

# Les nouveaux traitements du kératocône

## Quels sont-ils ?

Dr Gaëlle Ho Wang Yin\*, Pr Louis Hoffart\*

### INTRODUCTION

Le kératocône se caractérise par un amincissement et une dégénérescence ectasique cornéenne apparaissant, le plus souvent, à l'adolescence et d'évolution lentement progressive. Les traitements actuels reposent sur deux approches qui doivent être menées en parallèle : l'amélioration de l'acuité visuelle et la stabilisation de l'évolution. De nouveaux traitements sont actuellement en cours d'évaluation et on pourra citer notamment le cross-linking accéléré, la iontophorèse ou encore le cross-linking associé à une pachymétrie fine. Une nouvelle technique chirurgicale consistant à greffer la membrane de Bowman a été récemment proposée. De nouveaux traitements, basés sur une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse du kératocône pourraient prochainement être disponibles.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du kératocône varie selon les études de 50 à 230 pour 100 000 habitants, l'incidence est estimée quant à elle à 1/2 000. Classiquement, l'âge de début du kératocône se situe à la puberté, mais des formes cliniques peuvent survenir plus tôt ou plus tardivement. Des facteurs génétiques et environnementaux sont retrouvés. De nombreuses pathologies sont associées au kératocône, sans qu'aucun lien direct ne puisse être formellement établi. On retrouve par exemple, la trisomie 21, la rétinite pigmentaire, l'amaurose congénitale de Leber, les collagénoses (Ehler-Danlos, Marfan), le prolapsus valvulaire mitral ou encore l'ostéogénèse imparfaite. Un terrain atopique est souvent présent.

\*Service d'ophtalmologie, hôpital de la Timone, Marseille  
louis.hoffart@ap-hm.fr

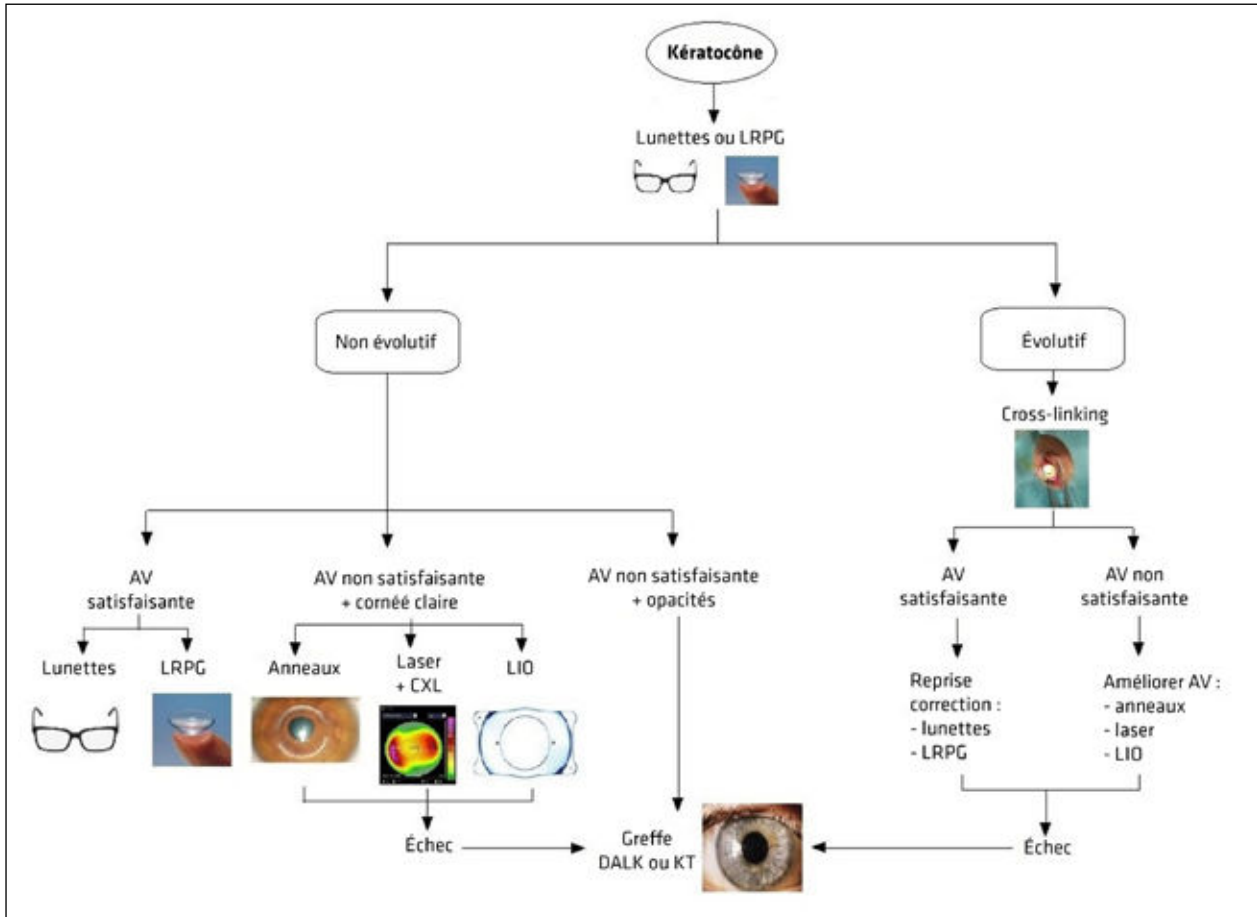
La physiopathologie du kératocône n'est pas encore complètement élucidée et deux théories principales sont évoquées :

- La théorie biomécanique, selon laquelle le kératocône serait secondaire à une altération de l'arrangement orthogonal des fibres du collagène, contribuant à une instabilité biomécanique.
- La théorie biologique, où les anomalies biologiques seraient l'élément majeur à l'origine du déséquilibre biomécanique. Il existerait une augmentation de l'action des enzymes protéolytiques et une altération des inhibiteurs enzymatiques, à l'origine de l'amincissement stromal. Le rôle du stress oxydatif a été également évoqué, de même que des médiateurs de l'inflammation semblent impliqués. Une meilleure compréhension des mécanismes physio-

pathologiques offrirait de nouvelles voies de recherche dans le traitement du kératocône.

### LES TRAITEMENTS ACTUELS DU KÉRATOCÔNE

Les traitements actuels du kératocône reposent sur deux axes thérapeutiques principaux, qui doivent être menés simultanément : l'amélioration de l'acuité visuelle et la stabilisation de l'évolution de l'ectasie. Ainsi, dans le cadre d'un kératocône non évolutif, l'objectif principal du traitement sera d'améliorer l'acuité visuelle à l'aide d'une correction optique, qu'il s'agisse de la prescription de lunettes ou de contactologie. Si l'acuité visuelle n'est pas satisfaisante et en l'absence d'opacités stromales, on pourra proposer une implantation d'anneaux intracornéens, voire une photokératectomie topoguidée (Topo-link) associée à un cross-linking ou éventuellement des implants phatiques toriques. En cas d'évolutivité du kératocône, dont les critères ne font toujours pas consensus, on proposera un traitement par cross-linking du collagène cornéen. Lorsque tous les traitements précédemment cités ne sont plus indiqués, du fait d'une pachymétrie trop fine ou de la présence d'opacités stromales antérieures, une kératoplastie préférentiellement lamellaire antérieure profonde, pourra s'avérer nécessaire (Fig. 1).



**Figure 1 – Arbre décisionnel.** LRPG = lentilles rigides perméables au gaz; CXL = cross-linking; DALK = *deep anterior lamellar keratoplasty*, kératoplastie lamellaire antérieure profonde; KT = kératoplastie transfixiante.

**Tableau 1 – Protocoles de cross-linking accéléré. K max = kératométrie maximale; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée.**

Auteur	Yeux	Riboflavine avant et pendant UVA	Zone UVA, durée, dose	Acuité visuelle	Suivi (mois)	Kératométrie
Kanellopoulos 2012	21	Toutes les 30 secondes pendant 5 minutes	8 mm, 15 min à 7 mW/cm <sup>2</sup>	Amélioration de MAVC de 20/30 à 20/25	6	K max : diminution de 3,4 D
Cinar et al. 2014	23	Toutes les 3 minutes pendant 30 minutes avant puis toutes les 2 minutes pendant	8 mm, 10 min à 9 mW/cm <sup>2</sup>	Amélioration MAVC de 0,15 logMAR	6	K max : diminution de 1,35 D, K moyen : diminution de 0,71 D
Tomita 2014	38	Toutes les 2 minutes pendant 15 minutes	9 mm, 3 min à 30 mW/cm <sup>2</sup>	Stable	12	K moyen : diminution de 0,53 D K max : diminution de 0,95 D

## LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DU KÉRATOCÔNE

### NOUVEAUX PROTOCOLES DE CROSS-LINKING (CXL)

#### ■ Protocoles de CXL accélérés

Dans le protocole classique de Dresde, la riboflavine à 0,1 % est appliquée pendant 30 minutes puis toutes les 5 minutes pendant l'exposition UVA à 370 nm d'une

durée de 30 minutes à une fluence de 3 mW/cm<sup>2</sup>, résultant en une dose cumulée de 5,4 J/cm<sup>2</sup>. Une pachymétrie minimale de 400 µm est recommandée afin d'éviter des lésions endothéliales.

Dans le but de diminuer le temps d'intervention, et selon la loi de Bunsen-Roscoe qui postule qu'une exposition à une puissance forte pendant une durée brève a un effet équivalent à une exposition à une intensité faible pendant une

durée longue, plusieurs protocoles de traitements accélérés ont été proposés (Tab. 1). L'efficacité du procédé théorique serait limitée à une durée minimale de 2 minutes correspondant à une irradiance de 45 mW/cm<sup>2</sup> du fait de la consommation de l'oxygène présent dans les tissus, qui est nécessaire à la réaction de cross-linking (1) (Fig. 2). Cependant, dans certaines études, le cross-linking accéléré semble avoir moins d'effet que le cross-

linking classique, avec notamment une évolution défavorable du Kmax à 1 an et une ligne de démarcation moins profonde. Des études contrôlées, randomisées doivent être menées pour évaluer l'efficacité réelle du cross-linking accéléré.

Les réactions oxygène-dépendantes sont le principal mécanisme d'action du cross-linking. Lorsque l'irradiance est trop élevée, la consommation rapide de l'oxygène semble réduire l'efficacité du cross-linking. Lorsque l'exposition aux UVA est interrompue, quelques secondes suffisent pour retrouver un niveau normal d'oxygène tissulaire. Dans ce contexte, les techniques de cross-linking à lumière pulsée semblent prometteuses. Mazzota (2) a ainsi comparé le cross-linking accéléré en lumière continue au cross-linking accéléré en lumière pulsée. Dans les 2 groupes, la phase d'imprégnation en riboflavine était de 10 minutes. Dans le groupe irradiation pulsée, l'exposition UVA était de 8 minutes (1 seconde ON-1 seconde OFF) à 30 mW/cm<sup>2</sup>, dans le groupe irradiation continue, l'exposition durait 4 minutes, avec le même dispositif (KXL, Avedro Inc., Waltham, MS, USA), pour une dose totale de 7,2 J/cm<sup>2</sup>. L'irradiation pulsée semblerait donner de meilleurs résultats, notamment en termes de profondeur de tissu cross-linké, mais l'efficacité

n'est pas encore démontrée. De plus, cette technique prolonge la technique de cross-linking accéléré, faisant donc perdre le bénéfice de la réduction de la durée d'exposition.

### ■ Iontophorèse

Afin de limiter l'importance des kératalgies postopératoires, les techniques de cross-linking sans désépithélialisation (épi-ON) ont été proposées. Bien que le cross-linking trans-pithélial (CXL-TE), n'ait pas fait totalement la preuve de son efficacité, la iontophorèse, utilisant un faible courant électrique afin de faciliter la pénétration de molécules dans la cornée

a été proposée. Les études pré-cliniques ont démontré son efficacité sur le plan expérimental. Des résultats cliniques initiaux (3) montrent une amélioration significative de l'acuité visuelle à 3, 6 et 13 mois postopératoire (différence logMAR de - 0,07 ± 0,01, - 0,09 ± 0,03, - 0,12 ± 0,06 respectivement, p < 0,05). Les paramètres kératométriques et aberrométriques restaient stables au cours du suivi et aucune progression kératométrique n'a été observée. Après instillation de pilocarpine et d'un anesthésique topique, un anneau de succion est placé sur la cornée. Il s'en suit une instillation de 0,1 % de riboflavine sans

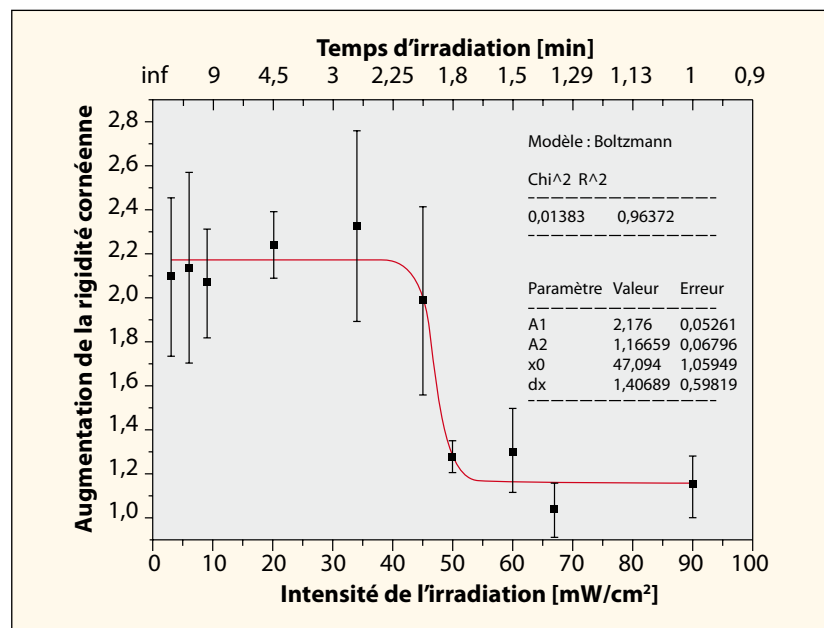


Figure 2 – Augmentation de la rigidité cornéenne en fonction de l'irradiance, d'après (1).

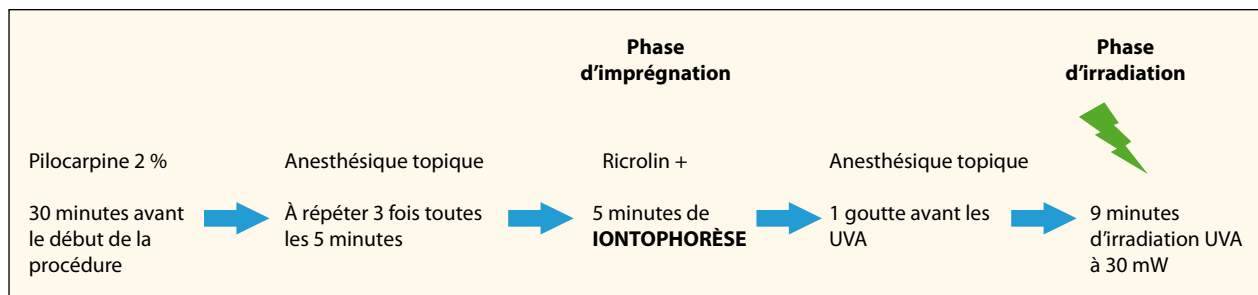


Figure 3 – Protocole de procédure de cross-linking par iontophorèse.

dextran ou chlorure de sodium (Ricrolin +; SOOFT, Montegiorgio, Italie). L'électrode est recouverte de Ricrolin +, le dispositif est ensuite connecté à un générateur réglé à 1 mA. La phase d'imprégnation a une durée de 5 minutes pendant que le dispositif de iontophorèse est activé, suivie de 9 minutes d'irradiation UVA à 10 mW (Fig. 3 et 4).

Cependant, l'OCT postopératoire montre une ligne de démarcation moins profonde que la technique de CXL classique, suggérant peut-être une efficacité réduite. D'autres études nécessitent d'être menées.

### ■ Cross-linking et pachymétrie fine

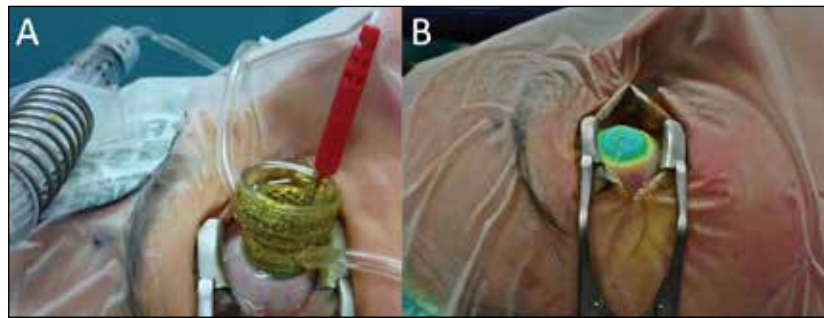
Les protocoles actuels de CXL nécessitent une pachymétrie d'au moins 400  $\mu\text{m}$  afin d'éviter toute lésion endothéliale par les UVA. Cependant, en cas de kératocône avancé évolutif, la pachymétrie peut être très fine, après désépithélialisation. Différentes techniques ont alors été envisagées (4).

### CXL-TE

Le CXL transépithélial (CXL-TE) a été évoqué, afin de limiter les complications liées à la désépithélialisation tout en permettant de traiter les cornées fines. Cependant, la riboflavine ne semble pas pénétrer suffisamment dans le stroma cornéen pour montrer une efficacité significative.

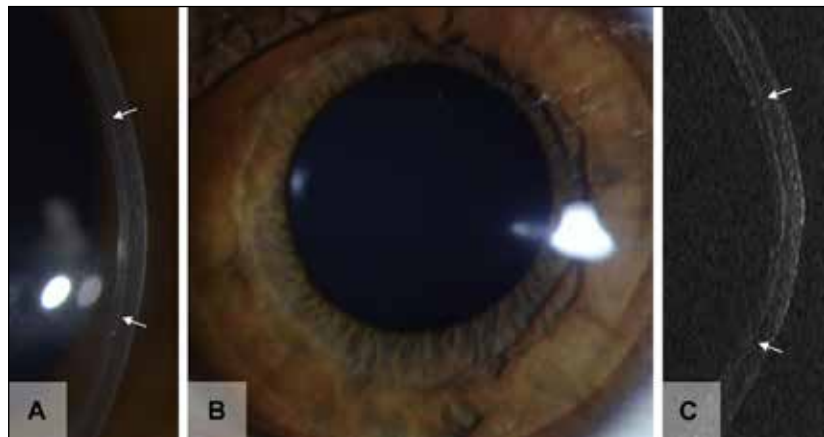
### Débridement épithélial localisé

Une autre technique envisagée est celle du débridement épithélial localisé, l'épithélium étant conservé dans les zones les plus fines. La ligne de démarcation était uniquement retrouvée dans les zones désépithélialisées ce qui compromet l'efficacité du cross-linking.



**Figure 4** – Procédure de cross-linking par iontophorèse.

**A.** Phase d'imprégnation ; **B.** Phase d'irradiation, d'après (3).



**Figure 5** – Images lampe à fente et OCT 6 mois après greffe de membrane de Bowman.

**A et B.** Images lampe à fente.

**C.** OCT : les flèches blanches indiquent le greffon de membrane de Bowman, d'après (6).

### Riboflavine hypo-osmolaire

Le cross-linking utilisant de la riboflavine hypo-osmolaire (riboflavine 0,5 % ou 0,1 % + 0,9 % chlorure de sodium), pourrait avoir un effet en induisant un œdème stromal au cours de la procédure, protégeant ainsi l'endothélium, mais peu d'études randomisées ont été menées.

### CA-CXL

Jacob (5) a mené une étude dans laquelle 14 yeux de 12 patients présentant une pachymétrie inférieure à 400  $\mu\text{m}$  après désépithélialisation, ont bénéficié d'un cross-linking avec une lentille hydrogel (CACXL = *contact lens-assisted collagen cross-linking*). Ses résultats préliminaires montrent une ligne de démarcation à 250  $\mu\text{m}$  de profondeur, sans lésion endo-

théliale (polymorphisme ou polymégathisme). La lentille permettrait de réduire l'absorption d'UVA par le stroma cornéen, réduisant de fait l'efficacité de la procédure.

### GREFFE DE MEMBRANE DE BOWMAN

La greffe de membrane de Bowman, développée par l'équipe de Melles (6), pourrait être une nouvelle technique prometteuse pour ralentir l'évolution du kératocône et retarder la kératoplastie lamellaire antérieure (DALK) ou transfixiante.

Les greffons de membrane de Bowman sont obtenus après dissection manuelle à partir de greffons non validés en banque de tissus ou à partir d'une lamelle stromale antérieure disponible après préparation d'un greffon

pour kératoplastie endothéliale (DMEK). Une poche est disséquée manuellement dans le stroma moyen du patient pour y insérer le greffon de membrane de Bowman. En fin d'intervention, la chambre antérieure est remplie d'air afin de faciliter l'accolement du greffon (Fig. 5).

Dans l'étude de Melles, les patients inclus présentaient un kératocône stade III ou IV rapidement évolutif avec un Kmax > 67,5 D. Les principaux résultats sont les suivants : diminution de Kmax de  $77,2 \pm 6,2$  D à  $69,2 \pm 3,7$  D ( $p < 0,001$ ) à 1 mois après la chirurgie puis reste stable ; meilleure acuité visuelle améliorée de  $1,27 \pm 0,44$  logMAR à  $0,90 \pm 0,3$  à 1 an ( $p < 0,001$ ) (Fig. 6 et 7).

## VOIES DE RECHERCHE

### TRANSPLANTATION DE PROGÉNITEURS DES KÉRATOCYTES

Les kératocytes présents entre les fibres du collagène stromal assurent le renouvellement permanent des fibres de collagène et des protéoglycanes de la matrice extracellulaire. Dans le kératocône, une apoptose accrue des kératocytes est observée. La transplantation de cellules progénitrices des kératocytes (KPC) pourrait constituer un nouveau traitement pour ralentir la progression de la maladie. Après isolation des KPC, les cellules seraient introduites dans une niche stromale, créée au laser femtoseconde, et permettraient ainsi le renouvellement des kératocytes.

### PRÉVENTION DU STRESS OXYDATIF

Des études in vitro et in vivo ont démontré le rôle du stress oxydatif dans le kératocône. Les capacités

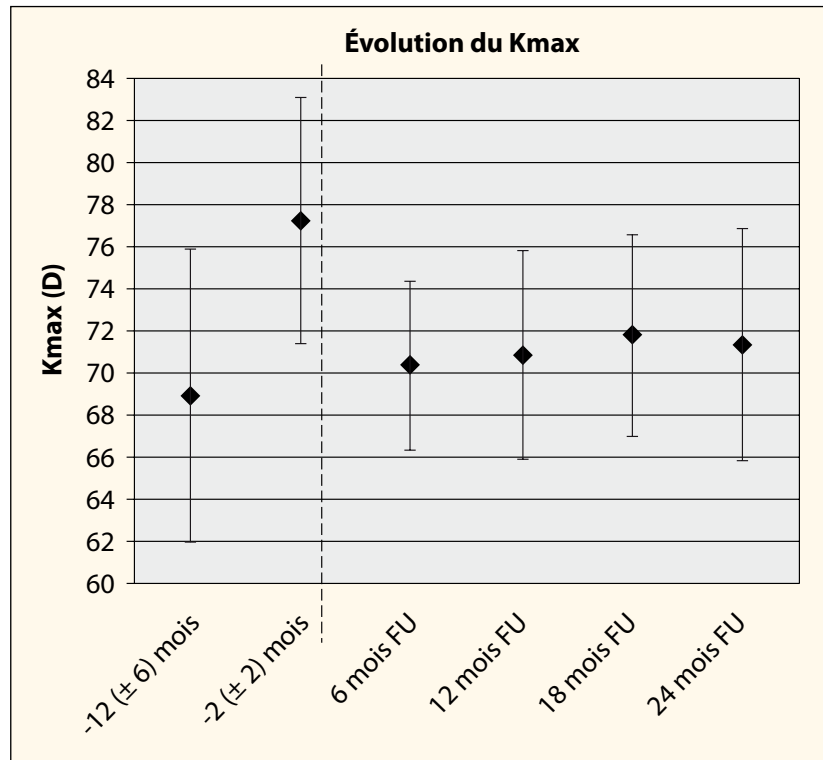


Figure 6 – Évolution du Kmax. Les pointillés indiquent le moment de la chirurgie, d'après (6).

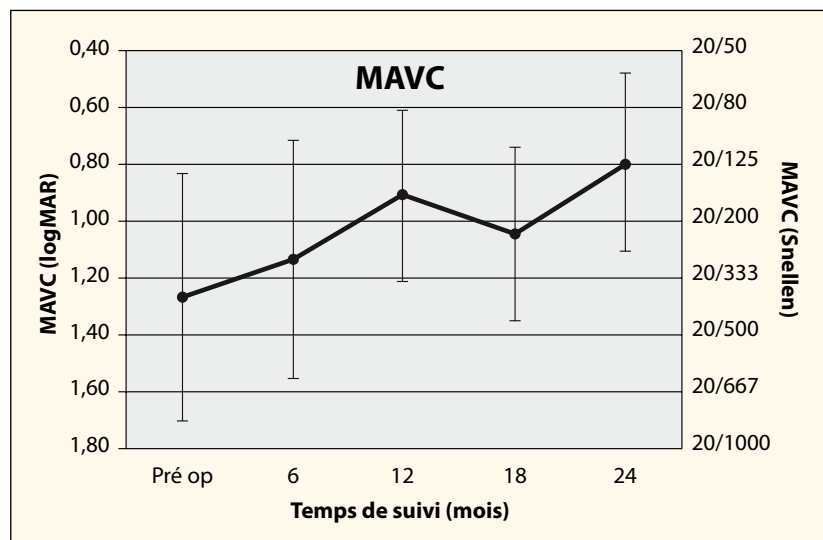


Figure 7 – Évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée.  $p < 0,001$  à 12 mois, d'après (6).

antioxydantes et le taux de glutathion étaient significativement diminués par rapport aux cornées saines. Le taux de marqueurs du stress oxydatif était significativement augmenté. Des traitements agissant contre ce stress oxydatif pourraient prochainement être

disponibles dans le cadre du traitement du kératocône.

### INHIBITEURS DES PROTÉASES

Pescosolido (7) a observé une diminution de l'activité des inhibiteurs des protéases ( $\alpha 2$ -macroglobuline et inhibiteur de la protéinase  $\alpha 1$ ) et

une augmentation de l'activité des protéases (cathepsine B et G, métalloprotéinase de la matrice, phosphatase acide et catalase) chez des patients atteints de kératocône. Un traitement inhibiteur des protéases concernées pourrait être à l'avenir un des traitements du kératocône.

### THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Enfin, la thérapie génique pourrait également être envisagée comme un traitement du kératocône. Cependant, de nombreux gènes ont été impliqués dans la genèse du kératocône et rendent les protocoles de thérapie génique complexes du fait du nombre élevé de cibles potentielles.

### CONCLUSION

Le traitement du kératocône, dont la physiopathologie reste partiellement méconnue, a bénéficié d'innovations importantes au cours de la dernière décennie. Ainsi, suite au développement du cross-linking cornéen qui permet de ralentir ou de stabiliser l'évolution du kératocône, le recours à une kératoplastie est dorénavant une alternative thérapeutique de plus en plus rare. Les greffes transfixiantes, nécessaires en cas de pachymétrie fine empêchant toute autre possibilité ou en présence d'opacités stromales, ont été supplantées par les greffes lamellaires prédescémétiques afin de dimi-

nuer le risque de rejet allogénique. Pour d'autres modalités tels que le cross-linking accéléré ou sur pachymétrie fine, la iontophorèse ou encore la greffe de membrane de Bowman, il est encore nécessaire d'apporter la preuve statistique de leur efficacité. ■

#### Mots-clés :

Kératocône, Cross-linking, Iontophorèse, Cornées fines, Greffe de membrane de Bowman

### ► BIBLIOGRAPHIE

- Wernli J, Schumacher S, Spoerl E et al. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 1176-80.
- Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL et al. Pulsed light accelerated cross-linking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol* 2014 ; 2014 : 604 731.
- Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg* 2014 ; 30 : 746-53.
- Padmanabhan P, Dave A. Collagen cross-linking in thin corneas. *Indian J Ophthalmol* 2013 ; 61 : 422-4.
- Jacob S, Kumar DA, Agarwal A et al. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg* 2014 ; 30 : 366-72.
- Van Dijk K, Liarakos VS, Parker J et al. Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology* 2015.
- Pescosolido N, Barbato A, Pascarella A et al. Role of Protease-Inhibitors in Ocular Diseases. *Molecules* 2014 ; 19 : 20557-69.