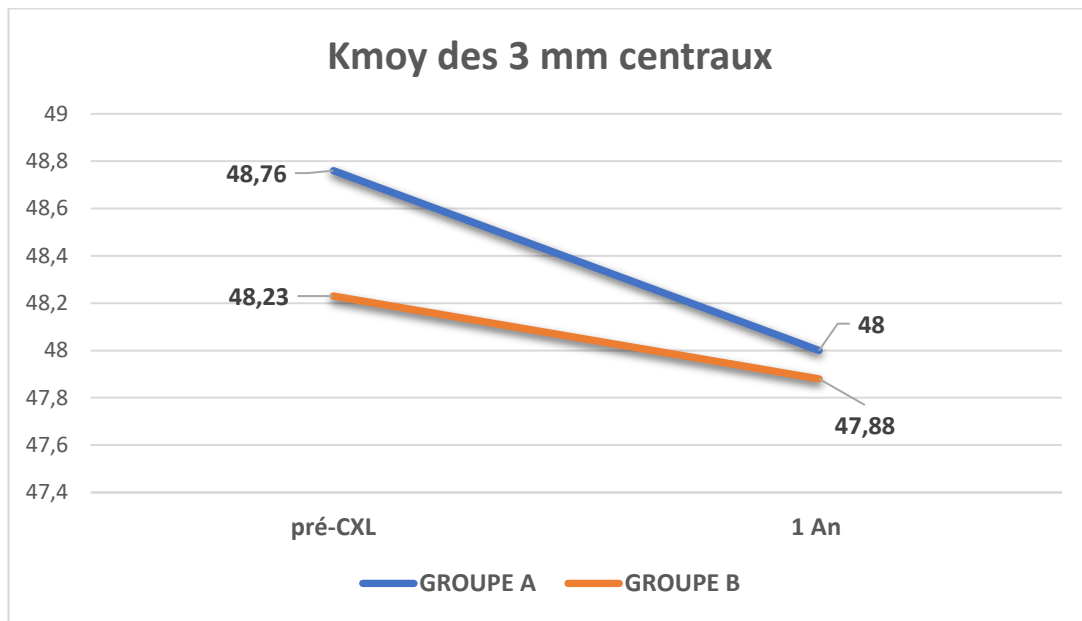
On a remarqué une amélioration statistiquement significative de la kératométrie maximale , de l'astigmatisme cornéen antérieur et de la kératométrie moyenne des 3 mm centraux à 1 an (  $p = 0,000$  pour les deux groupes )



Graphique 22 : évolution de la kératométrie maximale après CXL dans les deux groupes

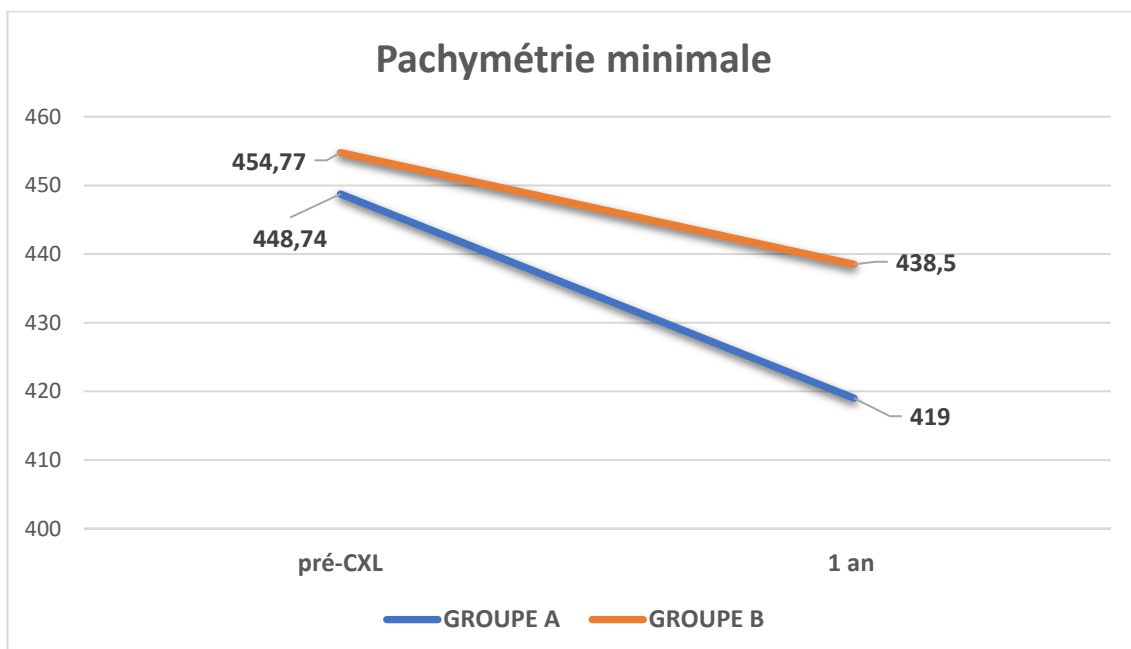


Graphique 23 : évolution de l'astigmatisme cornéen antérieur après CXL dans les deux groupes



**Graphique 24 : évolution de la kératométrie moyenne des 3 mm centraux après CXL dans les deux groupes**

A un an , la pachymétrie minimale a baissé de 29  $\mu\text{m}$  pour le groupe A et 16  $\mu\text{m}$  pour le groupe B avec un  $p = 0,000$  pour les deux groupes .



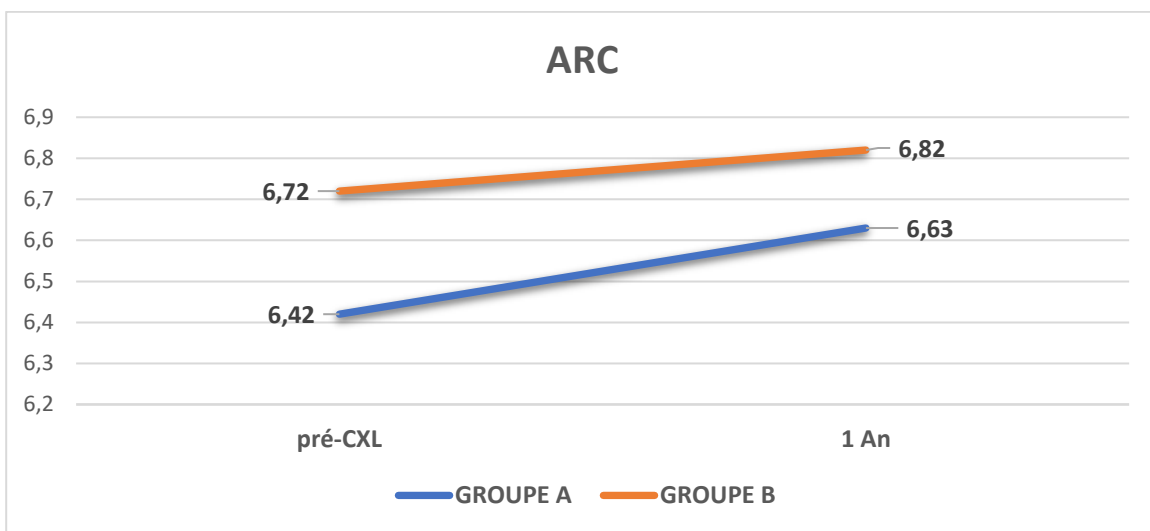
**Graphique 25 : évolution de la pachymétrie minimale après CXL dans les deux groupes**

**Tableau 5 : évolution des indices topographiques après CXL dans les deux groupes**

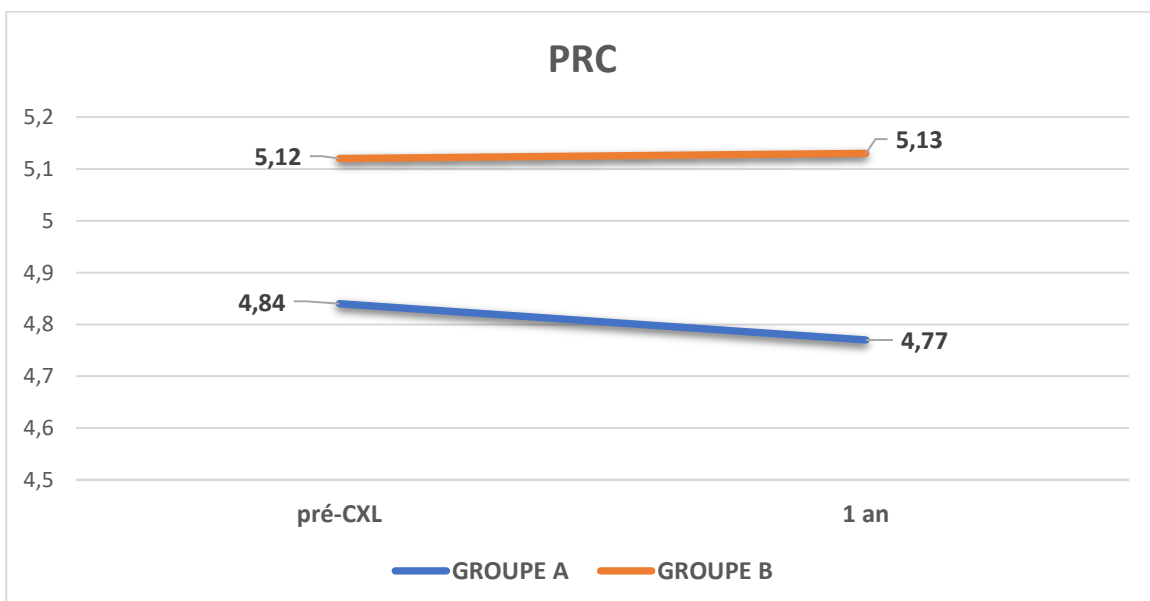
Indices topographiques	GROUPE A			GROUPE B		
	Pré-CXL	1 an	Valeur p	Pré-CXL	1 an	Valeur p
KI	1,26 ± 0,14	1,21 ± 0,13	0,000	1,19 ± 0,098	1,20 ± 0,09	0,000
ISV	99,39 ± 39,78	87,93 ± 36,28	0,000	80,28 ± 29,65	81,44 ± 25,97	0,000
IVA	1,02 ± 0,54	0,91 ± 0,48	0,000	0,75 ± 0,34	0,78 ± 0,34	0,000
CKI	1,07 ± 0,052	1,05 ± 0,05	0,000	1,07 ± 0,052	1,05 ± 0,05	0,000
Rmin	5,87 ± 0,65	6,08 ± 0,62	0,000	6,06 ± 0,62	6,16 ± 0,59	0,000
IHA	26,42 ± 21,96	28,69 ± 24,58	0,051	34,78 ± 23,76	42,02 ± 22,58	0,000
IHD	0,095 ± 0,055	0,09 ± 0,05	0,000	0,12 ± 0,16	0,10 ± 0,04	0,081

On a constaté une différence statistiquement significative à un an pour les différents indices topographiques ( $p = 0,000$ ) , hormis l'indice IHA pour le groupe A ( $p = 0,051$ ) et l'indice IHD pour le groupe B ( $p = 0,081$ ) ( Tableau 5 ). Cependant , ce ne sont pas des indices qui sont pris en considération dans la classification topographique .

L'ARC s'est amélioré ( $p = 0, 000$ ) et le PRC est resté stable ( $p = 0, 000$ ) à un an dans les deux groupes.

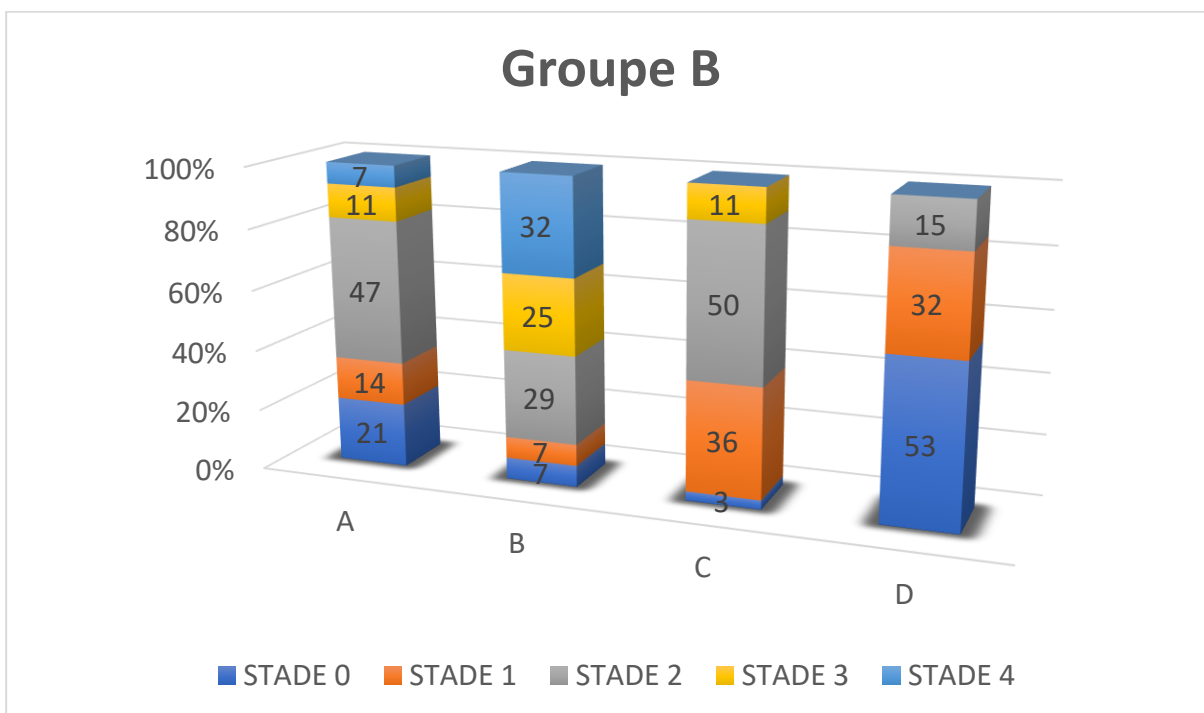
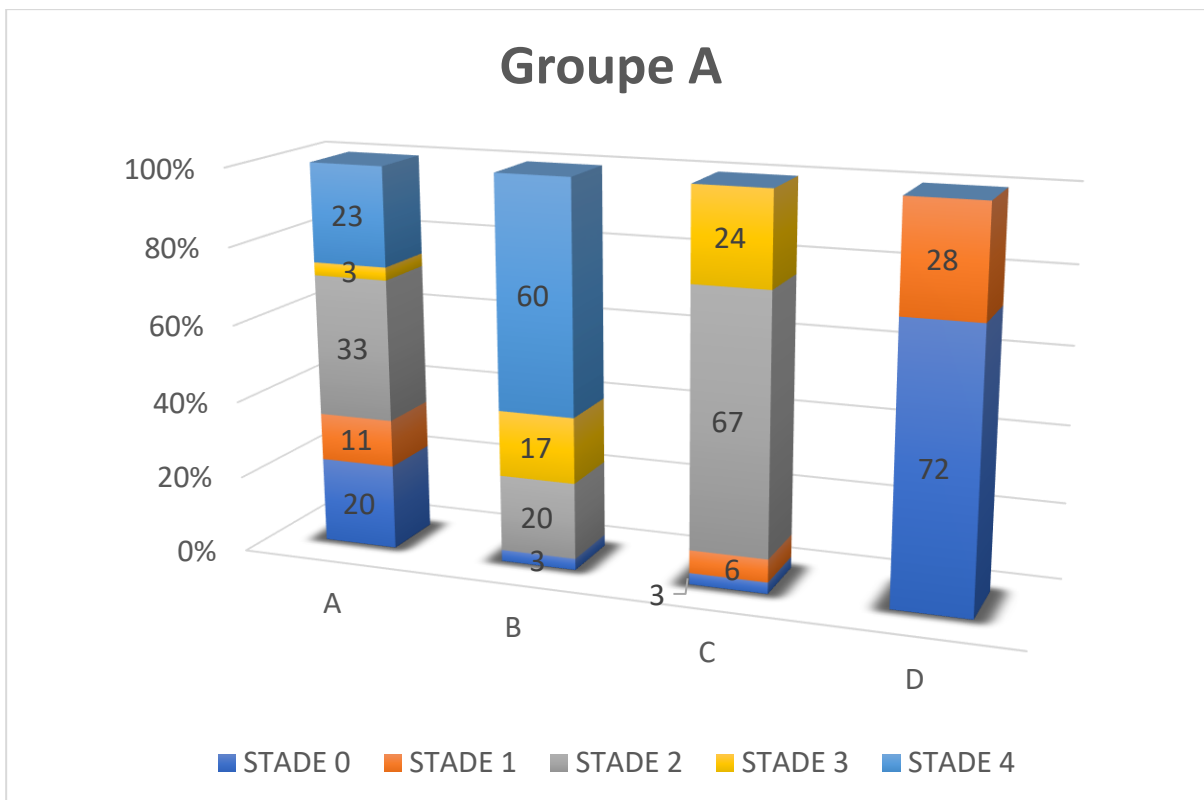


Graphique 26 : évolution de l'ARC après CXL dans les deux groupes



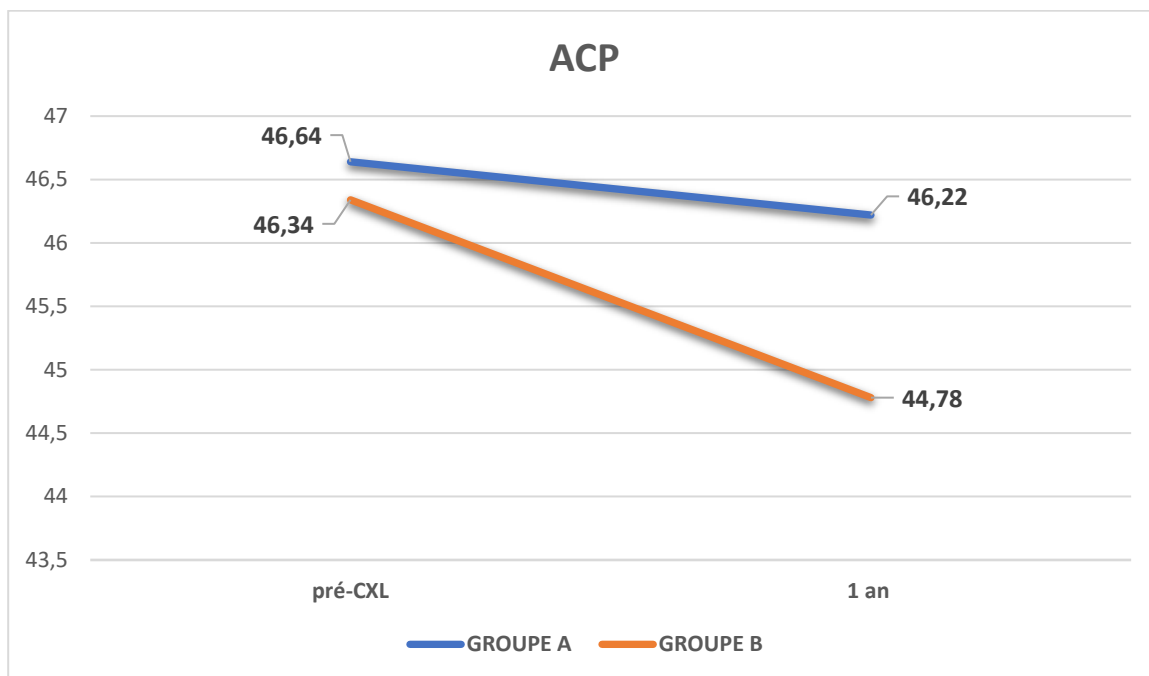
Graphique 27 : évolution du PRC après CXL dans les deux groupes





Graphique 28 : Classification ABCD à un an dans les deux groupes

L'ACP s'est également amélioré à un an dans les deux groupes avec une différence significative par rapport à sa valeur initiale (  $p = 0,000$  pour le groupe A et  $p = 0,017$  pour le groupe B ).



Graphique 29 : évolution de l'ACP après CXL dans les deux groupes

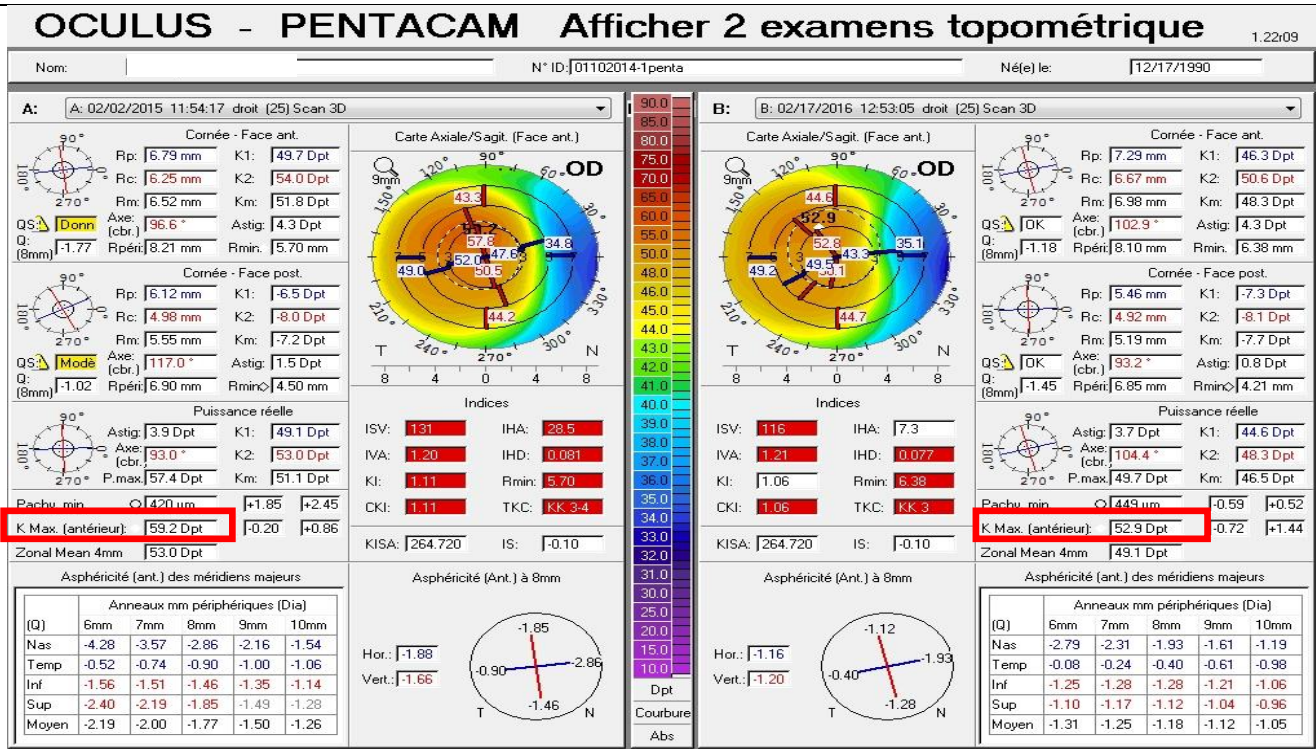


Figure 21 : évolution favorable d'un kératocône à un an du CXL avec une Kmax qui est passée de 59,2 D à 52,9 D

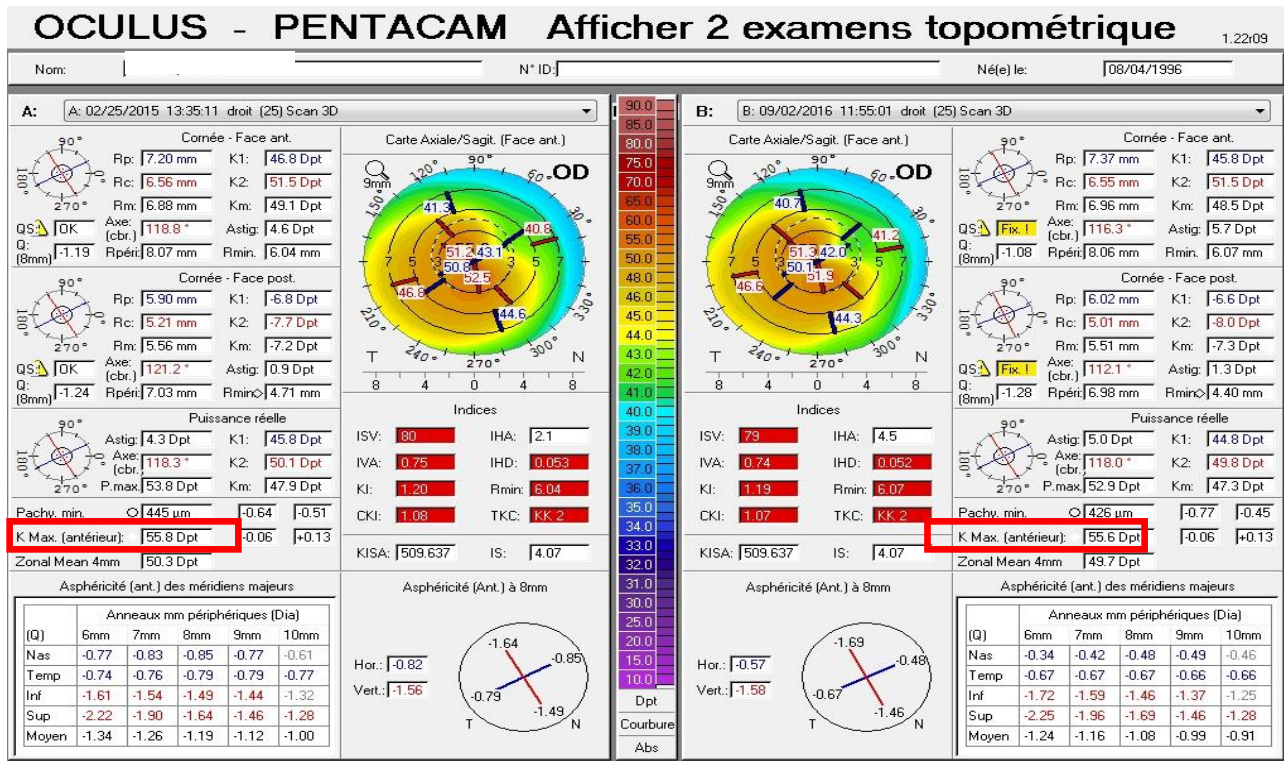


Figure 22 : Stabilisation d'un kératocône à un an du CXL avec une Kmax qui est passée de 55,8 D à 55,6 D

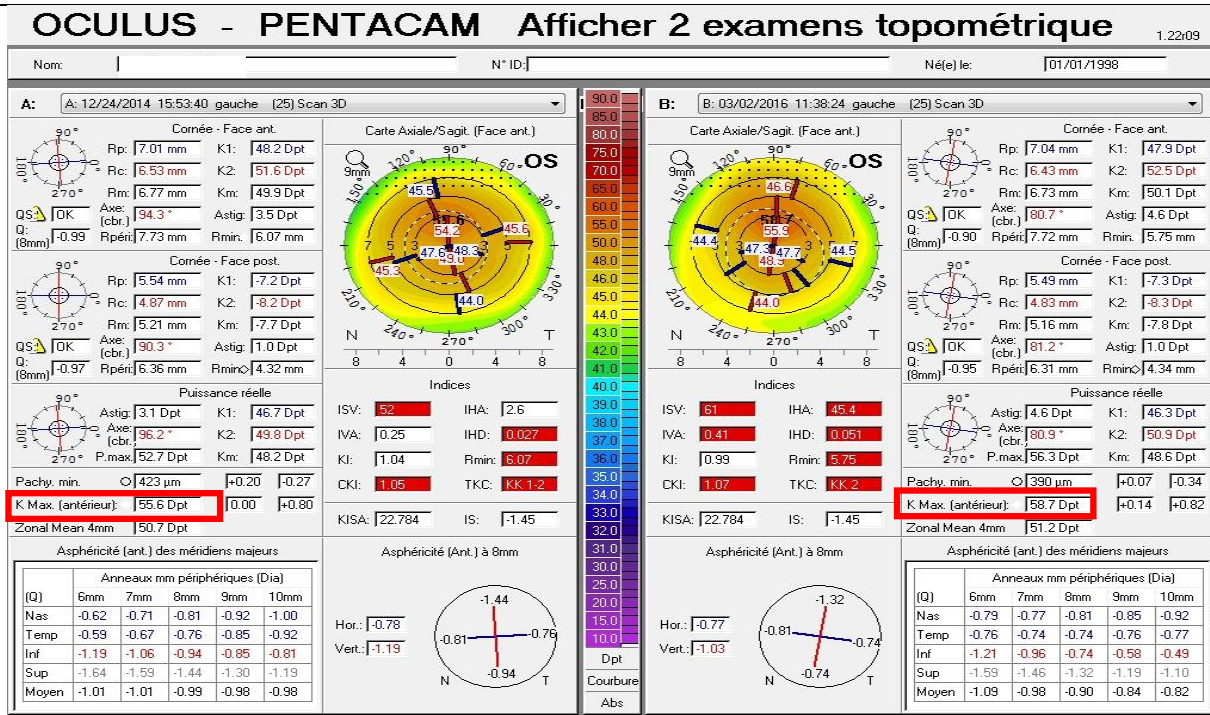


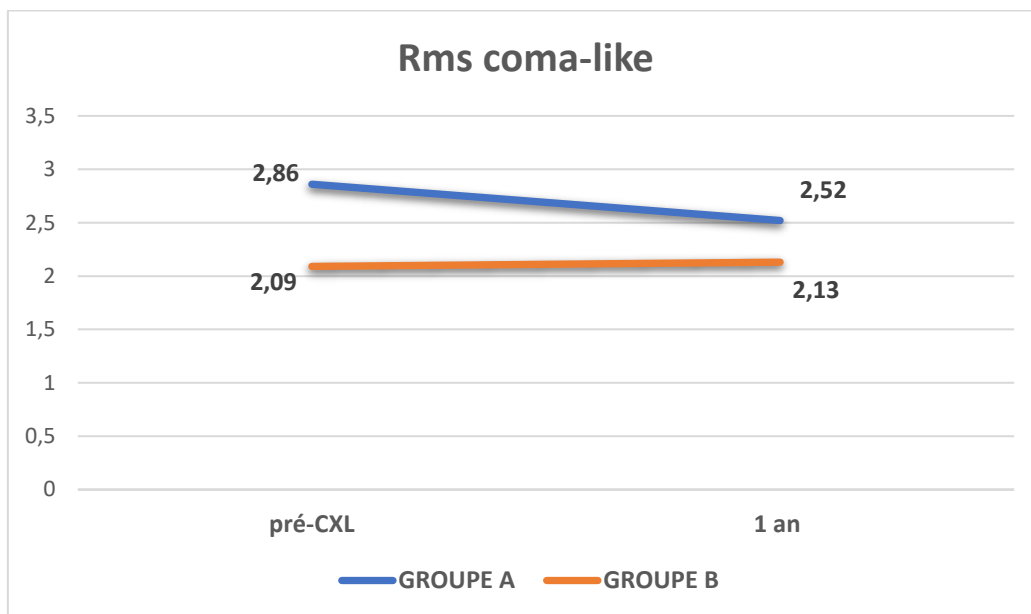
Figure 23 : Progression d'un kératocône à un an du CXL avec une Kmax qui est passée de 55,6 D à 58,7 D



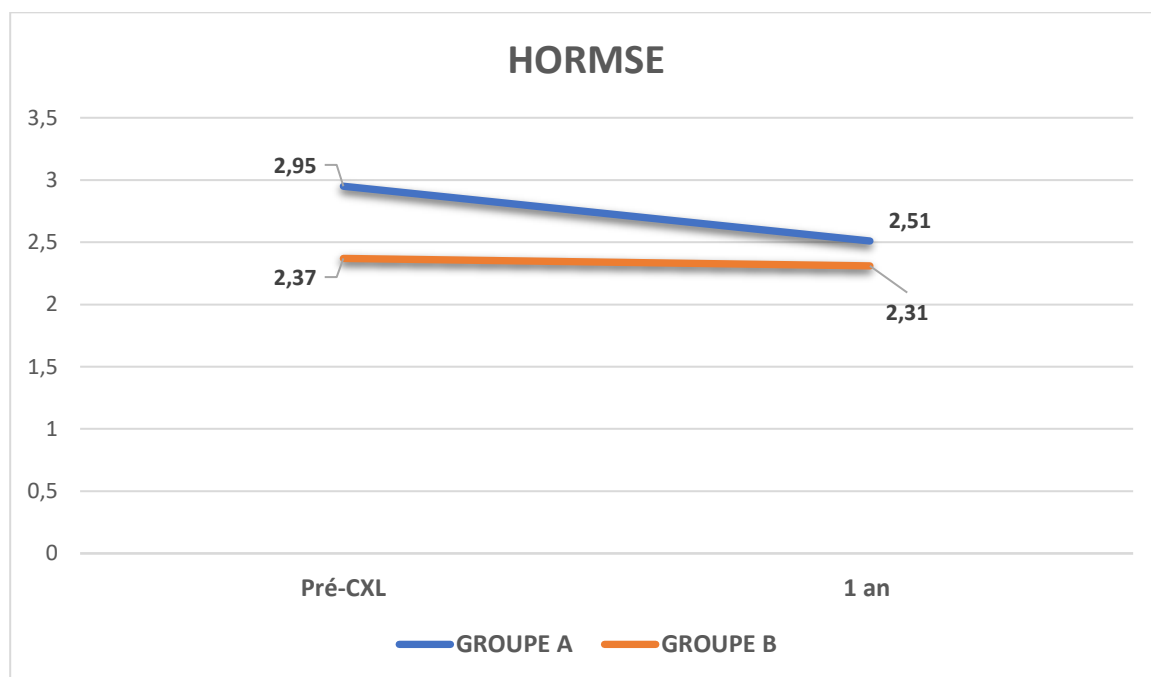
Figure 24 : évolution favorable des différents paramètres de la classification ABCD à 3 ans de CXL

6.5.2. Aberrométrie par pentacam :

On a également mesuré deux indices aberrométriques par pentacam : le rms coma-like et le HORMSE qui se sont améliorés significativement à un an du CXL (  $p = 0,000$  pour les deux indices et pour les deux groupes ) .



Graphique 30 : évolution du Rms coma-like après CXL dans les deux groupes



Graphique 31 : évolution du HORMSE après CXL dans les deux groupes

### 6.5.3. OCT du segment antérieur :

Certains patients ont bénéficié d'une OCT du segment antérieur à un mois du traitement . Elle a été pratiquée pour 20 yeux pour le groupe A et 18 yeux pour le groupe B . La ligne de démarcation a été étudiée.

- ✓ Elle est continue chez 10 yeux pour le groupe A et 11 pour le groupe B .  
(figure 26–28)
- ✓ Discontinue chez 6 yeux dans le groupe A et 3 yeux dans le groupe B .  
(figure 29)
- ✓ Absente chez 4 yeux dans le groupe A et 4 yeux dans le groupe B .  
(Figure 30)

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



Figure 25 : appareil OCT Spectral domaine de notre service

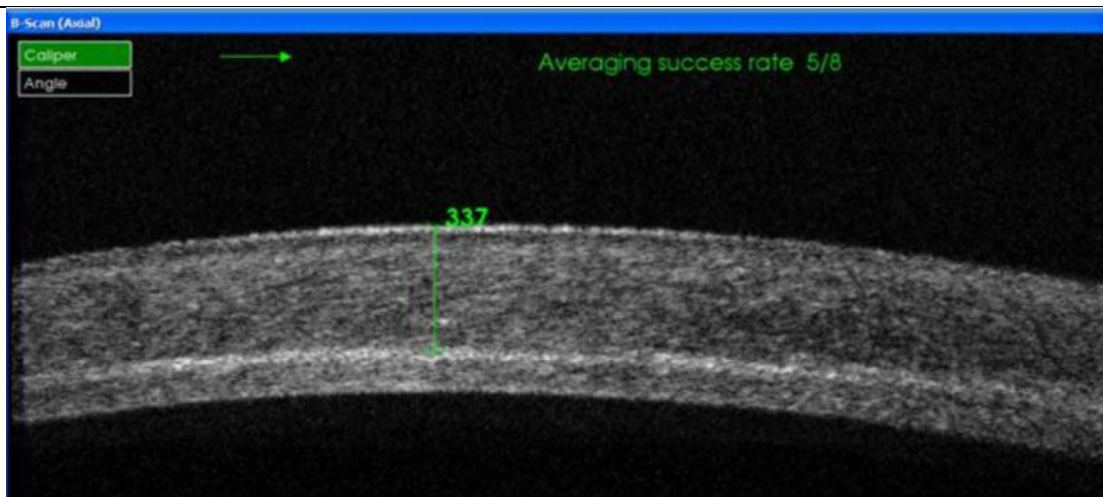


Figure 26 : ligne de démarcation continue située à 337 μm dans le stroma

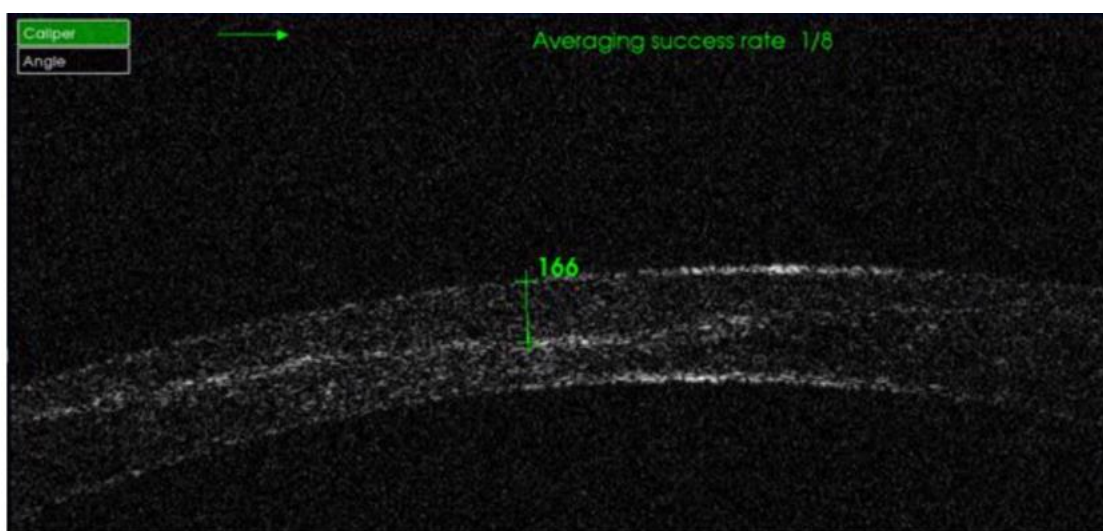


Figure 27 : ligne de démarcation située à une profondeur de 166 μm

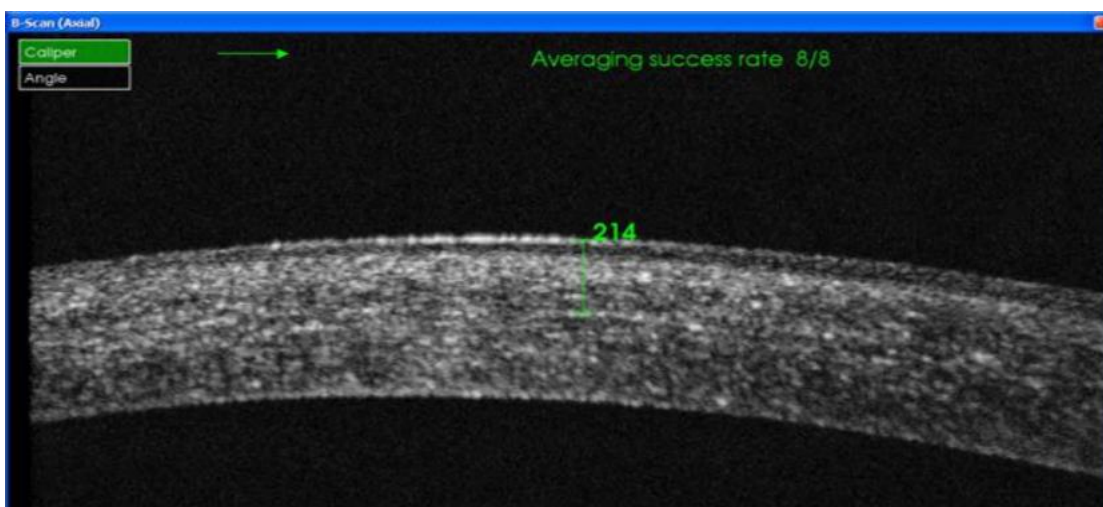


Figure 28 : ligne de démarcation continue située à 214 μm dans le stroma

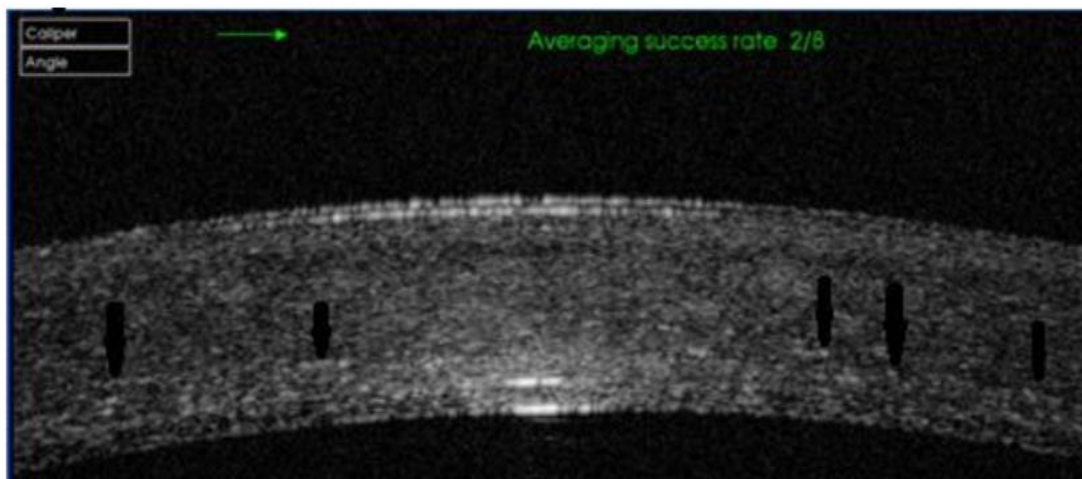


Figure 29 : ligne de démarcation discontinue

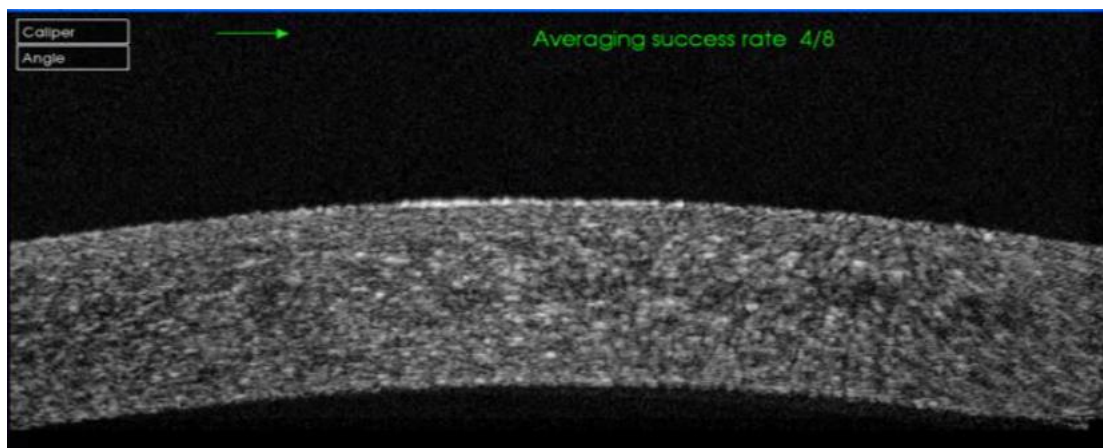


Figure 30: ligne de démarcation absente



## 6.6. Comparaison entre les deux groupes

### 6.6.1. Comparabilité initiale des groupes

Nos deux groupes étaient comparables à l'inclusion sur les principaux paramètres étudiés à savoir l'âge, le sexe, la meilleure acuité visuelle corrigée, les kératométries maximale et moyenne, la pachymétrie minimale et l'astigmatisme antérieur .

**Tableau 6 : paramètres étudiés pour la comparabilité initiale des groupes**

	Groupe A	Groupe B	Valeur-p
Age (années) (min-max)	18,8 (8 - 30)	17,36 (10-35)	0,180
Sexe Ratio	0,91	0,61	
MAVC pré- opératoire (logMAR)	0,082	0,080	0,943
Kmax pré- opératoire (D)	58,14	56,07	0,126
Kmoy des 3 mm centraux	48,76	48,23	0,490
Pachymétrie pré- opératoire (micromètres)	448,74	451,65	0,409
Astigmatisme antérieur	4,21	4,81	0,275

**6.6.2. Comparaison des résultats des deux groupes**

Les résultats fonctionnels et topographiques des deux groupes étaient comparables à un an sauf pour la pachymétrie minimale significative ( $p = 0,014$ ), le PRC ( $p = 0,009$ ) et l'IHA ( $p = 0,034$ ) où il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

**Tableau 7 : tableau comparatif entre les résultats à un an des deux groupes**

Paramètre	Groupe	Moyenne	Intervalle de confiance à 95 % pour la moyenne		Valeur P
			Borne inférieure	Borne supérieure	
<b>RÉSULTATS FONCTIONNELS à 1 AN</b>					
MAVC (logMAR)	A	0,0615	0,0021	0,121	0,074
	B	0,152	0,641	0,240	
<b>RESULTATS TOPOGRAPHIQUES à 1 AN</b>					
Astigmatisme antérieur	A	3,72	2,92	4,51	0,101
	B	4,67	3,8	5,54	
K max (D)	A	56,04	53,86	58,22	0,655
	B	55,38	53,32	57,45	
K moy 3 mm centraux (D)	A	48	46,65	49,34	0,907
	B	47,88	46,30	49,45	
Ro	A	7,22	7,08	7,36	0,843
	B	7,24	7,08	7,40	
ARC	A	6,63	6,41	6,85	0,254
	B	6,82	6,57	7,08	

PRC	A	4,77	4,57	4,96	0,009
	B	5,13	4,93	5,33	
Pachymétrie minimale	A	419	407,17	430,83	0,014
	B	438,50	428,19	448,81	
KI	A	1,21	1,16	1,26	0,775
	B	1,20	1,17	1,24	
ISV	A	87,93	74,38	101,48	0,435
	B	81,44	71,56	91,32	
IVA	A	0,91	0,73	1,09	0,230
	B	0,78	0,65	0,91	
CKI	A	1,05	1,03	1,07	0,894
	B	1,05	1,03	1,07	
Rmin	A	6,08	5,85	6,31	0,617
	B	6,16	5,93	6,39	
IHA	A	28,69	19,51	37,87	0,034
	B	42,02	33,43	50,61	
IHD	A	0,09	0,07	0,11	0,323
	B	0,10	0,08	0,12	
Rms coma- like	A	2,52	1,97	3,06	0,239
	B	2,13	1,76	2,50	
ACP	A	46,22	45,49	46,94	0,381
	B	44,78	41,40	48,15	
HORMSE	A	2,51	2,01	3,00	0,498
	B	2,31	1,96	2,65	

## 6.7. Complications et échec :

### 6.7.1. Précoces

- ✓ La douleur post opératoire : Tous les patients ont accusé une douleur post opératoire de degré variable pendant la première nuit.
- ✓ Infiltrats stériles : chez deux patients ( un dans chaque groupe )  
( Figure 31 - 32 )
- ✓ Retard de cicatrisation épithéliale : Cicatrisation au bout de 72 heures chez un seul patient du groupe A et aucun patient du groupe B.
- ✓ La kératite infectieuse chez deux patients du groupe A en rapport avec la non application de traitement post opératoire . Dans les deux cas la récupération fonctionnelle était bonne. ( Figure 33 )
- ✓ Un cas d'œdème de cornée qui a régressé après 4 jours de traitement symptomatique dans le groupe A et aucun cas pour le groupe B .  
(Figure 34 )



Figure 31 : Infiltrat aseptique post CXL

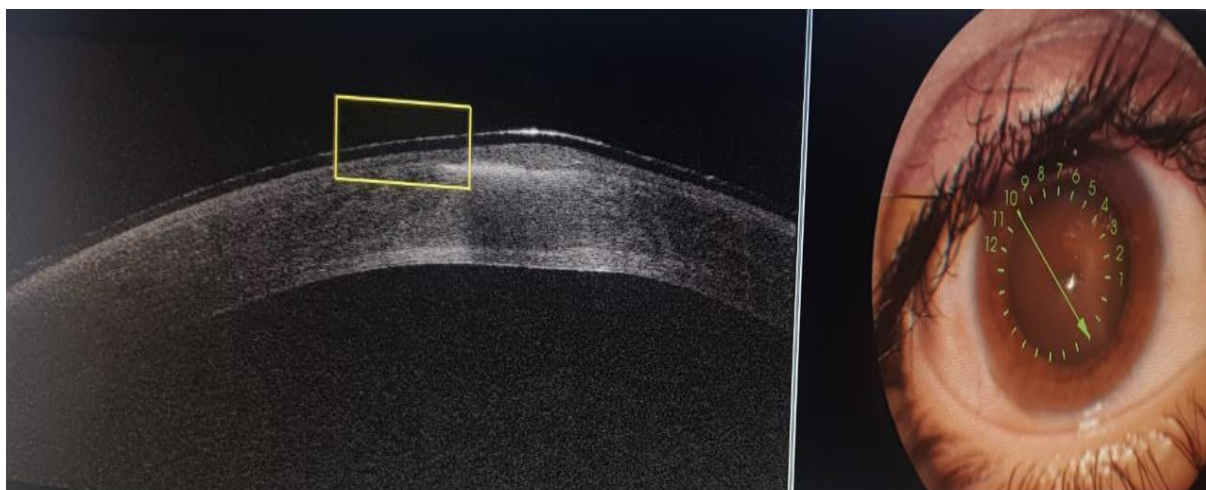


Figure 32 : OCT d'un infiltrat cornéen aseptique axial post CXL



Figure 33 : Abcés de cornée faisant 3,5mm de grand axe, haze cornéen axial et plis descemetiques



Figure 34 : œdème cornéen diffus

#### 6.7.2. Tardives

✓ Haze cornéen : (figure 35 )

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

- 6 patients du groupe A et 6 du le groupe B ont présenté un haze transitoire coté à 0,5+ (Trace de haze à peine détectable)
- 5 patients du groupe A et 6 du groupe B ont présenté un Haze coté à 1+ (Haze faible n'affectant pas la réfraction)

Dans tous les cas, ce haze a disparu à la consultation du 3 ème mois.

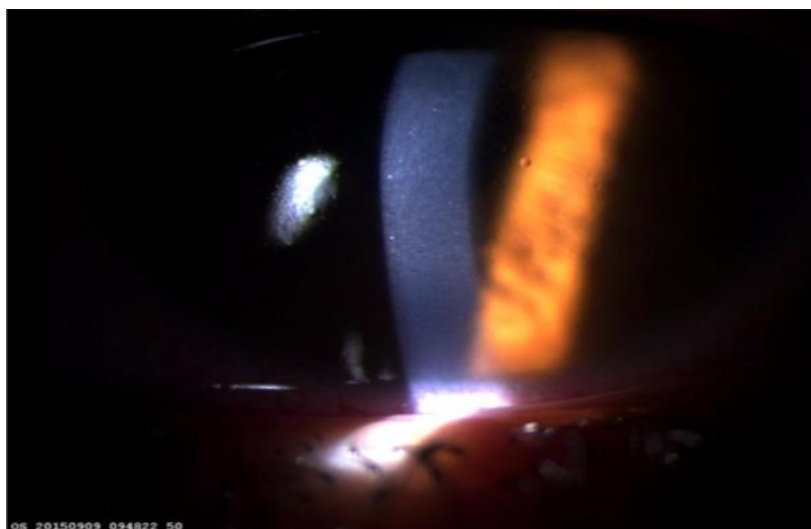
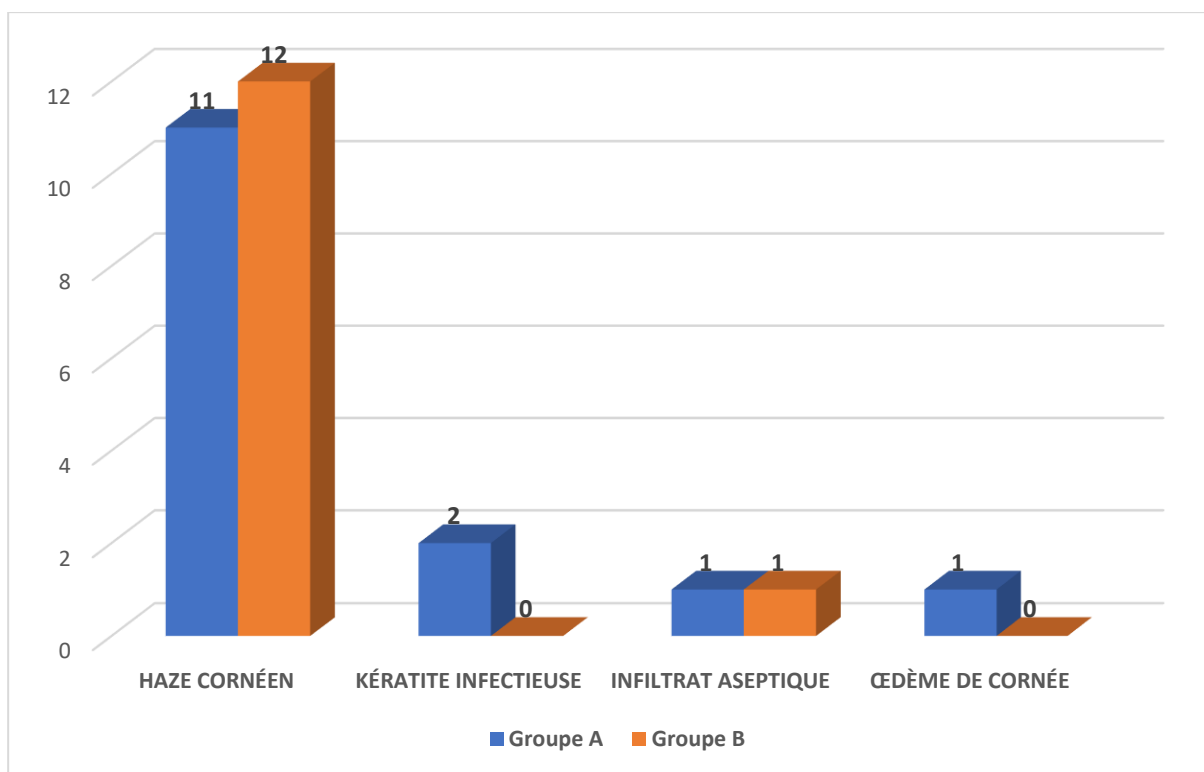


Figure 35 : Haze cornéen



Graphique 32 : Répartitions des complications en fonction des groupes

### 6.7.3. Echec du CXL

Il est défini par :

Une progression de la kératométrie de plus de 1 D en 6 mois ou plus de 2 D en un an : constatée pour deux yeux chaque groupe ( 4%) . Une pachymétrie minimale fine (< 400  $\mu\text{m}$ ) était la cause du non retraitement de la majorité de ces yeux .

### 6.7.4. Retraitement

Le retraitement a été pratiqué après un an chez un enfant de 15 ans (Groupe A) chez qui on a constaté une évolution de la maladie avec une pachymétrie ne contre indiquant pas un retraitement par CXL . La date de ce retraitement était en dehors de notre période d'étude .

## **IV. DISCUSSION**

### **1. Le crosslinking du collagène cornéen**

#### **1.1. Structure du collagène et historique du crosslinking**

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

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

Les premières expériences ont impliqué la dégradation du collagène normale ou la synthèse de collagène anormale dans la pathogenèse du kératocône, avec une expression accrue des enzymes protéolytiques et lysosomales et une diminution des inhibiteurs de protéase. (4)

Dans les années 90, Khadem et al ont travaillé sur l'identification de « colles biologiques » et leur activation par la chaleur ou la lumière afin d'augmenter la résistance du collagène stromal, ces travaux ont constitué l'ébauche de traitement ciblé des mécanismes pathogènes sous-jacents de kératocône. (5)

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



Le traitement par riboflavine / UVA a été adapté à la cornée par Seiler et al. au milieu des années 1990, qui a également testé d'autres systèmes de CXL . (6)

En 2003, une percée clinique et expérimentale a été réalisée par Wollensak et al quand ils ont signalé l'efficacité clinique et la biocompatibilité de la riboflavine / UVA dans les cornées humaines, ce qui a ouvert la voie pour les essais cliniques avec utilisation du CXL pour le traitement d'affections ectatiques telles que le kératocône évolutif , la dégénérescence marginale pellucide et l'ectasie post LASIK , complication grave de la chirurgie réfractive au laser .

A partir de l'année 2008, la technique a été utilisée pour le traitement des kératites infectieuses qu'elles soient bactériennes ou fongiques (7)

## **1.2. Les acteurs du crosslinking**

### **1.2.1. La riboflavine**

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

Cette pénétration de riboflavine (poids moléculaire de 376,40ng/mol) est limitée par l'épithélium qui forme une barrière grâce aux tight-junctions présentes entre les cellules épithéliales (8) . Ainsi, le protocole conventionnel de CXL du collagène recommande une désépithélialisation avant l'application de riboflavine (9). Ensuite, l'instillation de riboflavine doit être poursuivie pendant 20 à 30 minutes afin de garantir une concentration stromale suffisante (10).

La concentration en riboflavine est maximale dans le stroma antérieur et diminue progressivement dans les couches plus profondes (11) .

La concentration de 0,1 % de riboflavine a été choisie pour traiter les cornées d'au moins 400  $\mu\text{m}$  car l'effet biomécanique de la riboflavine est indépendant de sa concentration pour des concentrations allant de 0,015 à 0,5%, et parce qu'une faible concentration de riboflavine évite les dommages causés par les UV (12) . Le dosage de la riboflavine à 0,1 % est donc un compromis entre efficacité (90 % des rayons absorbés par le stroma) (13) et sécurité (pas de lésion endothéliale ou endoculaire).



Figure 36 : structure chimique de la riboflavine

---

### 1.2.2. Les UVA

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

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

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

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

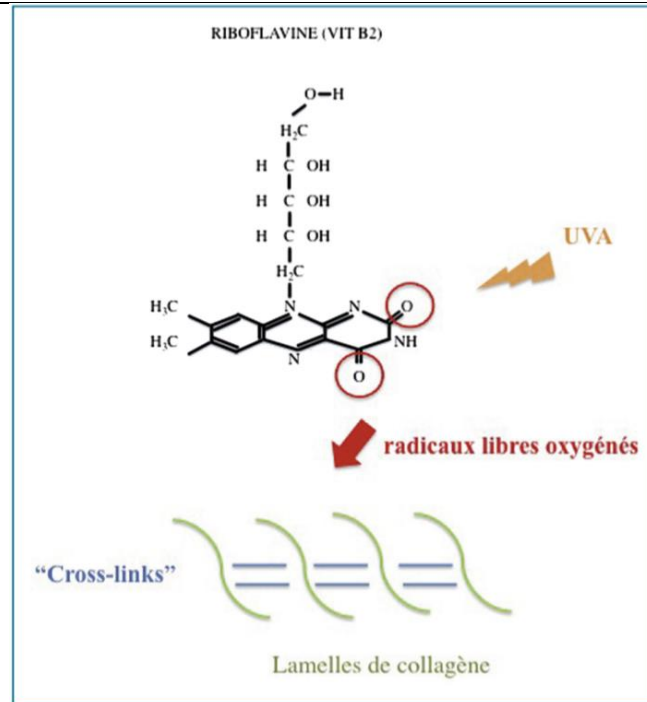


Figure 37 : Principe du crosslinking du collagène cornéen

### 1.3. Les principes de fonctionnement

Le renforcement du collagène cornéen par crosslinking a été initialement décrit dans les années 90 lorsque des chercheurs de l'Université de Dresden, en Allemagne, ont découvert que les patients diabétiques étaient rarement diagnostiqués porteurs de kératocône en raison d'un crosslinking médié par la glycosylation qui se produit avec les fibres de collagène cornéen. Ils ont pensé à développer une technique qui induirait des effets de réticulation similaires chez des sujets kératocôniques non diabétiques (14).

Après des recherches approfondies, le CXL du collagène cornéen avec de la riboflavine et des UVA a été introduit comme traitement efficace pour le kératocône (2) (3). Il s'agit d'un processus de photopolymérisation complexe qui se compose d'une phase aérobie et d'une phase anaérobie.

Pendant la phase aérobie, les molécules de riboflavine absorbent les UVA et sont excitées pour former un état « singulet excité » ou « réactif en triplet » de riboflavine . La riboflavine en triplet excitée interagit avec l'oxygène triplet dans l'atmosphère pour former de l'oxygène singulet actif. Cet oxygène singulet interagit avec les groupes carbonyle des collagènes pour former des réticulations.

Pendant la phase anaérobie, l'appauvrissement en oxygène amène la riboflavine en triplet à former des radicaux de riboflavine qui interagissent avec le stroma cornéen, créant des réticulations entre les molécules de collagène (15) (16) (17) (Figure 38 ).

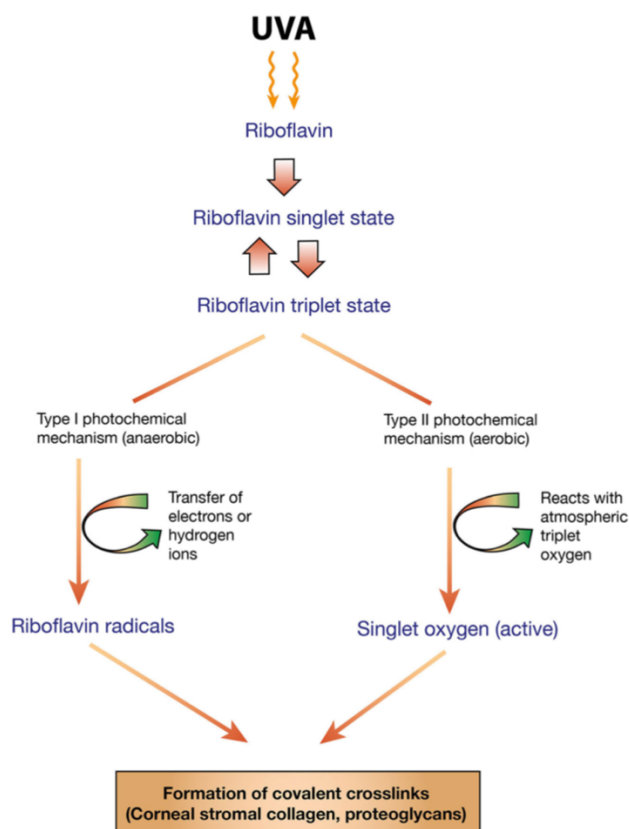


Figure 38 : Mécanisme du crosslinking du collagène cornéen avec la riboflavine : voies aérobie et anaérobie entraînant la formation de ponts entre les fibres de collagène

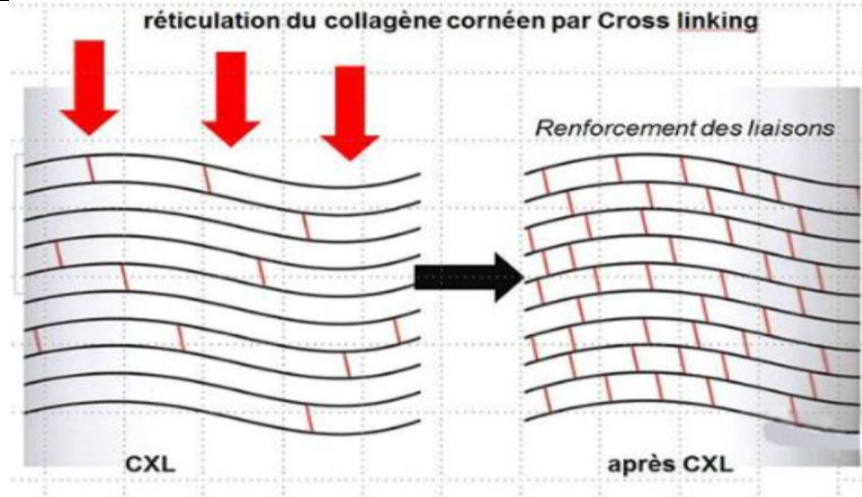


Figure 39 : effet du crosslinking sur la cornée (création de « crosslinks » entre les fibres de collagène) (18)

#### 1.4. La technique et la procédure du CXL

##### 1.4.1. Préparation du patient

Quel que soit le protocole utilisé, le traitement est réalisé au bloc opératoire, en conditions stériles.

Le patient reçoit , 1 heure avant et 30 minutes avant le début de la procédure, une goutte de pilocarpine 2% afin de protéger les structures endo-oculaires des UVA.

L'anesthésie est topique.

Le patient est en décubitus dorsal.

##### 1.4.2. Différents protocoles de CXL

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

---

a. CXL conventionnel

• **Protocole classique**

Il s'agit du protocole de référence dans toutes les études parues sur le cross-linking (3) (19) (20) (21) . C'est le premier à avoir montré son efficacité à moyen terme sur la stabilisation du kératocône.

Une goutte de lidocaïne est instillée dans l'œil à traiter. Un blépharostat est ensuite installé.

La première étape consiste en une **désépithélialisation** des 8 mm centraux sous microscope afin de permettre une meilleure pénétration intra-cornéenne de la riboflavine. Un collyre à la cocaïne peut être imprégné pendant environ 10 secondes sur la cornée juste avant pour aider cette désépithélialisation. On ré-instille ensuite une goutte de lidocaïne puis on passe à la phase suivante.

La deuxième étape ou **phase d'imprégnation de la Riboflavine** consiste à appliquer du Ricrolin® sur la cornée toutes les 2 minutes pendant 20 minutes.

La troisième étape est la **phase d'irradiation**. La tête optique de la lampe UV Vega CBM X Linker avec puissance d'irradiation à 3 mW/cm<sup>2</sup> est placée au dessus du patient et il faut l'aligner pour obtenir une mise au point précise. Cela est possible grâce à un système de focalisation par un spot. L'irradiation peut alors débuter. Celle-ci dure 30 minutes. Pendant l'irradiation, une goutte de Ricrolin® est instillée toutes les 5 minutes .

En fin de procédure, la surface oculaire est nettoyée à l'aide de sérum physiologique, une goutte d'antibiotique est instillée et une lentille pansement est mise en place jusqu'à ré-épithélialisation (en général 3 jours).

---

Le traitement post-opératoire comprend une lentille pansement , un antibiotique local pendant 7 jours, un corticoïde local et des agents mouillants pendant 1 mois . Dans la plupart des cas, la lentille est enlevée au bout de 5 jours. (22)

- **Protocole modifié**

De nouvelles machines de CXL ont été développées pour réduire le temps d'irradiation des cornées avec les UVA.

En effet, d'après la loi de Bunsen-Roscoe, on peut augmenter la puissance d'irradiation (jusqu'à 50mW/cm<sup>2</sup>) en diminuant le temps d'exposition aux UVA (au moins 2minutes d'exposition), tant que la dose totale délivrée (5,4 J/cm<sup>2</sup> ) reste la même (23) .

Ainsi, Schumacher et al. ont étudié sur des cornées de porcs, un protocole utilisant une lumière UVA d'une puissance de 10 mW/cm<sup>2</sup> pendant 9 minutes réduisant ainsi la durée du CXL d'une heure à 40 minutes (24). La dose totale délivrée est la même dans les 2 protocoles, à savoir 5,4 J/cm<sup>2</sup> comme recommandé. Ces auteurs ont montré que la rigidité cornéenne obtenue était équivalente à celle obtenue avec le protocole conventionnel.

Actuellement, une publication chez l'homme a montré une stabilisation du Kmax et de la MAVC à 1 an avec ce protocole de CXL (25). De même, il n'y aurait pas de différence significative concernant la profondeur de la ligne de démarcation mesurée en OCT SA entre le protocole conventionnel de CXL et le protocole modifié (323 µm en moyenne) (26). Le protocole conventionnel modifié de CXL aurait ainsi les mêmes résultats que le protocole classique.



- **Protocole classique pour cornées fines**

Pour les cornées ayant une pachymétrie minimale après désépithélialisation inférieure à 400  $\mu\text{m}$ , il existe une alternative au protocole conventionnel de CXL. Cela consiste à utiliser une riboflavine hypo-osmolaire qui va faire gonfler la cornée juste avant l'irradiation. Ce protocole est donc identique au protocole conventionnel à l'exception du type de riboflavine utilisée.

Après l'instillation de riboflavine hypo-osmolaire et avant d'irradier la cornée, il faut faire une mesure pachymétrique peropératoire afin de vérifier que le lit stromal résiduel fait bien 400  $\mu\text{m}$ .

L'analyse des différentes publications sur l'efficacité et l'innocuité chez l'homme du CXL conventionnel avec riboflavine hypotonique, montre que les patients étudiés avaient des pachymétries hors épithélium comprises entre 320 et 399  $\mu\text{m}$  (27) (28). Il serait donc légitime de proposer un CXL conventionnel avec riboflavine hypo-osmolaire pour des cornées ayant une pachymétrie supérieure à 320  $\mu\text{m}$  après ablation épithéliale.

- b. CXL accéléré**

L'une des pistes d'amélioration de la procédure de CXL est donc le raccourcissement du temps d'irradiation par les UVA. Le CXL accéléré est un nouveau procédé qui a révolutionné le CXL standard, il permet de réduire le temps de traitement d'une heure à 3 minutes ou moins. La réduction du temps de la procédure est rendue possible par l'augmentation de la puissance des UVA et la réduction du temps d'exposition, ainsi la quantité d'énergie appliquée sur la cornée est équivalente à celle du CXL standard. A noter que l'efficacité diminue au fur et à mesure de la diminution du temps de traitement. (figure 40)

Plusieurs protocoles accélérés sont proposés :

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

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

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

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

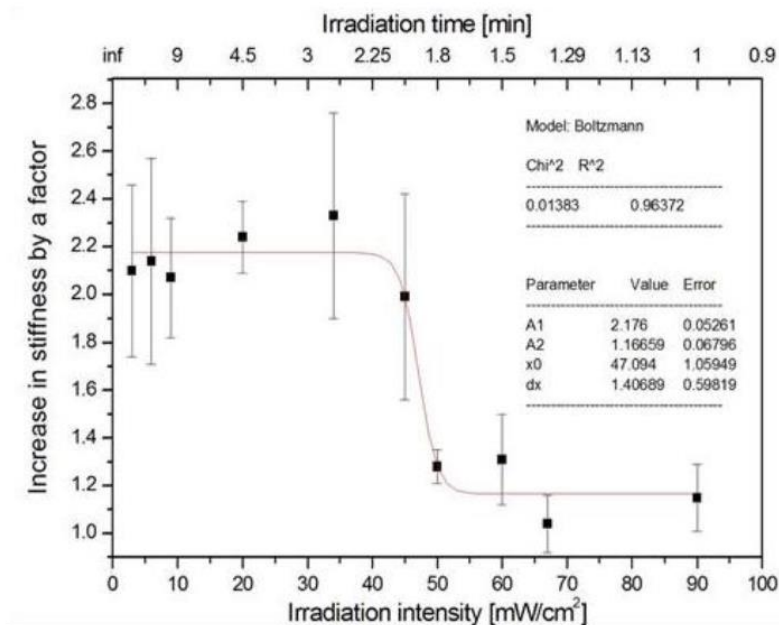


Figure 40 : Courbe de rigidité cornéenne en fonction de la puissance d'irradiation UVA pour une même énergie de 5,4 J/ cm<sup>2</sup> (29)

En 2014 , Kymionis et al. (30) ont conclu que la ligne de démarcation du protocole accéléré modifié (14 min , 9mW/cm<sup>2</sup>) est située au même niveau de profondeur par rapport au protocole standard (30 min 3mW/cm<sup>2</sup>) et suggèrent qu'il peut remplacer ce dernier. A noter que le protocole délivre une énergie de 7,5J/cm<sup>2</sup> contre 5,4J/cm<sup>2</sup> délivrée par le protocole standard.

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

Les résultats des études expérimentales et cliniques suggèrent que le protocole accéléré a des effets biomécaniques et une sécurité similaire au protocole conventionnel. (31)

c. CXL transépithélial

Le principe du protocole trans-épithélial est d'éviter une désépithélialisation. Cela permet ainsi de diminuer les douleurs et la baisse d'acuité visuelle post-opératoires immédiates, de diminuer le risque d'infection post-opératoire et de réaliser un cross-linking chez des patients ayant une pachymétrie inférieure à 400 µm en pré-opératoire (ce qui contre-indique un cross-linking conventionnel ou accéléré).

Le principal problème avec ce traitement est la barrière que constitue l'épithélium cornéen à l'absorption de Riboflavine. Ainsi, le principe est d'utiliser des molécules capables de rendre l'épithélium perméable sans le retirer, comme l'EDTA et le trométamol.

Une solution de Riboflavine spéciale est donc utilisée dans ce protocole : il s'agit du Ricrolin TE ® contenant de la riboflavine à 0,1%, du Dextran, de l'EDTA et du Trométamol.

La phase d'imprégnation au Ricrolin TE® dure 30 minutes avec une instillation toutes les 2 minutes, puis la phase d'irradiation est identique au protocole conventionnel modifié .

La fin de procédure et le traitement post-opératoire sont identiques au protocole conventionnel sauf la pose de lentille pansement qui n'a pas besoin d'être effectuée étant donné l'absence de désépithélialisation.

Concernant l'efficacité de ce protocole, les résultats de petites séries publiées sur un recul court sont variables. Une étude prospective sur 26 yeux avec un recul de 2 ans a constaté une amélioration pendant les 6 premiers mois puis une aggravation à 2 ans de la kératométrie (32). Une autre étude portant sur 24 patients retrouvait une efficacité similaire des deux traitements à un an, mais il existait un biais de recrutement puisque les patients traités par cross-linking trans-épithélial avaient tous un keratocône avancé avec une pachymétrie < 400 µm (33).

#### **d. L'iontophorèse transcornéenne de la riboflavine**

La iontophorèse est une nouvelle technique, non invasive, utilisée pour faire pénétrer la Riboflavine dans la cornée en l'absence de désépithélialisation. Elle utilise un courant électrique pour faire passer des molécules chargées électriquement. La Riboflavine a un faible poids moléculaire et est chargée négativement.

Le protocole consiste à placer la Riboflavine à 0,1% dans le matériel de iontophorèse, c'est à dire dans un anneau de succion posé sur la cornée, rempli de Riboflavine et connecté à un courant électrique de 1 mA par deux électrodes (une électrode cornéenne et une électrode de retour collée sur le front). Cette **phase d'imprégnation** dure 5 minutes.

Ensuite la **phase d'irradiation** aux UVA dure 9 minutes avec une puissance de 10 mW/cm<sup>2</sup>.

La fin de l'intervention et le traitement post-opératoire sont identiques au protocole conventionnel, sauf la mise en place de lentille pansement qui n'est pas nécessaire.

Actuellement, il existe peu de publications sur l'efficacité de cette technique.

**e. Récapitulatif des différents protocoles**

**Tableau 8 : tableau récapitulatif des différents protocoles de CXL du collagène cornéen**

	Désépithélialisation	Riboflavine	Imprégnation	UVA
Protocole conventionnel	+	Riboflavine 0,1 % dextran 20% Ricrolin®	20 minutes	30 minutes 3 mW/cm <sup>2</sup>
Protocole conventionnel modifié	+	Riboflavine 0,1 % dextran 20% Ricrolin®	20 minutes	9 minutes 10 mW/cm <sup>2</sup>
Protocole conventionnel pour cornées fines	+	Riboflavine 0,1 % hypotonique Ricrolin TE®	20 minutes Pachymétrie peropératoire	30 minutes 3 mW/cm <sup>2</sup>
Protocole accéléré	+	Riboflavine 0,1 % dextran 20% Vibex®	10 minutes	3 minutes 30 mW/cm <sup>2</sup>
Protocole transépithélial	–	Riboflavine 0,1 % dextran, trométamol, EDTA Ricrolin TE®	20 minutes	9 minutes 10 mW/cm <sup>2</sup>
Protocole iontophorèse	–	Riboflavine 0,1 % hypotonique Ricrolin +®	5 minutes	9 minutes 10 mW/cm <sup>2</sup>

mW : milliwatt.

**1.5. Indications du CXL**

**1.5.1. Dans le kératocône**

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

L'objectif du CXL est :

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

a. Le kératocône évolutif

Seuls les kératocônes évolutifs nécessitent un traitement par CXL.

Actuellement, la définition d'un kératocône évolutif se base sur la topographie cornéenne et n'est pas consensuelle.

On peut considérer un kératocône comme évolutif lorsque chez un patient de moins de 40 ans, on note sur 2 examens topographiques différents à 6 ou 12 mois d'intervalle, une aggravation du Kmax, de l'astigmatisme cornéen, de l'équivalent sphérique ou de l'amincissement cornéen (34).

Les valeurs exactes traduisant l'aggravation et l'intervalle entre les 2 examens ne sont cependant pas clairement définies dans la littérature.

De ce fait, les études citées dans le tableau ont utilisé des critères différents pour définir les kératocônes évolutifs.

Malgré ses différences dans la définition du caractère évolutif du kératocône, les résultats entre les études correspondent, ce qui tend à prouver que le CXL du collagène est efficace sur les kératocônes rapidement évolutifs (critères de Vinciguerra et al.) mais aussi sur les kératocônes moins évolutifs (critères de Greenstein et al.).

Tableau 9 : Critères adoptés pour évaluer la progression d'un kératocône

Critère	Période	Wollensak et al (3)	Vinciguerra et al (35)	Greenstein et al (36)	Raiskup-wolf et al (37)	Wittiq-Silva et al (38)	Hersh et al (39)	Asri et al (40)
K moy > 1D	6 mois							*
	1 an				*			
K moy ≥ 1,5 D	6 mois		* (sur 3 topographies)					
K moy > 2D	1 an							*
K max ≥ 1D	1 an	*				*		
	2 ans						*	
K min ≥ 1D	2 ans			*				
Diminution de la pachymétrie centrale ≥ 5%	6 mois		* (sur 3 topographies)					
Adaptation en lentilles de contact	2 ans	*			*			
BAV rapportée par le patient	-	*			*			
Augmentation de la sphère	≥ 3 D		*					
	≥ 0,5 D					*		
		2 ans			*		*	
Augmentation du cylindre	≥ 3 D		*					
	≥ 1D					*		
		2 ans			*		*	
Perte de ligne d'AV	1 an							*

---

Sur la base des indications publiées, dans de nombreux cas de kératocône , l'ophtalmologue après le premier examen rencontrera un problème pour diagnostiquer une progression du kératocône .

Il doit attendre pour documenter une nouvelle détérioration des données topographiques et/ou une perte fonctionnelle avant de prendre une décision concernant le CXL. Cela peut être inacceptable pour ceux qui ont déjà un kératocône avancé avec une baisse d'acuité visuelle importante ou chez des patients à haut risque de progression de kératocône ou pour ceux qui ont peur d'une nouvelle progression de la maladie .

Il est donc important d'identifier le «groupe à haut risque» avec un plus grand risque de progression du kératocône ou ceux qui peuvent avoir une perte de vision fonctionnelle importante même avec une progression mineure. Chez ces patients, l'approche du CXL doit être différente et l'expérience du praticien et le jugement clinique jouent un rôle majeur dans la prise de décision.

**Groupe à haut risque :**

- A. Un kératocône du sujet jeune présente un risque élevé de progression. Chez **les jeunes patients, en particulier à l'âge pédiatrique**, le kératocône peut progresser rapidement et de manière imprévisible. Dans l'étude CLEK, 53% des patients kératocôniques au cours de la deuxième décennie de leur vie avaient des valeurs K augmentées de 3 D ou plus pendant 8 ans de suivi. Les autres facteurs prédictifs moins significatifs mais importants de progression du kératocône sont **les frottements oculaires chroniques , les opacités cornéennes et les non-caucasiens (41)** .
- B. **Le deuxième œil d'un patient atteint de kératocône** présente un risque élevé de progression . Chez les patients atteints de kératocône cliniquement



---

unilatéral , environ le tiers des yeux controlatéraux avaient une progression de la maladie dans les 8 ans suivant le suivi (42).

- C. L'utilisation régulière de **stéroïdes** peut influencer la progression de la KC (43) . Il existe également des études selon lesquelles pendant la **grossesse**, le kératocône peut progresser plus rapidement ou recommencer à progresser, même dans un kératocône stable et sans progression à long terme, probablement en raison de changements hormonaux (44).

Par conséquent, **une jeune femme avec un kératocône qui «devrait» avoir plusieurs grossesses** devrait également être considérée dans le «groupe à haut risque».

- D. Patients kératocôniques qui peuvent avoir **une perte fonctionnelle importante en raison d'une progression mineure / minimale de la maladie** .

Par exemple , les patients présentant un kératocône sévère avec une vision fonctionnelle à l'aide des lentilles de contact sont à risque, car toute nouvelle progression de la KC peut entraîner une incapacité d'adaptation des lentilles de contact et nécessitera une transplantation cornéenne.

Fait intéressant, des antécédents familiaux de kératocône avancé ne prédisent pas une progression chez un autre membre de la famille porteur de kératocône (45).

#### **Groupe à faible risque :**

Dans le «groupe à faible risque», le risque de progression du kératocône est moindre. Ces patients sont généralement **plus âgés** et ont un kératocône depuis longtemps avec des changements de réfraction lents ou stables. Ces patients nécessitent un suivi. Cependant, la connaissance commune que la progression du kératocône s'arrête entre les âges de 30-40 ans n'est pas précise (44) (46) .

---

Il convient également de prendre en compte des habitudes telles que le **tabagisme** ou des maladies telles que le **diabète sucré**, qui peuvent retarder la progression de la maladie en raison d'un processus de CXL naturel amélioré dans les tissus humains (47) (48).

**b. Le kératocône pédiatrique**

Le kératocône pédiatrique est connu pour être une forme bien plus agressive et évolutive que ceux de l'adulte, nécessitant souvent à terme une greffe de cornée. Pour ceci on a proposé de traiter au moment du diagnostic, et de ne pas attendre la progression (49).

Toutes les études publiées rapportent une efficacité sur la stabilisation de la maladie chez les enfants : amélioration de l'acuité visuelle, stabilisation réfractive et topographique (50), Chatzis et Hafezi ont eu des résultats similaires sur deux ans;

Cependant, ils ont noté une certaine progression kératométrique à trois ans de suivi. Ils suggèrent que le CXL pédiatrique peut ne pas fournir une stabilité à long terme comparativement aux adultes et peut nécessiter un nouveau traitement en particulier chez les patients qui ont un frottement oculaires chronique après le CXL. (49)

**c. Le kératocône chez la femme enceinte**

La grossesse et certains traitements hormonaux favoriseraient la progression des ectasies cornéennes (51) (52) . Ainsi, il est recommandé de suivre de manière rapprochée les femmes enceintes, et de réaliser un CXL après la grossesse si le kératocône devient évolutif (53). Actuellement, on évite de réaliser un CXL pendant la grossesse car aucune étude n'a prouvé son innocuité sur les femmes enceintes. Par ailleurs, les complications qu'il pourrait engendrer comme une infection cornéenne seraient difficiles à traiter chez ces patientes.

---

### 1.5.2. Autres indications

#### a. La dégénérescence marginale pellucide

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

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

#### b. Ectasie post-lasik

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

Plusieurs études ont rapporté l'effet bénéfique du CXL conventionnel sur la stabilisation des ectasies post-LASIK. Les études ont été menées sur des groupes de 10 à 20 yeux ayant un suivi de 1 à 2ans après CXL, et ont montré une stabilisation, voire une amélioration du Kmax et de la MAVC (54).

---

**c. Kératites infectieuses**

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

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

**d. Kératopathie bulleuse**

La kératopathie bulleuse résulte d'une décompensation endothéliale et entraîne un œdème cornéen chronique et parfois douloureux. Wollensak et al. ont montré que le CXL diminuait l'œdème cornéen, dans la kératopathie bulleuse ou les rejets de greffe cornéenne (55) . Ils ont montré que la transparence cornéenne augmentait et la pachymétrie diminuait jusqu'à 6 mois après le traitement.

**1.6. Les Contre-indications du CXL**

1. Pachymétrie minimale inférieure à 400 microns (un protocole trans-épithélial peut être réalisé)
2. Primo infection herpétique car risque de réactivation virale
3. Infection cornéenne active
4. Présence de cicatrice ou d'opacité cornéenne
5. Antécédent de pathologie endothéliale
6. Sécheresse oculaire sévère ou pathologie sévère de surface , trouble de la cicatrisation épithéliale
7. Pathologie auto-immune (relatif)

---

### 1.7. Complications

Koller et al. ont réalisé une étude prospective sur 117 yeux de 99 patients ayant un kératocône, et ont évalué les complications et les échecs du CXL survenus pendant la première année postopératoire (56).

Les complications étaient définies comme les yeux ayant perdu au moins 2 lignes d'acuité visuelle en 1 an.

Les échecs étaient définis comme les yeux ayant une augmentation du Kmax d'au moins 1 D en 1 an.

Le taux de complications était de 2,9 % et le taux d'échec de 7,6%.

L'âge supérieur à 35ans et la MAVC préopératoire supérieure à 20/25 étaient des facteurs de risque de complications. De même, une Kmax préopératoire élevée (> 58 D) était aussi un facteur de risque d'échec.

#### **Infections cornéennes**

La survenue d'infections cornéennes post-CXL a été peu décrite (57) (58).

Des auteurs australiens ont décrit le cas d'un patient traité par CXL conventionnel et qui a présenté un abcès cornéen polymicrobien (staphylocoques et streptocoques) à j1 postopératoire (59).

Par ailleurs, Kymionis et al. ont recensé un cas de kératite herpétique post-CXL chez un patient sans antécédent (60).

Ils ont aussi décrit un cas de kératite lamellaire diffuse de stade 3 diagnostiqué 1 jour après un CXL pour ectasie post-LASIK. Un traitement de 15 jours par corticoïdes topiques a permis la résolution complète de cet épisode de SOS syndrome (61).

Plus fréquemment, des infiltrats stériles périphériques peuvent être observés en postopératoire précoce d'un CXL.

### **Haze cornéen**

La présence d'un haze postopératoire transitoire est classique après la réalisation d'un CXL et serait même le témoin de son efficacité. En effet, la profondeur du haze stromal tout comme la profondeur de la ligne de démarcation en OCT SA correspondraient à la profondeur d'efficacité du CXL. (56)

Le haze post-CXL serait maximal à 1 mois, avec une phase de plateau jusqu'à 3 mois suivi d'une diminution progressive avec sa disparition à 1 an sous traitement corticoïdes topiques.

Rarement ces hazes conduisent à une cicatrice stromale.

### **Cicatrices stromales**

Une cornée fine et/ou très conique seraient des facteurs de risque de survenue de cicatrice stromale après CXL.

### **Atteinte endothéliale**

Plusieurs cas de perte endothéliale ont été décrits après CXL dans la littérature (62) (63). Ils surviennent a priori quand un CXL conventionnel avec riboflavine isotonique est réalisé sur des cornées fines (<400 µm hors épithélium).

Pour certains auteurs, la riboflavine isotonique pourrait entraîner une diminution de la pachymétrie peropératoire et ainsi être responsable des dommages endothéliaux liés à des cornées plus fines lors du traitement.

### **Nécrose stromale**

Quelques rares cas de nécrose stromale ont été décrits après CXL dans la littérature. Les perforations cornéennes survenaient entre 1 semaine et 2 mois postopératoires et aucun facteur prédisposant n'a été retrouvé (64) (65). Chez un patient, l'instillation de diclofenac en postopératoire a été incriminée (66).

**En résumé :**

Les complications de la CXL sont **rare**s et principalement liées à la **désépithélialisation** (cicatrices cornéennes , kératite infectieuse et infiltrats stériles). Les atteintes endothéliales peuvent certainement être évitées en limitant le traitement aux cornées supérieures à 400 µm d'épaisseur, mais cette limite est probablement trop conservatrice et le traitement des cornées aussi fines que 323 µm peut être sûr.

## 2. Comparaison de nos résultats avec les principales séries de la littérature

Vu le manque de publications sur le protocole accéléré modifié (9 mW/cm<sup>2</sup>, 14 min) dans la littérature , nous avons comparé nos résultats à ceux des études portant sur les protocoles conventionnel (3 mW/cm<sup>2</sup>, 30 min) et d'autres protocoles accélérés notamment l'intermédiaire ( 9mW/cm<sup>2</sup> pendant 10 minutes ) qui est le plus utilisé .

### 2.1. Facteurs épidémiologiques

#### 2.1.1. L'âge

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

Tableau 10 : la moyenne d'âge chez certaines études de crosslinking pour kératocône

Etude	Protocole	Age moyen d'apparition
Brittingham 2014 (67)	<b>Conventionnel</b>	28,62 ± 10,53
Elbaz 2015 (68)		27,5 ± 8,5
Sadoughi 2016 (69)		19,4 ± 4,45
Ng 2016 (70)		36 ± 10,7
Toker 2017 (71)		21,1 ± 5,4
Choi 2017 (72)		25,6 ± 3,7
<b>Notre série</b>		<b>17,36 ± 4,62</b>
Kymionis a 2014 (26)	<b>Accéléré modifié</b>	26,2
<b>Notre série</b>		<b>18,8 ± 5,43</b>



### 2.1.2. Sexe ratio

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

**Tableau 11 : sexe ratio des différentes études portant sur le CXL pour kératocône**

Etude	Protocole	Sexe Ratio	
Viswanathan et al. 2013 (73)	<b>Conventionnel</b>	2	
Bikbova et al. 2016 (74)		2,2	
Rupin et al. 2017 (75)		3,57	
<b>Notre série</b>	<b>Accéléré modifié</b>		
<b>Groupe A</b>			<b>0,82</b>
<b>Groupe B</b>			<b>0,58</b>

### 2.2. Etude clinique

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

La variation de l'AV dans notre série rejoint la majorité des séries publiées qui ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative à un an pour le changement de l'AVSC et de la MAVC entre protocole conventionnel et intermédiaire .

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

**Tableau 12 : différence de moyenne d'AVSC et de MAVC pré et post-opératoire en  
logMAR ( période de suivi de 1 an )**

Auteurs	Protocole	Nombre d'yeux	Différence AVSC (log MAR)	p	Différence MAVC (log MAR)	p
Sadoughi et al 2016 (69)	Conventionnel Intermédiaire ( 9mW/cm <sup>2</sup> pendant 10 minutes )	15 15	- 0,04 ± 0,13 - 0,04 ± 0,93	0,09	- 0,05 ± 0,09 - 0,04 ± 0,93	0,98
Cummings et al 2016 (76)	Conventionnel Intermédiaire	66 37	- 0,11 ± 0,25 - 0,11 ± 0,14	0,09	- 0,08 ± 0,23 - 0,11 ± 0,86	0,98
Ng et al 2016 (70)	Conventionnel Intermédiaire	14 12			- 0,126 ± 0,194 - 0,021 ± 0,092	
Hagem et al 2017 (77)	Conventionnel Intermédiaire	20 20	- 0,06 ± 0,2 - 0,16 ± 0,25	0,09	- 0,11 ± 0,14 - 0,09 ± 0,08	0,98
Toker et al 2017 (71)	Conventionnel Intermédiaire	34 45	- 0,1 ± 0,16 - 0,21 ± 0,3	>0,05	- 0,11 ± 0,15 - 0,12 ± 0,23	>0,05
Notre série Groupe A Groupe B	Accélééré modifié Conventionnel	46 44			- 0,011 ± 0,15 - 0,076 ± 0,2	0,074

## 2.3. Etude paraclinique

### 2.3.1. Examen topographique

#### a. Kmax

Toutes les études s'accordent sur l'effet positif du crosslinking du collagène cornéen à stabiliser et à diminuer la kératométrie maximale quelque soit le protocole utilisé .

Dans notre étude , on ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les deux protocoles utilisés concernant le changement de Kmax à un an (  $p = 0,655$  ) . Les autres études ayant comparé le protocole conventionnel au protocole intermédiaire ont montré que le premier donnait de meilleurs résultats dans l'amélioration de la Kmax à un an (  $p = 0,05$  ) .

**Tableau 13 : changement de Kmax après CXL**

Auteurs	Protocole	12 mois	p
Cummings et al. 2016 (76)	Conventionnel	- 0,78 ± 0,23	0,05
	Intermédiaire	- 1,99 ± 1,76	
Ng et al. 2016 (70)	Conventionnel	- 1,8 ± 1,8	0,05
	Intermédiaire	- 0,3 ± 0,9	
Sadoughi et al. 2016 (69)	Conventionnel	- 1,17 ± 3,02	0,05
	Intermédiaire	- 0,27 ± 1,05	
Hagem et al. 2017 (77)	Conventionnel	- 1,4 ± 1,5	0,05
	Intermédiaire	- 0,5 ± 1,7	
Notre série Groupe A Groupe B	Accélééré modifié	- 2,41 ± 2,51	0,655
	Conventionnel	- 1,27 ± 1,81	

**b. Pachymétrie minimale ( $\mu\text{m}$ )**

L'étude du changement de la pachymétrie minimale à un an a objectivé un amincissement plus important pour les patients traités par protocole accéléré modifié ( $-24,8 \mu\text{m}$ ) par rapport au protocole conventionnel ( $-7,9 \mu\text{m}$ ) ( $p = 0,014$ ). Ceci peut être la conséquence d'une apoptose accrue des kératocytes dans le protocole accéléré modifié qui délivre une énergie de  $7,5\text{J}/\text{cm}^2$  contre  $5,4\text{J}/\text{cm}^2$  délivrée par le protocole conventionnel. Une autre explication est une plus grande compacité cornéenne après ce protocole en raison d'un volume cross-linké plus élevé. Ces données rejoignent celles de la littérature notamment les études de Cinar et al, Chow et al et Ng et al qui ont montré que l'amincissement cornéen était plus important dans le protocole conventionnel par rapport aux autres protocoles accélérés ( $p < 0,05$ ).

**Tableau 14 : changement de la pachymétrie minimale après CXL**

Auteurs	Protocole	12 mois	p
Cinar et al 2014 (78)	Conventionnel Intermédiaire	- 7 $\pm$ 24,53 - 2 $\pm$ 15,82	< 0,05
Chow et al. 2015 (79)	Conventionnel Rapide (18mW/cm2 pendant 5minutes)	- 29,92 $\pm$ 6,47 - 22,38 $\pm$ 8,76	< 0,05
Ng et al. 2016 (70)	Conventionnel Intermédiaire	- 8,6 $\pm$ 15,3 - 2,6 $\pm$ 13,3	< 0,05
Ramjoo et al. 2017	Conventionnel Rapide	- 2,2 $\pm$ 12,11 - 20,83 $\pm$ 84,57	< 0,05
Notre série Groupe A Groupe B	Accéléré modifié Conventionnel	- 24,8 $\pm$ 23,29 - 7,9 $\pm$ 21,57	0,014

**c. Astigmatisme cornéen**

Notre étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre le changement de l'astigmatisme cornéen après CXL conventionnel et accéléré (  $p = 0,101$  ) . Ce résultat rejoint celui de la littérature notamment les études de Cummings et al , Sadoughi et al et Toker et al.

**Tableau 15 : changement de l'astigmatisme après CXL**

Auteurs	Protocole	12 mois	p
Cummings et al. 2016 (76)	Conventionnel	0,64 ± 0,17	0,32
	Intermédiaire	0,22 ± 0,34	
Sadoughi et al 2016 (69)	Conventionnel	0,85 ± 1,11	0,32
	Intermédiaire	0,27 ± 1,7	
Toker et al. 2017 (71)	Conventionnel	0,28 ± 1,14	>0,05
	Intermédiaire	0,09 ± 0,70	
<b>Notre série</b>			
<b>Groupe A</b>	<b>Accéléré modifié</b>	<b>0,07 ± 0,93</b>	<b>0,101</b>
<b>Groupe B</b>	<b>Conventionnel</b>	<b>0,07 ± 0,78</b>	

**d. K moyen des 3 mm centraux**

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux protocoles concernant changement de la kératométrie moyenne des 3mm centraux (  $p = 0,907$  ) . Ce résultat rejoint celui de la littérature notamment les études de Ng et al , Sadoughi et al et Toker et al.

**Tableau 16 : changement de la kératométrie moyenne après CXL**

Auteurs	Protocole	12 mois	p
Ng et al. 2016 (70)	Conventionnel	- 0,7 ± 0,5	>0,05
	Intermédiaire	0 ± 0,3	
Sadoughi et al. 2016 (69)	Conventionnel	- 0,78 ± 3,3	>0,05
	Intermédiaire	- 0,36 ± 2,98	
Toker et al. 2017 (71)	Conventionnel	- 0,65 ± 1,32	>0,05
	Intermédiaire	- 0,83 ± 1,22	
<b>Notre série</b>			
<b>Groupe A</b>	<b>Accéléré modifié</b>	- 1,14 ± 1,01	<b>0,907</b>
<b>Groupe B</b>	<b>Conventionnel</b>	- 0,43 ± 1,55	

**e. Indices topographiques**

On a noté une différence significative à un an du CXL pour tous les indices topographiques sauf l'IHD pour le groupe A ( p = 0,051 ) et l'IHA pour le groupe B ( p = 0,081 ) . Même constat retrouvé dans l'étude de Toker pour l'IHA ( les deux protocoles) et l'IVA ( protocole intermédiaire ) .

On n'a relevé de différence significative entre les deux groupes que pour l'indice IHA ( p = 0,034 ) . Ce constat a été retrouvé dans l'étude de Toker pour l'indice IHD ( p < 0,05 ) .

**Tableau 17 : changement des indices topographiques après CXL**

Auteurs	Paramètre	Moyenne +/- déviation standard	
		Protocole conventionnel	Protocole accéléré
Toker et al. 2017 (protocole accéléré utilisé : 9mW/cm <sup>2</sup> pendant 10 minutes )  (80)	ΔKI	- 0.03 +/- 0.03	0.00 +/- 0.06
	ΔISV	- 9.53 +/- 9.14	- 3.67 +/- 17.54
	ΔRmin	0.15 +/- 0.27	0.16 +/- 0.20
	ΔIVA	- 0.11 +/- 0.13	- 0.03 +/- 0.16 *
	ΔCKI	- 0.01 +/- 0.03	- 0.02 +/- 0.03
	ΔIHA	- 9.90 +/- 26.52 *	- 7.09 +/- 30.14 *
	ΔIHD	0.02 +/- 0.02 **	- 0.01 +/- 0.03 **
Notre série (protocole accéléré utilisé : 9 mW/cm <sup>2</sup> , pendant 14 min )	ΔKI	- 0,006 ± 0,04	- 0,03 ± 0,049
	ΔISV	- 1,03 ± 10,09	- 9,96 ± 11,13
	ΔRmin	0,12 ± 0,188	0,25 ± 0,26
	ΔIVA	0,0006 ± 0,15	- 0,088 ± 0,16
	ΔCKI	- 0,124 ± 0,02	- 0,018 ± 0,17
	ΔIHA	- 6,73 ± 15,27 **	- 3,41 ± 25,25 * , **
	ΔIHD	0,034 ± 0,18 *	0,005 ± 0,03

\*pas de différence significative par rapport à la valeur pré-CXL

\*\* différence significative entre les deux groupes

**f. ACP**

A un an , l'ACP a diminué de façon significative dans les deux groupes (  $p=0,00$ ) sans différence entre les deux (  $p= 0,381$  ) . L'étude de Hassan et al. ( protocole conventionnel ) a trouvé que l'ACP ne changeait pas significativement à un an (  $p=0,59$  ) .

**Tableau 18 : changement de l'ACP après CXL**

Auteurs	Protocole	Pré CXL	12 mois
Hassan et al. 2013 (81)	Conventionnel	47,96 ± 3,46	47,37 ± 3,02 ( $p= 0,59$ )
<b>Notre série</b>			
<b>Groupe A</b>	<b>Accéléré modifié</b>	<b>46,64 ± 2,15</b>	<b>46,22 ± 1,94</b> <b>( <math>p = 0,00</math>)</b>
<b>Groupe B</b>	<b>Conventionnel</b>	<b>46,34 ± 3,14</b>	<b>44,78 ± 8,7</b> <b>(<math>p= 0,017</math>)</b>
			<b>P inter-groupe</b> <b>=0,381)</b>



### 2.3.2. Aberrométrie par pentacam

#### a. Rms coma-like

A un an , le rms coma-like a changé de façon significative dans les deux groupes (  $p=0,00$ ) sans différence entre les deux (  $p= 0,239$  ) . L'étude de Naderan et al. (protocole conventionnel ) a trouvé que le rms coma-like ne changeait significativement qu'à partir de 2 ans après cxi (  $p < 0,05$ ) .

**Tableau 19 : changement du rms coma-like après CXL**

Auteurs	Protocole	Pré-op	1 an
Naderan et al. 2017 (82)	Conventionnel	1,57 ± 0,53	1,52 ± 0,51
<b>Notre série</b>			
<b>Groupe A</b>	<b>Accéléré modifié</b>	<b>2,86 ± 1,66</b>	<b>2,52 ± 1,45 **</b>
<b>Groupe B</b>	<b>Conventionnel</b>	<b>2,09 ± 1,05</b>	<b>2,13 ± 0,98 **</b>

\*  $p < 0,05$

\*\* $P = 0,000$  ,  $p$  inter-groupe =0,239

#### b. HORMSE

A un an , le HORMSE a diminué de façon significative dans les deux groupes (  $p=0,00$ ) sans différence entre les deux (  $p= 0,239$  ) . Pour le protocole conventionnel , Greenstein et al. a trouvé que le HORMSE diminuait significativement à un an (  $p < 0,05$ ), pour Naderan et al la diminution ne devenait significative qu'à partir de 2ans du CXL (  $p < 0,05$ ) . Kirgiz et al. a trouvé que la diminution du HORMSE n'était pas significative à un an (  $p=0,68$ ) .

**Tableau 20 : changement du HORMSE après CXL**

Auteurs	Pré-op	1 an
Greenstein et al. 2013 (conventionnel) (83)	4,57 ± 2,09	4,11 ± 1,92 (p<0,05)
Naderan et al. 2017 (conventionnel) (82)	2,04 ± 0,44	1,99 ± 0,42 (p>0,05)
Kirgiz et al. 2019 (intermédiaire) (84)	4,66 ± 2,06	4,08 ± 2,01 (p = 0,68)
<b>Notre série</b>		
<b>Groupe A</b>	<b>2,95 ± 1,57</b>	<b>2,51 ± 0,32 *</b>
<b>Groupe B</b>	<b>2,37 ± 1,02</b>	<b>2,31 ± 0,9 *</b>

\* p=0,000 , p inter groupe =0,239

#### **2.4. Efficacité du crosslinking**

Dans notre étude , le taux de régression ou de stabilisation du kératocône à un an était de 91% pour le groupe A et de 84% pour le groupe B . Ces chiffres rejoignent ceux de la littérature . En effet , le taux d'efficacité des différents protocoles de CXL avoisine les 90 % .

**Tableau 21 : efficacité du CXL à 12 mois**

Auteurs	Régression	Stabilisation	Progression
Rupin et al. 2015. ( conventionnel ) (75)	47 %	44 %	9 %
Rupin et al. 2015 ( 10 mW/cm <sup>2</sup> , 9 min) (75)	25 %	69 %	6 %
Toker et al. 2017 (71) (conventionnel)	59%	35 %	6%
Toker et al. 2017 (71) (intermédiaire )	56%	38%	7%
<b>Groupe A</b>	<b>82 %</b>	<b>9 %</b>	<b>9 %</b>
<b>Groupe B</b>	<b>66 %</b>	<b>18 %</b>	<b>16 %</b>

### 2.5. Les complications et échec

Plusieurs études ont rapporté des complications après les deux procédures de CXL .

Sharma et al. (2012) ont trouvé un œdème cornéen dans 2,9 % des 350 yeux traités par C-CXL après environ 14 mois. En revanche, Mazzotta et al. (2012) ont rapporté une disparition de l'œdème cornéen 6 semaines après le C-CXL. Après l'A-CXL, ils ont également décrit la disparition de l'œdème cornéen après 6 mois (Mazzotta et al. 2016).

---

Hersh et al. (2017) ont rapporté que 3 yeux sur 102 avaient un haze cornéen cliniquement significatif 1 an après la C-CXL. Bozkurt et coll. (2017) n'ont signalé aucun cas de haze cornéen 24 mois après l'A-CXL. Dans l'ensemble, un haze cornéen transitoire est un phénomène courant après CXL, également rapporté dans l'étude de Sherif (2014).

Une complication très rare après CXL est la kératite microbienne. Shetty et al. (2014) ont trouvé 4 yeux atteints de kératite sur 1715 yeux subissant un C-CXL. Dans le groupe A-CXL, ils n'ont rapporté aucun cas de cette complication. Cependant, il convient de noter que ce groupe ne comprend que 325 yeux.

Le développement d'infiltrats cornéens stériles est une autre complication qui survient plus souvent après l'A-CXL (Cerman et al.2017).

Au total, les études n'ont pas objectivé de différence significative entre les complications à long terme pour les deux techniques de CXL. Le même constat a été retrouvé dans notre étude.

Du fait de nombre négligeable des cas de progression du kératocône après CXL, il n'y a pas de consensus définissant la progression ni de stratégie de prise en charge. La définition la plus adoptée est l'augmentation de plus d'une dioptrie de la kératométrie maximale sur un an, ou une perte de 2 lignes d'AV, ce taux est en moyenne de 8 à 10%. Il est de 9% dans notre étude pour le groupe A et 16% pour le groupe B.

---

## V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le CXL est la seule option thérapeutique dédiée à stopper l'évolution du kératocône pour l'instant .

Les protocoles conventionnel et accéléré modifié sont efficaces pour stabiliser la progression du kératocône .

Cependant, la diminution de la pachymétrie minimale après CXL était moins importante dans le groupe traité conventionnellement, indiquant que la méthode conventionnelle demeure la référence ( d'autant plus que la pachymétrie est un facteur déterminant dans le prise en charge du kératocône au long cours notamment dans la mise en place d'anneaux intra-cornéens , dans la chirurgie photo-ablative topo guidée et dans la reprise de CXL .... )

Des études plus importantes en nombre et en durée devront consolider ces données.

✓ Le point fort de notre étude

Le caractère prospectif

✓ Les points faibles de notre étude

Le nombre de patients inclus

Un recul pas assez long pour la comparaison entre les protocoles à 2 ans , 3 ans , 4 ans ...

## VI. ANNEXES

### 1. Classification de KRUMEICH

La classification d'Amsler-Krumeich (85) (86) prend en compte, en plus de la transparence cornéenne, la kératométrie centrale moyenne, la pachymétrie au point le plus fin et la puissance réfractive manifeste de la sphère et/ou du cylindre (Tableau 22 ). Cette classification a pour avantages de fournir des repères chiffrés pour surveiller une éventuelle progression, mais aussi pour classer le kératocône.

**Tableau 22 : la classification de Krumeich (d'après (85) (86) ) . Un seul critère est suffisant pour appartenir à un stade.**

STADE	CARACTERISTIQUES
STADE 1	<p>Myopie et/ou astigmatisme &lt; 5.00D                      Kératométrie moyenne des 3 mm centraux ≤ 48D                      Stries de Vogt , Pas de cicatrice                      Pachymétrie minimale ≥ 500 μm</p>
STADE 2	<p>Myopie et/ou astigmatisme compris entre 5.00D et 8.00D                      Kératométrie moyenne des 3 mm centraux &gt; 48 D et ≤ 53.00D                      Absence de cicatrice centrale                      Pachymétrie minimale ≥ 400 μm</p>
STADE 3	<p>Myopie et/ou astigmatisme compris entre 8.00D et 10.00D                      Kératométrie moyenne des 3 mm centraux &gt; 53.00D et ≤ 55,00D                      Absence de cicatrice centrale                      Pachymétrie minimale comprise entre 200 et 400 μm</p>
STADE 4	<p>Réfraction non mesurable                      Kératométrie moyenne des 3mm centraux &gt; 55.00D                      Cicatrice centrale , perforation                      Pachymétrie minimale &lt; 200 μm</p>

---

## 2. Classification topographique (87)

Le logiciel Pentacam compare les valeurs mesurées avec les moyennes et les déviations standards par rapport à une population normale et aide à fournir des «drapeaux» codés par couleur. Par exemple, les valeurs mesurées qui sont décalées de plus de 2.5 fois la déviation standard sont classées comme anormales et surlignées en jaune, et les valeurs pathologiques, c'est-à-dire les valeurs décalées de plus de 3 fois la déviation standard, sont surlignées en rouge.

Pour calculer ces indices , qui ne considèrent que la face antérieure de la cornée , le Pentacam utilise les données suivantes: les rayons de courbure, les données d'élévation et l'analyse de Fourier .

Ils sont désignés comme suit :

### **ISV: (Index of Surface Variance)**

Déviations individuelles des rayons de courbure par rapport au rayon moyen. Valeur élevée pour tous les types d'irrégularités de la cornée (cicatrices, astigmatisme, corneal warpage, kératocône...)

### **IVA: (Index of Vertical Asymmetry)**

Degré de symétrie des rayons de courbure de la cornée autour du méridien horizontal.

Valeur élevée en cas d'astigmatisme oblique, de kératocône ou d'ectasie limbique.

### **KI: (Keratoconus Index)**

Augmente avec la sévérité d'un kératocône.

### **CKI: (Center Keratoconus Index)**

Augmente avec la sévérité d'un kératocône central.

**Rmin: (Minimum Sagittal Curvature)**

Plus petit rayon de courbure sagittal mesuré sur la totalité de la cornée.

**IHA: (Index of Height Asymmetry)**

Degré de symétrie des données d'élévation autour du méridien horizontal.

Analogue au IVA, cependant parfois plus sensible.

**IHD: (Index of Height Decentration)**

Calculé à partir de l'analyse de Fourier des données d'élévation, cet indice donne le degré de décentrement dans la direction verticale. Valeur élevée en cas de kératocône.

Seuls les indices topographiques KI , ISV et Rmin sont utilisés pour la classification topographique du kératocône



**Tableau 23 : TKC (classification topographique de kératocône ) Classification du kératocône uniquement sur la base de la forme cornéenne antérieure**

	AV avec lunettes	AV avec Lentilles de contact	Indices		Excentricité à 30°	Rmin	Rétinoscopie	Cornée
			ISV	KI				
Stade (signes précoces)	20/20 à 20/15	20/20 à 20/15	< 30	1,04 à 1,07	Les 4 valeurs sont normales	7,8 à 6,7	Pas de lumière claire ou de mouvement d'ombre . soupçon d'effet ciseaux	Cornée claire , discrète . Ombres horizontales , ovales ou rondes centrées ou légèrement décentrées , lors de l'observation à l'ophtalmoscopie directe
Niveau 1	20/20 à 20/15	20/20	30 à 55	1,07 à 1,15	Parfois une valeur est anormale	7,5 à 6,5	Réflexe rétinoscopique distordu . Effet ciseaux	Cornée claire . Anneau de Fleischer à la base de l'apex. Le cône et la base du cône sont clairement visibles en ophtalmoscopie directe . La diminution de la pachymétrie en l'apex n'est pas visible mais mesurable
Niveau 2	20/60 à 20/20	20/30 à 20/20	55 à 90	1,10 à 1,25	Souvent une valeur est anormale	6,9 à 5,3	Effet ciseaux clair , rétinoscopie difficile à réaliser	Souvent la cornée est encore claire , l'apex s'est légèrement aminci et éventuellement décentré . Anneau de Fleischer partiel ou circulaire Des stries parallèles (Vogt-Striae) peuvent être visibles
Niveau 3	20/125 à 20/30	20/40 à 20/20	90 à 150	1,15 à 1,45	Au moins une valeur est anormale	6,6 à 4,8	Effet ciseaux évident , rétinoscopie quasiment impossible à réaliser	La cornée s'est aminci , décentré et est souvent légèrement opaque . Anneau de Fleischer visible , clair et principalement circulaire . Le signe de Munson peut éventuellement apparaître
Niveau 4	<20/400 à 20/100	20/100 à 20/40	> 150	> 1,50	Au moins une valeur est anormale	<5 ou non mesuré	Impossible d'effectuer une rétinoscopie	La cornée est souvent tourmentée et opaque dans la zone autour de l'apex . Signe de Munson évident . C'est éventuellement un stade final de kératocône

Remarque :

\* L'excentricité à 30° se réfère aux quatre valeurs mesurées en nasal, temporal, inférieur et supérieur.

### 3. Classification ACBD (88)

Le nouveau système de classification ABCD est désormais disponible sur Oculus Pentacam.

Il contient à la fois des données anatomiques et fonctionnelles qui ne figurent pas dans la classification Amsler-Krumeich.

Les paramètres utilisés dans cette classification sont les suivants :

#### Critères A et ARC (zone 3,0 mm) :

Rayon antérieur de courbure. Courbure moyenne dans la zone de 3,0 mm centrée sur l'endroit le plus fin de la cornée

#### Critères B et PRC (zone 3,0 mm) :

Rayon postérieur de courbure. Courbure moyenne dans la zone de 3,0 mm centrée sur l'endroit le plus fin de la cornée

#### Critère C et pachymétrie la plus fine

Pachymétrie la plus fine en  $\mu\text{m}$

#### Critères D et CDVA

« Corrected Distance Visual Acuity = Acuité visuelle de loin avec la meilleure correction »

La CDVA n'est pas générée par le logiciel Pentacam. Il faut l'entrer manuellement en cliquant sur le champ correspondant avec le bouton gauche de la souris . La valeur entrée est enregistrée dans l'examen

Les nombres entiers des stades sont arrondis vers le bas à partir des nombres avec décimale

**Tableau 24 : Système de stadification du kératocône ABCD de Belin**

ABCD criteria	A	B	C	D
	ARC (3 mm Zone)	PRC (3 mm Zone)	Thinnest pach $\mu\text{m}$	CDVA
Stage 0	> 7.25 mm (< 46.5 D)	> 5.90 mm	> 490 $\mu\text{m}$	$\geq 20/20$ ( $\geq 1.0$ )
Stage I	> 7.05 mm (< 48.0 D)	> 5.70 mm	> 450 $\mu\text{m}$	< 20/20 (< 1.0)
Stage II	> 6.35 mm (< 53.0 D)	> 5.15 mm	> 400 $\mu\text{m}$	< 20/40 (< 0.5)
Stage III	> 6.15 mm (< 55.0 D)	> 4.95 mm	> 300 $\mu\text{m}$	< 20/100 (< 0.2)
Stage IV	< 6.15 mm (> 55.0 D)	< 4.95 mm	$\leq 300 \mu\text{m}$	<20/400(< 0.05)

---

#### 4. Classification HOA ( Higher Order Aberrations ) (89) (90)

Les aberrations optiques de haut degré sont définies en ophtalmologie comme les aberrations monochromatiques du front d'onde qui ne peuvent pas être corrigées par un verre de lunettes.

Sur le plan physique, l'existence d'aberrations optiques induit un déphasage, c'est à dire un retard ou une avance de phase en certains points du front d'onde. Selon le degré de l'aberration optique considérée, les retards et/ou avances de phase adoptent une distribution particulière. L'utilisation des polynômes de Zernike permet de décrire les aberrations optiques sous la forme d'une combinaison de fonctions mathématiques qui comportent des termes de degré variable (nombre entier compris entre 0 et l'ordre utilisé pour la décomposition du front d'onde). Ces termes permettent de modéliser « la forme » du déphasage. Certaines aberrations optiques classiques (ex: défocus, coma, etc.) sont corrélées avec un des premiers polynômes de Zernike. Les aberrations de haut degré correspondent aux polynômes de haut degré strictement supérieur à 2 (3 et plus).

Les aberrations cornéennes de haut degré , en particulier les aberrations de type coma (composante de troisième ordre du polynôme de Zernicke Z3, composante de cinquième ordre Z5 et composante de septième ordre Z7), sont significativement plus élevées dans les yeux atteints de kératocône que les yeux normaux. Les aberrations de type coma, à l'aide d'une carte d'aberrométrie cornéenne, sont de bons indicateurs pour la détection précoce et la classification du kératocône.

La classification HOA est une modification de la classification d'Amsler-Krumeich , après avoir détecté le kératocône cliniquement et confirmé le diagnostic par topographie . Elle tient en compte de la kératométrie moyenne ( Kmoy ) des 3 mm centraux , le RMS coma-like (qui est corrélé positivement , par le test de Pearson,

---

avec les valeurs de  $K_{moy}$  : plus les valeurs de  $K_{moy}$  sont élevées plus le RMS coma-like est élevé) et les opacités cornéennes dans les cas avancés.

Il n'y a pas de corrélation significative entre les aberrations cornéennes de haut degré et l'épaisseur cornéenne ; cependant, l'épaisseur de la cornée ne peut être négligée lors de la classification du kératocône.

La valeur de la myopie sans tenir compte de la longueur axiale conduit à une fausse classification dans le kératocône et seule  $K_{moy}$  reflète la valeur de myopie réfractive (induite).

#### STADE 1 :

- Kératométrie moyenne des 3 mm centraux < 48.00 D
- RMS coma-like aberration entre 1,50 et 2,50  $\mu\text{m}$
- Absence d'opacités

#### STADE 2:

- Kératométrie moyenne des 3 mm centraux > 48.00 D et  $\leq$  53,00 D
- RMS coma-like aberration > 2,50 et  $\leq$  3,50  $\mu\text{m}$
- Absence d'opacités
- Pachymétrie minimale > 400  $\mu\text{m}$

#### STADE 3 :

- Kératométrie moyenne des 3 mm centraux > 53.00 D et  $\leq$  55,00 D
- RMS coma-like aberration > 3,50 et  $\leq$  4,50  $\mu\text{m}$
- Absence d'opacités
- Pachymétrie minimale entre 300 et 400  $\mu\text{m}$

**STADE 4 :**

- Kératométrie moyenne des 3 mm centraux > 55,00 D
- RMS coma-like aberration > 4,50  $\mu\text{m}$
- **Opacité** cornéenne centrale
- Pachymétrie minimale 200  $\mu\text{m}$

NB : paramètres de la surface cornéenne **ANTERIEURE**

## 5. Classification KSS ( Keratoconus Severity Score ) (91)

Une nouvelle classification du kératocône ; le Keratoconus Severity Score (KSS) , a été proposée en 2006 . Il s’agit d’une classification simple , fiable et pouvant être largement automatisée . Elle est basée sur les signes cliniques du kératocône à la lampe à fente ( y compris les opacités cornéennes ), les données de la carte topographique sagittale et deux indices topographiques facilement déterminés:

ACP : Average Corneal Power ( puissance cornéenne moyenne)

HORMSE : Higher-Order first corneal surface wavefront Root Mean Square (RMS) Error

**Tableau 25 : Classification KSS du kératocône**

	Critères Obligatoires	Critères Additionnels
STADE 0 : Topographie normale	1- Absence d’opacités cornéennes en rapport avec le kératocône 2- Absence de signes de kératocône à la LAF 3- Motif axial typique 4- $ACP \leq 47,75 \text{ D}$ 5- $HORMSE \leq 0,65$	
STADE 1 : Topographie atypique	1- Absence d’opacités cornéennes en rapport avec le kératocône 2- Absence de signes de kératocône à la LAF 3- Motif axial atypique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motif irrégulier</li> <li>• Aspect en “noeud de papillon” asymétrique</li> </ul>	

	<p>supérieur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect en “ noeud de papillon” asymétrique inférieur</li> <li>• Inclinaison supérieure ou inférieure ( pas plus raide de 3.00 D que l’ACP )</li> </ul> <p>4- ACP <math>\leq</math> 48.00 D</p> <p>5- HORMSE <math>\leq</math> 1,00</p>	
<p>STADE 2: Topographie suspecte</p>	<p>1- Absence d’opacités cornéennes en rapport avec le kératocône</p> <p>2- Absence de signes de kératocône à la LAF</p> <p>3- Motif axial avec zone isolée d’enraidissement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• supérieure</li> <li>• Inférieure</li> <li>• centrale</li> </ul>	<p>1- ACP <math>\leq</math> 49.00D</p> <p>OU</p> <p>2- HORMSE <math>&gt;</math> 1.00 , <math>\leq</math> 1,50</p>
<p>STADE 3 : Atteinte légère</p>	<p>1- Motif axial en rapport avec un kératocône</p> <p>2- signes à la LAF possibles</p> <p>3- Absence d’opacités en rapport avec un kératocône</p>	<p>4- ACP <math>\leq</math> 52.00D</p> <p>OU</p> <p>5- HORMSE <math>&gt;</math> 1.50 , <math>\leq</math> 3,50</p>
<p>STADE 4 : Atteinte modérée</p>	<p>1- Motif axial en rapport avec un kératocône</p> <p>2- Signes à la LAF obligatoirement présents</p>	<p>3- ACP <math>&gt;</math> 52.00D , <math>\leq</math> 56.00D</p> <p>OU</p> <p>4- HORMSE <math>&gt;</math> 3.50 , <math>\leq</math> 5,75</p>



		<p>OU</p> <p>5- Opacités cornéennes CLEK sup à 3.0</p>
<p>STADE 5 : Atteinte sévère</p>	<p>1- Motif axial en rapport avec un kératocône 2- Signes à la LAF obligatoirement présents</p>	<p>1- ACP &gt; 56.00D</p> <p>OU</p> <p>2- HORMSE &gt; 5,75</p> <p>OU</p> <p>3- Opacités cornéennes CLEK sup à 3.5</p>

Pour les stades 0 - 1 : Tous les critères doivent être présents

Pour tous les stades : Tous les critères obligatoires doivent être présents .

Un seul critère additionnel suffit

---

Stades des opacités cornéennes selon « gestalt scarring » de CLEK : the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (0.0 – 4.0 avec des paliers de 0.5)

**Stade 1.0** : Trait et pas sur la ligne de visée

Taille totale : < 1,5 mm

**Stade 2.0** : facilement perceptible et approchant la ligne de visée

Taille totale : 1,5 à 2,5 mm

**Stade 3.0** : Dense mais translucide et arrivant à la ligne de visée

Taille totale : 2,5 mm ou plus

**Stade 4.0** : Opaque et sur la ligne de visée

Taille totale : 2,5 mm ou plus

**Sévérité des stades en fonction de la densité , du nombre et de la localisation des opacités cornéennes par rapport à la ligne de visée**

**Ligne de visée ( line of sight : LOS )**: ligne qui relie le point de fixation avec le centre de la pupille. Elle peut être assimilée au rayon principal (« chief ray ») d'un faisceau de rayons incidents émis depuis une source lumineuse ponctuelle.

## 6. Classification OCT

Les améliorations successives de l'Optic Coherence Tomography (OCT) autorisent désormais une analyse de plus en plus fine des différentes couches de la cornée permettant de proposer une nouvelle classification pour le kératocône.

C'est une classification anatomique qui permet de dépister le stade précoce du kératocône (sandali et al) (92) :

### STADE 1

**Amincissement des couches épithéliales et stromales au cône.**

Les couches cornéennes ont un aspect normal.

Les flèches indiquent l'emplacement du cône de kératocône.

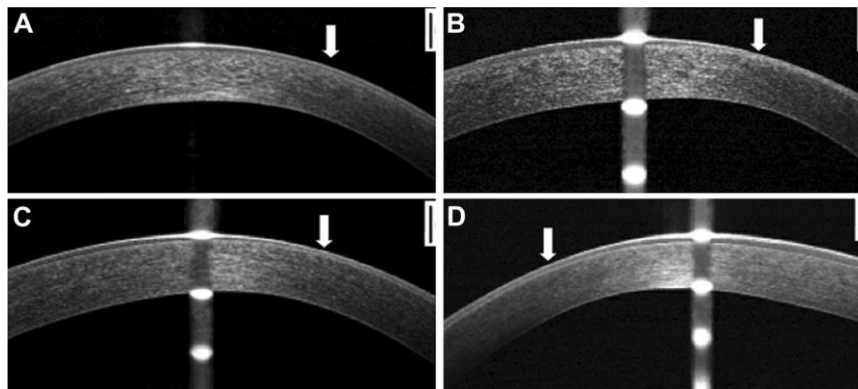


Figure 41 : Stade 1 de la classification OCT du kératocône

## STADE 2

**Anomalies hyper-réfléctives** au niveau de la couche de Bowman avec **épaississement épithélial**.

Contrairement aux images de A à D (**stade 2a**), des **opacités stromales** sont présentes dans les images E et F (**stade 2b**).

Les stries de Vogt sont présentes dans D et ont l'apparence de bandes linéaires parallèles au stroma sombre (NB : Les stries de Vogt ne font pas partie des critères diagnostiques)

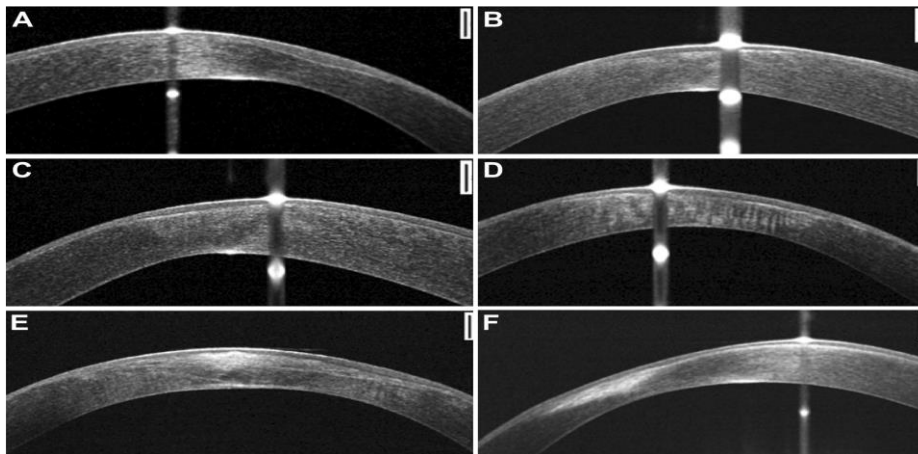


Figure 42 : Stade 2 de la classification OCT du kératocône

**STADE 3**

Déplacement postérieur des structures hyper-réfléctives se produisant au niveau de la couche de Bowman avec augmentation de l'épaississement épithélial et de l'amincissement du stroma.

Contrairement aux images de A à F (stade 3a), des opacités stromales sont présentes dans les images de G à I (stade 3b).

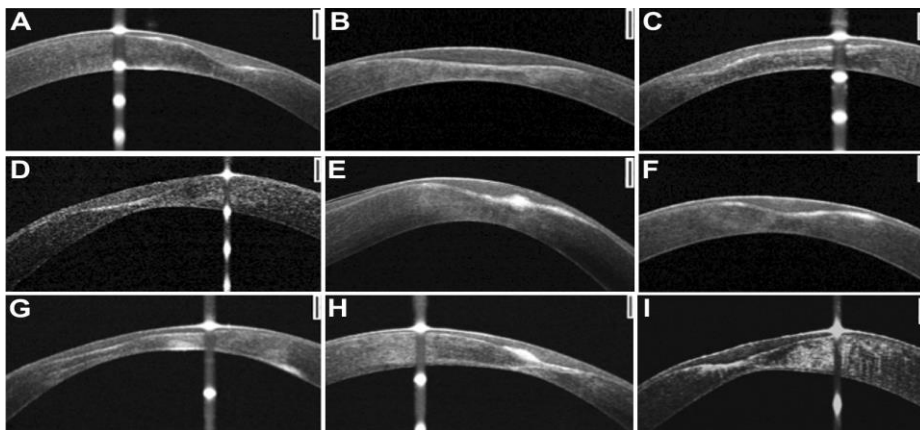


Figure 43 : Stade 3 de la classification OCT du kératocône

**STADE 4**

Cicatrice pan-stromale .

Aspect d'une cicatrice en forme de sablier avec épaississement épithélial accru (de C à F).

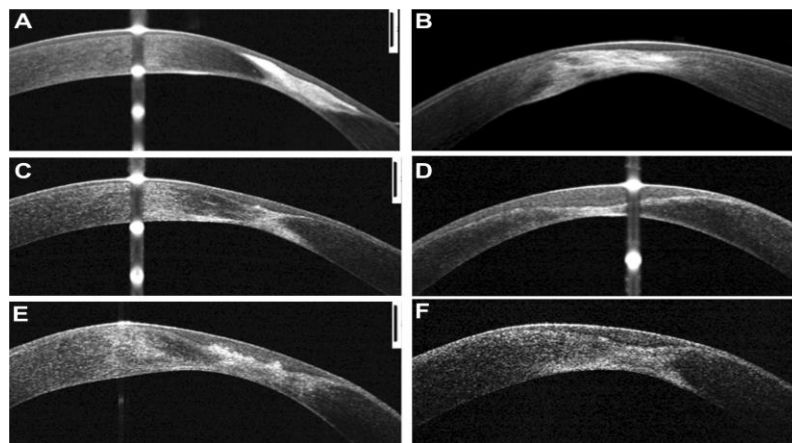


Figure 44 : Stade 4 de la classification OCT du kératocône

## STADE 5

A, B: Patients ayant développé des **hydrops cornéens**.

C, D: **Stade 5a: stade aigu**. La rupture de la membrane de Descemet avec des dilacérations des lamelles de collagène, de gros kystes intra-stromaux remplis de liquide et la formation d'un œdème épithélial.

E, F : **Stade 5b; stade cicatriciel** . Cicatrisation pan-stromale avec un aspect restant de la rupture de la membrane de Descemet.

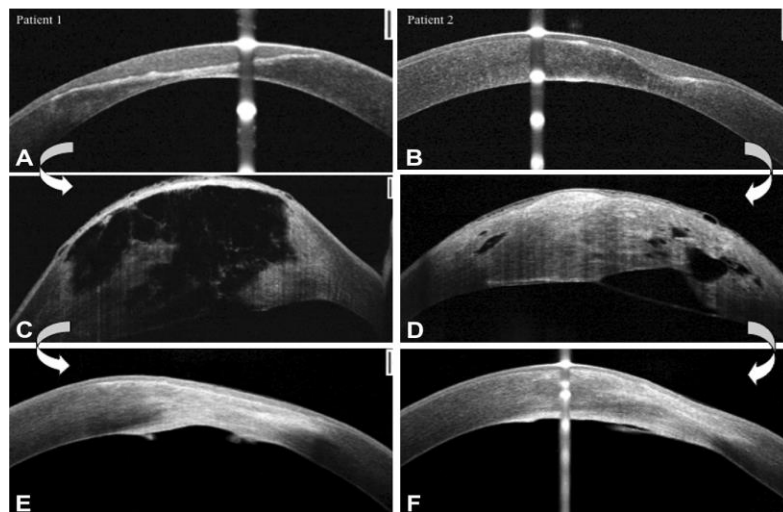


Figure 45 : Stade 5 de la classification OCT du kératocône

---

## VII. RESUME

Le kératocône est une ectasie cornéenne bilatérale et asymétrique, de cause multifactorielle, caractérisée par un amincissement et un bombement progressif de la cornée vers l'avant, entraînant une baisse d'acuité visuelle par astigmatisme irrégulier et myopie, voire opacification cornéenne. La priorité dans la prise en charge est sans doute de stopper l'évolution de la déformation cornéenne à un stade le plus précoce possible. Le cross-linking du collagène cornéen est la seule option thérapeutique dédiée à cette mission pour l'instant.

Le cross-linking cornéen a pour but de « rigidifier » une cornée biomécaniquement instable. Le principe repose sur un « pontage » biochimique photo-induit des fibres de collagène . Il utilise la riboflavine (vitamine B2) qui est excitée par les UVA et génère des radicaux libres qui favorisent la génération de nouvelles liaisons chimiques fortes entre les molécules de collagène. Il est indiqué dans les kératocônes évolutifs ayant une pachymétrie minimale d'au moins 400µm. Il est fortement recommandé de le réaliser le plus rapidement possible chez les patients atteints de kératocône et âgés de moins de 18 ans. Il peut être responsable de complications, telles que des infections cornéennes ou des cicatrices stromales, néanmoins celles-ci sont rares. De nouveaux protocoles sont actuellement à l'étude pour le CXL et permettraient de diminuer la fréquence de ces complications. Associé à d'autres traitements (anneaux intracornéens ou photokératectomie réfractive), le CXL du collagène permettrait d'améliorer la qualité visuelle des patients atteints de kératocône.

Nous avons mené au service d'ophtalmologie de l'hôpital Omar Drissi – CHU Hassan II de Fès une étude comparative prospective, randomisée dans le temps , de

patients atteints de kératocônes évolutifs traités par deux protocoles différents de cross-linking : Le protocole accéléré modifié « groupe A » (9 mW/cm<sup>2</sup>, 14 min) et le protocole conventionnel « groupe B » (3 mW/cm<sup>2</sup>, 30 min). Les patients étaient inclus selon des critères d'inclusion. Les données recueillies étaient : l'acuité visuelle (sans correction et meilleure acuité visuelle corrigée) , la kératométrie maximale (Kmax) , kératométrie moyenne (Kmoy) , la pachymétrie minimale , les indices topographiques ( KI - ISV - IVA - CKI - Rmin - IHA - IHD ) et les indices aberrométriques (Rms coma-like , HORMSE). L'ensemble de ces données étaient étudiées à 1 mois, 3 mois , 6 mois et 1 an. La ligne de démarcation sur OCT du segment antérieur a été également étudiée à un mois . La douleur post opératoire et la durée du haze ont été relevées.

Nous avons inclus 90 yeux : 46 yeux dans le groupe A et 44 yeux dans le groupe B . La meilleure acuité visuelle corrigée est restée stable dans les deux groupes ( p = 0,278 pour le groupe A et p = 0,109 pour le groupe B ). La kératométrie maximale a diminué significativement dans les deux groupes ( p = 0,000). La comparaison entre l'efficacité des deux protocoles n'a pas relevé de différence statistiquement significative pour tous les paramètres ( MAVC , kératométrie maximale , indices topographiques at aberrométriques ) sauf pour la pachymétrie minimale initiale vs pachymétrie minimale à 1 an ( p = 0,014).

L'OCT cornéenne a été pratiquée pour 20 yeux du groupe A et 18 yeux du groupe B et a montré une ligne de démarcation continue et régulière dans 50 % et 60 % respectivement . La principale complication est le haze cornéen mais qui est transitoire et disparaît au bout de 3 mois, deux cas de kératite infectieuse ont été observés dans notre série.

Notre étude a montré que les protocoles conventionnel et accéléré modifié sont efficaces pour stabiliser la progression du kératocône . Cependant, la diminution de



la pachymétrie minimale après CXL était moins importante dans le groupe traité conventionnellement, indiquant que la méthode conventionnelle demeure la référence.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature et un échantillon plus important en nombre avec une durée plus longue devraient consolider ces données .

---

## ABSTRACT

Keratoconus is a multifactorial, bilateral and asymmetric corneal ectasia characterized by thinning and steepening of the cornea, leading to a decrease in visual acuity through irregular astigmatism and myopia, or even corneal opacification. The priority in management is undoubtedly to stop the steepening of the cornea at the earliest possible stage. Corneal collagen cross-linking is the only therapeutic option dedicated to this mission at this time.

The purpose of corneal cross-linking is to "stiffen" a biomechanically unstable cornea. The principle is based on a photo-induced biochemical "bridging" of collagen fibers. It uses riboflavin (vitamin B2) which is excited by UVA rays and generates free radicals which promote the generation of new strong chemical bonds between collagen molecules. It is indicated in progressive keratoconus with a minimal thickness of at least 400  $\mu\text{m}$ . It is strongly recommended to do it as quickly as possible in patients with keratoconus and under the age of 18. It can be responsible for complications, such as corneal infections or stromal scars, however they are rare. New protocols are currently being studied for the CXL and could reduce the frequency of these complications. Combined with other treatments (intracorneal rings or refractive photokeratectomy), the CXL of collagen would improve the visual quality of patients with keratoconus.

In the ophthalmology department of Omar Drissi hospital – Hassan II university hospital of Fez, we did a prospective comparative study, randomized over time, of patients with progressive keratoconus treated by two different cross-linking protocols: The modified-accelerated protocol "Group A" (9 mW /  $\text{cm}^2$ , 14 min) and the conventional "group B" protocol (3 mW /  $\text{cm}^2$ , 30 min). Patients were included

---

according to inclusion criteria. The collected data were : visual acuity (uncorrected distance visual acuity and corrected distance visual acuity), maximum keratometry (Kmax), mean keratometry (Kmoy), minimum pachymetry, topographic indices (KI - ISV - IVA - CKI - Rmin - IHA - IHD) and aberrometric indices (Rms coma-like, HORMSE). All of these data were studied at 1 month, 3 months, 6 months and 1 year. The line of demarcation on OCT of the anterior segment was also studied at one month. The postoperative pain and the duration of the haze were noted.

We included 90 eyes: 46 eyes in group A and 44 eyes in group B. Corrected distance visual acuity remained stable in both groups ( $p = 0.278$  for group A and  $p = 0.109$  for group B). The maximum keratometry decreased significantly in both groups ( $p = 0.000$ ). The comparison between the effectiveness of the two protocols did not reveal a statistically significant difference for all parameters (corrected distance visual acuity , maximum keratometry, topographic and aberrometric indices) except for the initial minimum pachymetry versus minimum pachymetry at 1 year ( $p = 0.014$ ).

Corneal OCT was performed for 20 eyes of group A and 18 eyes of group B and showed a continuous and regular dividing line in 50% and 60% respectively.

The main complication is the corneal haze but which is transient and disappears after 3 months, two cases of infectious keratitis were observed in our series.

Our study showed that both the conventional and the modified-accelerated protocols are effective in stabilizing the progression of keratoconus. However, the decrease in minimal pachymetry after CXL was less in the group treated conventionally, indicating that the conventional method remains the reference.

Our results agree with those of the literature and a larger sample in number with a longer duration should consolidate these data.

## ملخص

القرنية المخروطية مرض في العين تتحذب وتنحرف فيه القرنية تدريجيا . مما يؤدي إلى إنخفاض في حدة البصر من خلال اللابؤرية غير المنتظمة وقصر النظر ، أو حتى عتامة القرنية .الأولية في العلاج هي بلا شك وقف تطور تشوه القرنية في أقرب مرحلة ممكنة .يعتبر تثبيت القرنية هو الخيار العلاجي الوحيد المخصص لهذه المهمة في هذا الوقت .

الغرض من تثبيت القرنية هو " تقوية "القرنية غير المستقرة من الناحية الميكانيكية .يعتمد المبدأ على خلق جسور "كيميائية "بين ألياف الكولاجين بواسطة الأشعة فوق البنفسجية .يستخدم الريبوفلافين التي تثيرها الأشعة فوق البنفسجية ويولد الجذور الحرة التي تعزز تكوين روابط كيميائية جديدة قوية بين جزيئات الكولاجين . يعتمد عليه في القرنية المخروطية المتطورة مع حد أدنى من السمك لا يقل عن أربعمئة ميكرومتر .ينصح بشدة القيام بذلك في أسرع وقت ممكن للمرضى الذين يعانون من القرنية المخروطية وتحت سن 18 . يمكن أن يكون مسؤولاً عن مضاعفات، مثل تعففات أو جروح في القرنية ولكنها نادرة .تجرى حاليًا دراسة بروتوكولات، جديدة للعلاج بتثبيت القرنية ويمكن أن تقلل من هذه المضاعفات .بالاقتران مع العلاجات الأخرى (الحلقات داخل القرنية أو استئصال القرنية الانكساري) ، فإن تثبيت القرنية من شأنه تحسين الجودة البصرية للمرضى الذين يعانون من القرنية المخروطية.

أجرينا دراسة مقارنة مستقبلية في قسم طب العيون في مستشفى عمر الدريسي التابع للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس لمرضى يعانون من القرنية المخروطية الذين عولجوا من خلال بروتوكولين مختلفين لتثبيت القرنية :البروتوكول السريع المعدل ( المجموعة أ ) 9مليواط / سم 2 ، 14 دقيقة و البروتوكول التقليدي (المجموعة ب) 3مليواط / سم 2 ، 30 دقيقة .تم جمع المرضى وفقا لمعايير الاشتمال .كانت البيانات التي تم جمعها هي :حدة البصر بدون تصحيح وأفضل حدة بصرية مصححة و معايير طبوغرافية القرنية . تمت دراسة كل هذه البيانات في الشهر الأول، 3 أشهر، 6 أشهر و سنة .تمت كذلك دراسة الخط الفاصل للقرنية خلال الشهر الأول، حدة الألم بعد العملية ومدة ضباب القرنية.

قمنا بتضمين 90 عيناً 46 :عيناً في المجموعة أ و 44 عيناً في المجموعة ب . ظلت حدة البصر مستقرة في كلتي المجموعتين .إنخفاض (ك ماكس) بشكل ملحوظ في المجموعتين .لم تكشف المقارنة بين فعالية البروتوكولين عن فرق معتد به إحصائياً لجميع المؤشرات المدروسة باستثناء السمك الأدنى للقرنية (P=0.014) قبل وبعد سنة.

تم إجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي لعشرين عيناً في المجموعة أ و ثمانية عشرة عيناً في المجموعة ب .وأظهرت وجود خط فاصل للقرنية مستمر ومنتظم بنسبة 50 % و 60 % على التوالي المضاعفات الرئيسية هي ضباب القرنية ولكنه عابر ويختفي بعد 3 أشهر ، لوحظت حالتها تعفن للقرنية في سلسلتنا . أظهرت دراستنا أن البروتوكولين التقليدي والسريع المعدل فعالان في إستقرار تطور القرنية المخروطية. لكن الإنخفاض في السمك الأدنى للقرنية بعد سنة أقل في المجموعة المعالجة تقليدياً، مما يشير إلى أن الطريقة التقليدية لا تزال هي المرجع.

تتفق نتائجنا مع تلك الموجودة في المراجع العلمية ويجب أن تدمج عينة أكبر خلال مدة أطول لتوطيدها.

---

## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. P. Fournié, M. Cassagne, D. Touboul, F. Malecaze. Kératocône . EMC, 2018.
- [2]. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue . Eye Res. ;66(1):97–103., jan 1998.
- [3]. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A- induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 135(5):620–627. 2003.
- [4]. Alhayek A, Lu P-R. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. Int J Ophthalmol. 2015 Apr 18 et 8(2):407–18.
- [5]. Khadem J, Truong T, Ernest JT. Photodynamic biologic tissue glue. Cornea. 1994 Sep et 13(5):406–10.
- [6]. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. 1999 Dec et 15(6):711–3.
- [7]. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. . Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F et al. s.l. : Cornea ; 27: 590–594. , 2008.
- [8]. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium : J Cataract Refract Surg 2009;35:893—9.
- [9]. Hayes S, O’Brart DP, Lamdin LS, Douth J, Samaras K, Marshall J, et al. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin–ultraviolet–A corneal collagen crosslinking therapy : J Cataract Refract Surg 2008;34:657—61.
- [10]. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA– riboflavin cross-linking of the cornea : Cornea 26:385—9., 2007.

- 
- [11]. Spoerl E, Raiskup F, Kampik D, Geerling G. Correlation between UV absorption and riboflavin concentration in different depths of the cornea in CXL.: *Curr Eye Res*;35:1040—1., 2010.
- [12]. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking : *J Cataract Refract Surg* ;36:114—20. , 2010
- [13]. Iseli HP, Popp M, Seiler T, Spoerl E, Mrochen M. Laboratory measurement of the absorption coefficient of riboflavin for ultraviolet light (365nm) : *J Refract Surg* 27: 195—201., 2011
- [14]. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review : *Optometry* 83(1): 33-42. , 2012. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2011.09.011>.
- [15]. L, Mastropasqua. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. . s.l. : *Eye and Vision* 2(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40662-015-0030-6>, 2015.
- [16]. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin kinetics of corneal cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(4):2360-2367 : <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9385>, 2012.
- [17]. Meek KM, Hayes S. Corneal cross-linking—a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 33(2):78-93 : <https://doi.org/10.1111/opo.12032>, 2013.
- [18]. Available from: <http://www.cliniquedelavision.com/cross-linking>, Cross Linking | Clinique de la Vision – lasik – laser [Internet]. [cited 2017 Apr 10].
- [19]. 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 et 34(5):796-801.

- 
- [20]. 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 Apr et 149(4):585-93.
- [21]. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr et 121(4):812-21.
- [22]. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Sur*.
- [23]. 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 *Investigative Ophthalmology & Visual Science* February 2013, Vol.54, 1176-1180.
- [24]. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking , using riboflavin and ultraviolet radiation ? *Invest ophtalmol Vis Sci* 2011 et 9048-52, 52
- [25]. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, et al. Accelerated (9-mW/cm<sup>2</sup>) corneal colla- gen crosslinking for keratoconus-a 1-year follow-up. *Cornea* 2014 et 33:769-73.
- [26]. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth



- 
- following standard and a modified- accelerated collagen cross-linking protocol. Am J Ophthalmol 2014 et 158:671—5.
- [27]. 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 et 35:621—4.
- [28]. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. Cornea , 2011 ; 30:917—9.
- [29]. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Feb 1 ; 1176-80.
- [30]. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol : Am J Ophthalmol. 4 Oct;158, 2014.
- [31]. Koc M, Uzel MM, Tekin K, Kosekahya P, Ozulken K, Yilmazbas P. Effect of preoperative factors on visual acuity, corneal flattening, and corneal haze after accelerated corneal crosslinking : J Cataract Refract Surg. Oct 1;42(10):1483-9., 2016
- [32]. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. J Cataract Refract Surg. 2013 Aug et 39(8):1157-63.
- [33]. Ouamara Dalila. Efficacité à 1 an du crosslinking transépithélial versus crosslinking conventionnel: à propos de 24 cas de kératocônes évolutifs traités au CHRU de Lille , 201

- 
- [34]. MED'COM, Borderie V. Imagerie de la cornée et de la surface oculaire. Paris: et 2014.
- [35]. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009 et 116:369—78.
- [36]. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011 et 37:1282—90.
- [37]. 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 et 34(5):796-801.
- [38]. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2008 Sep et 24(7):S720-725.
- [39]. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan et 37(1):149-60.
- [40]. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Dec et 37(12):2137-43.

- 
- [41]. McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB, CLEK Study Group. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea*. 2006 et 25:296-305.
- [42]. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, et al. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004 et 111:440-6.
- [43]. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, et al. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol*. 2007 et 91:1547-50.
- [44]. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, et al. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea*. 2011 et 30:991-4.
- [45]. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013 et 11:93-108.
- [46]. Soeters N, Van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg*. 2014 et 30(7):454-60.
- [47]. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg*. 2008 et 24(7):S737-40.
- [48]. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Pahlevani R, Rajabi MT. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea*. 2014 et 33(12):1271-3.
- [49]. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2012 Nov et 28(11):753-8.

- 
- [50]. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus – Evolving role of corneal collagen cross-linking: An update. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Aug et 61(8):435–40.
- [51]. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Oestrogen- induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol* 2007 et 1547–50., 91:.
- [52]. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatro- genic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2008 et 34:1219–21.
- [53]. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea* 2011 et 30:991–4.
- [54]. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Dec et 33(12):2035–40.
- [55]. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham D-T. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res*. 2009 et 41(2):114–7.
- [56]. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. : *J Cataract Refract Surg* ;35:1358–62., 2009.
- [57]. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A.: *J Cataract Refract Surg* ;35:588–9., 2009
- [58]. Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use.: *J Cataract Refract Surg* ;35:788–91., 2009.

- 
- [59]. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report.: *Cornea* ;28:474—6., 2009.
- [60]. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus.: *J Cataract Refract Surg* ;33:1982—4., 2007.
- [61]. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Portaliou DM, Pallikaris AI, Yoo SH. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia : *J Cataract Refract Surg* ;33:2135—7., 2007.
- [62]. NS., Gokhale. Corneal endothelial damage after collagen crosslinking treatment. . s.l. : *Cornea* ;30:1495—8., 2011.
- [63]. Bagga B, Pahuja S, Murthy S, Sangwan VS. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review : *Cornea* ;31:1197—200., 2012
- [64]. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report : *J Med Case Rep* ;5:152., 2011
- [65]. Faschinger C, Kleinert R, Wedrich A. Corneal melting in both eyes after simultaneous corneal cross-linking in a patient with keratoconus and Down syndrome. . s.l. : *Ophthalmologie* ;107:951—2 [954—5]., 2010
- [66]. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. . s.l. : *Cornea* ;29:117—9., 2010

- 
- [67]. 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 et 55:8371-8376.
- [68]. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, et al. Accelerated versus standard corneal collagen crosslinking combined with same day phototherapeutic keratectomy and single intrastromal ring segment implantation for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:155-159. .
- [69]. Sadoughi MM, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, et al. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol.* 2018;38:67-74. .
- [70]. Ng ALK, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. . *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44:8-14.
- [71]. Toker E, Cerman E, Ozcan DO, Seferoglu OB. Efficacy of different accelerated corneal crosslinking protocols for progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43: 1089-1099.
- [72]. Choi M, Kim J, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Comparison of the conventional Dresden protocol and accelerated protocol with higher ultraviolet intensity in corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Cornea.* 2017;36:523-529.
- [73]. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus . *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013 Aug;41(6):531-6.

- 
- [74]. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016 Nov 1;94(7):e600-6.
- [75]. Rupin et al. Efficacité à cinq ans du cross-linking cornéen du kératocône, à propos de 62 yeux de patients adultes, opérés entre 2008 et 2012 au CHRU de Lille.
- [76]. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E & Mrochen M. Optimizing corneal cross-linking in the treatment of keratoconus: a comparison of outcomes after standard- and high-intensity protocols. *Cornea*35:814-822. 2016.
- [77]. Hagem AM, Thorsrud A, Sandvik GF, Raen M, Drolsum L. Collagen crosslinking with conventional and accelerated ultraviolet-A irradiation using riboflavin with hydroxypropyl methylcellulose. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43:511-517.
- [78]. Cinar Y, Cingu AK, Turkcu FM, Cinar T, Yuksel H, Ozkurt ZG & Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. : *Cutan Ocul Toxicol* 33: 218-222., 2014.
- [79]. Chow VWS, Chan TCY, Yu M, Wong VWY & Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. : *Sci Rep* 5: 14425., 2015.
- [80]. al., Toker et. Efficacy of different accelerated corneal crosslinking protocols for progressive keratoconus. 2017
- [81]. Ziad Hassan et al . Assessment of corneal topography indices after collagen crosslinking for keratoconus. 2013.

- 
- [82]. Naderan, Mohammad. Higher-order aberration 4 years after corneal collagen cross-linking. 2017.
- [83]. Greestein et al . Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. 2013.
- [84]. Kirgiz. Different accelerated corneal collagen cross-linking treatment modalities in progressive keratoconus. 2019
- [85]. Amsler M. Kératocône classique et kératocône fruste, arguments uni- taires. *Ophthalmologica* 1946 et 104:96-111.
- [86]. Krumeich JH, Daniel J, Knulle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998 et 24:456-63.
- [87]. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases Anastasios John , Kanellopoulos , George Asimellis *Clinical Ophthalmology*.
- [88]. A New Tomographic Method of Staging/Classifying Keratoconus : The ABCD Grading System. Michael Belin, Josh Duncan , Renato Ambrosio jr , Jose AP Gomes.: *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases* 85-93, September-December 2015 .
- [89]. <https://www.gatinel.com/glossaire/aberrations-de-haut-degre>
- [90]. Corneal higher order aberrations: A method to grade keratoconus Article in *Journal of refractive surgery* (Thorofare, N.J.: 1995) · July 2006.
- [91]. A New Method for Grading the Severity of Keratoconus : The Keratoconus Severity Score (KSS) . Timothy T. McMahon, OD, Loretta Szczotka-Flynn, OD, MS, Joseph T. Barr, OD, MS, Robert J. Anderson, PhD, Mary E. Slaughter, Jonathan H. Lass, MD , Sudha K. Iyengar, PhD and the CLEK Study Group.



- 
- [92]. Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in Keratoconus A Corneal Structural Classification O. Sandali, M. El Sanharawi, C. Temstet, et al. Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in Keratoconus: A Corneal Structural Classification .

