



M. ASSOULINE, T. GUEDJ, L. BESSEDE
Centre Iéna Vision et Clinique de la Vision, PARIS.
dr.assouline@gmail.com

Prise en charge du kératocône en 2013 : les segments intracornéens stabilisent-ils la progression du kératocône ?

Dans le kératocône, la déformation progressive, non inflammatoire, de la forme de la surface cornéenne postérieure puis antérieure entraîne une myopie et un astigmatisme irrégulier, responsables d'une distorsion de la vision (perte de qualité de vision liée à l'aberration sphérique négative et à la coma) et d'une baisse de l'acuité visuelle corrigée, sur une période de quelques années à quelques décennies (Pouliquen et Assouline 1992, Assouline 2008, Assouline 2009).

L'objectif de la prise en charge du kératocône est donc double :

- amélioration de la fonction visuelle corrigée et non corrigée, qualitativement (distorsion de l'image perçue), quantitativement (aberrométrie, acuité visuelle) ;
- stabilisation de la forme de la cornée afin d'éviter ou de retarder la dégradation de la fonction visuelle, l'évolution vers l'impossibilité d'équiper le patient en lentilles rigides, l'indication d'une kératoplastie lamellaire profonde prédescémétique transfixiante, tournant évolutif de l'affection, engageant le pronostic visuel.

L'équipement en lentilles de contact rigides perméables aux gaz, traitement traditionnel de "1^{re} ligne" lorsque la vision corrigée par lunettes n'est plus optimale, ne répond qu'au premier de ces deux objectifs.

L'équipement en lentilles rigides doit donc actuellement passer au deuxième plan, traitement de "2^e ligne", à chaque fois que le kératocône paraît évolutif, ou que cet équipement devient fonctionnellement inefficace ou mal toléré.

La progression du kératocône est cependant un sujet diagnostique et thérapeutique beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît, pour de multiples raisons :

>>> L'évolutivité est variable selon les individus, le côté (évolution plus rapide du côté de la main dominante), une

période de la vie à l'autre, en fonction de facteurs externes : frottement oculaire, allergie, grossesse.

>>> Cette variabilité évolutive exclut la possibilité de définir une "histoire naturelle standardisée" ou d'organiser des études comparatives longitudinales, permettant de quantifier facilement le bénéfice des traitements proposés, par rapport à une évolution "de référence".

>>> La pertinence des mesures permettant d'affirmer l'évolutivité du kératocône fait l'objet d'un intense débat traduisant une impasse scientifique actuelle similaire à celle rencontrée pour le dépistage des formes précoces intracliniques : variabilité et imprécision des méthodes de mesure (élévation cornéenne antérieure et postérieure, aberrométrie), durée du suivi nécessaire pour pouvoir affirmer l'absence d'évolution.

Le risque évolutif paraît en tout cas majoré lors du diagnostic initial en cas de :

- jeune âge (< 18 ans) ;
- déformation et d'amincissement importants (> 55D, < 450 µm) ;
- asymétrie importante entre les deux yeux (> 3D, > 40 µm) ;
- opacité cornéenne visible ;
- kératocône révélé après Lasik.

Les études récentes confirment que le kératocône est évolutif dans 92 % des cas détectés avant 18 ans (Hafezi, *International Keratoconus Expert Meeting*, Amsterdam, 4 octobre 2013). Le kératocône est plus rarement évolutif après 35 ans, en dehors des cas pour lesquels on observe un frottement oculaire significatif (souvent lié à une compensation optique inadaptée), ou révélé après chirurgie par Lasik

L'évolutivité du kératocône peut être suspectée sur la comparaison d'examen de topographie d'élévation et d'aberrométrie réalisés à 1 an d'intervalle :

- majoration de la kératométrie, de la myopie ou de l’astigmatisme de plus de 1D ;
- majoration de l’élévation antérieure ou postérieure de plus de 10 μm ;
- réduction de la pachymétrie minimale de plus de 10 μm ;
- majoration de la coma ou de l’aberration sphérique négative de plus de 0,5 μm .

La progression “confirmée” d’un kératocône doit faire mettre en œuvre les moyens conservateurs “réputés” stabiliser la forme de la cornée ou freiner sa déformation. Cette mise en œuvre est d’autant plus urgente que la pachymétrie minimale approche les 400 μm , seuil en dessous duquel les traitements conservateurs (*cross-linking*, segment intracornéens, photo-ablation) sont contre-indiqués, sauf exception.

La séquence thérapeutique actuellement préconisée est la suivante :

- prévention du frottement oculaire :
- optimisation de la correction optique pour limiter la fatigue visuelle par verres ou lentilles souples en sous-corrigeant la myopie et l’astigmatisme myopique et par lentilles rigides dès que l’astigmatisme irrégulier limite la meilleure acuité visuelle corrigée ;
- traitement systématique et au long cours de la blépharite accommodative liée à la perte de qualité de vision ;
- traitement systématique et au long cours de l’allergie et du prurit oculaire (AINS soluble sans conservateur : Indocollyre unidose par exemple) ;
- implantation intrastromale de segments intracornéens après tunnellation au laser femtoseconde ;
- photopolymérisation du collagène stromal cornéen par la riboflavine + UVA (*cross-linking*) ;
- photo-ablation thérapeutique de surface guidée par l’anatomie (nodule apical), la topographie cornéenne ou l’aberrométrie destinée à aplatir le cône et à induire un *cross-linking* cicatriciel sous-épithélial “naturel”.

En dehors de la prévention du frottement oculaire, les indications thérapeutiques de ces méthodes utilisées seules, ou combinées de façon concomitante ou séquentielle, sont encore débattues.

Aucune de ces propositions thérapeutiques isolées ou combinées ne répond en effet, pour l’instant, aux critères les plus stricts de la médecine fondée sur des preuves (dite “factuelle” ou *Evidence-Based Medicine* [EBM]) selon la Haute Autorité de santé (HAS), c’est-à-dire d’une recommandation formelle basée sur une “preuve scientifique établie A (prouvé)” de

“niveau 1 (NP1)” caractérisant des “essais comparatifs randomisés de forte puissance (effectifs suffisants) ou une méta-analyse d’essais comparatifs randomisés” autorisant une “analyse de décision basée sur des études bien menées”.

Malgré cela, l’éthique, la déontologie et la médecine fondée sur des preuves ou “médecine factuelle” impliquent, en l’absence de preuve formelle établie, “*l’utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, une pratique d’intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques*”, qui admet éventuellement des études transversales ou de suivi bien construites.

Sur la base des arguments expérimentaux et cliniques existants, il s’est donc formé actuellement un vaste consensus parmi les experts et les praticiens spécialisés pour proposer un *cross-linking* à tous les patients porteurs d’un kératocône évolutif.

Cependant, le traitement par *cross-linking* présente plusieurs limitations ou incertitudes actuelles.

- Le *cross-linking* ne répond réellement qu’au deuxième objectif (stabilisation de la forme de la cornée) de la prise en charge du kératocône :
- l’amélioration induite de la forme de la cornée ou de la fonction visuelle ne semble qu’anecdotique, inconstante, instable ou en tout cas imprévisible ;
- chez certains patients jeunes et présentant un kératocône peu étendu, une baisse d’acuité visuelle secondaire au *cross-linking* peut être observée ;
- Le protocole optimal d’application du *cross-linking* est incertain :
- avec ou sans ablation épithéliale, microperforations épithéliales, iontophorèse ?
- nature et concentration optimale de la riboflavine ?
- temps et énergie optimaux d’application des UVA ?
- implantation préalable, concomitante ou ultérieure de segments intracornéens ? (Al-Tuwairqi 2013, Coskunseven 2013, Renesto 2012) ;
- photo-ablation préalable, concomitante ou ultérieure, guidée par la réfraction, la topographie ou l’aberrométrie ?
- l’efficacité du *cross-linking* à long terme n’est pas réellement validée faute d’études de niveau NP1 disponible ;
- la sécurité du *cross-linking* n’est qu’imparfaitement connue :
- biodisponibilité intracornéenne de la riboflavine et phototoxicité du traitement incomplètement modélisées expérimentalement et imparfaitement contrôlées et vérifiées cliniquement, notamment sur le long terme ;

- taux de complications fonctionnelles, cicatricielles et infectieuses (1 % ?) significatif mais non rapporté ou sous-estimé dans les communications et publications disponibles.

L'implantation de segments intrastromaux cornéens, développée dans les années 1990 pour la correction de la myopie, a été proposée pour le traitement du kératocône par Joseph Colin en 2000 (Colin, 2000). Son essor rapide a été favorisé par l'avènement de la tunnellation intrastromale au laser femtoseconde, plus rapide, plus prédictible, plus précise et plus sûre ; par l'accumulation des excellents résultats rapportés dans les séries cliniques (plus de 150 études publiées).

La méthode chirurgicale a été approuvée par la FDA américaine en 2004, et par la majorité des autorités sanitaires en Europe. Les implants bénéficient d'un marquage CE. Les résultats de l'étude européenne dirigée par le Pr Joseph Colin, ont été publiés en 2006. A ce jour, la méthode, codifiée dans la CCAM pour ses applications en chirurgie réfractive, n'est ni codifiée ni prise en charge par l'Assurance Maladie pour la correction de la fonction visuelle des patients porteurs d'un kératocône, une lacune aussi incompréhensible qu'injuste pour les patients atteints et pour les praticiens qui les prennent en charge.

Le rapport efficacité/risque des segments intracornéens pour le traitement du kératocône modéré (meilleure acuité visuelle corrigée < 8/10, pachymétrie > 400 µm, kératométrie max < 65D) paraît suffisamment bien démontré : (Vega-Estrada, 2013)

>>> Amélioration de la fonction visuelle corrigée et non corrigée dans la quasi-totalité des cas opérés, tant en termes de réfraction que d'irrégularité de l'astigmatisme, d'acuité visuelle que de qualité de vision objective et subjective :

- réhabilitation visuelle et fonctionnelle précoce (quelques heures) avec traitement postopératoire simplifié (quelques jours) ;
- amélioration de l'autonomie fonctionnelle et de l'indépendance vis-à-vis d'une correction en lentille spécifique significative ;
- amélioration complémentaire de la fonction visuelle par adaptation de lentilles souples toriques ou rigides possible si nécessaire.

>>> Parfaite réversibilité en cas d'ablation des segments avec, dans de nombreux cas, conservation du bénéfice du traitement en termes de fonction visuelle et de correction de la forme cornéenne.

>>> Quasi-disparition des complications initialement observées avec les techniques d'implantation manuelle (perforation cornéenne, extrusion, dépôts intrastromaux) avec l'utilisation du laser femtoseconde (Coskunseven, 2011).

Cependant, la stabilité de la correction obtenue, souvent évoquée par de nombreux auteurs et admise par plusieurs experts, n'a fait l'objet que de deux études à "long" terme (plus de 3 ans), portant sur des effectifs très limités et sans qu'une analyse spécifique et quantitative de la stabilité de la forme cornéenne n'ait été conduite.

>>> Dans l'étude de Alió, Shabayek et Artola (2006), 6 yeux seulement, opérés manuellement et avec des segments de type Intacs, ont été suivis à 48 mois. La meilleure acuité visuelle corrigée et l'index d'asymétrie I/S n'étaient pas significativement différents entre le 6^e et le 36^e mois. Une augmentation de la kératométrie moyenne de 1.67D a été notée à 36 mois mais sans atteindre la valeur préopératoire. En dehors du très faible effectif de la série, ces critères de mesures sont notoirement insuffisamment précis pour juger de l'évolution de la forme de la cornée.

>>> Dans l'étude de Kymionis *et al.* (2007), sur 17 yeux opérés manuellement avec des Intacs suivis pendant 5 ans ou plus, 10 yeux (59 %) avaient encore un gain d'acuité d'une ligne ou plus, 6 yeux (35 %) étaient stables et 1 œil avait une perte d'acuité de 3 lignes par rapport à la meilleure acuité préopératoire. La stabilité de la forme de la cornée n'avait pas été étudiée spécifiquement.

Nous avons présenté lors du 4^e *International Keratoconus Expert Meeting* (Amsterdam, octobre 2013) une étude rétrospective de la stabilité de la forme cornéenne après implantation cornéenne de segments intracornéens de type Keraring après tunnellation intrastromale au laser femtoseconde IntraLase.

La méthodologie de cette étude est résumée ci dessous :

>>> Patients

– Critères d'inclusion :

- kératocône évolutif ou avec intolérance aux lentilles de contact rigides ;
- baisse de la meilleure acuité visuelle corrigée par lunettes ou lentilles ;
- implantation cornéenne de segments intracornéens de type Keraring après tunnellation intrastromale au laser femtoseconde IntraLase ;

- suivi minimal de 2 à 4 ans ;
- deux examens Orbscan à 2 ans d'intervalle au minimum, archivés numériquement pour réalisation d'une carte différentielle digitale.
- Critères d'exclusion :
 - ectasie cornéenne révélée après Lasik ;
 - kératométrie maximale > 68D ;
 - pachymétrie minimale < 400 μm .

>>> Méthode

- Analyse pilote de la validité des données de topographie d'élévation de l'Orbscan IIz (Technovision) par rapport aux données du Pentacam (Oculus) sur 10 cas présentant des données Pentacam numériques comparatives disponibles.
- Extraction d'un tableur des données numériques intégrales de topographie d'élévation et de courbure antérieure et postérieure dans la zone des 6 mm centraux pour chaque examen par la fonction Data Recorder de l'Orbscan et exportation sous Excel (*fig. 1*).
- Analyse quantitative des valeurs maximales, minimales, moyennes et des écarts types pour les variables kératométrie, élévation, sphère de référence, à 1, 3, 6, 12, 24, 30 et 48 mois postopératoires.



Fig. 1 : Effet des Keraring sur la forme cornéenne : aplatissement de la cornée et de la sphère de référence postérieure.

Les résultats préliminaires de cette étude sont résumés dans les *figures 2 à 5*. Nous avons analysé 56 cas d'une série consécutive de 193 yeux opérés répondant aux critères d'inclusion. La comparaison des données Orbscan IIz et Pentacam ne montrait pas de différence significative pour la face antérieure de la cornée (*fig. 2*). L'analyse quantitative de la topographie d'élévation et de courbure de la forme cornéenne montrait une progression de l'effet bénéfique de l'implantation des segments intracornéens Keraring pendant toute la durée du suivi (4 ans) et pour tous les paramètres étudiés (*fig. 3, 4, 5*) :

- kératométrie antérieure maximale,
- kératométrie antérieure moyenne,
- sphère de référence antérieure (mode flottant sur 10 mm),

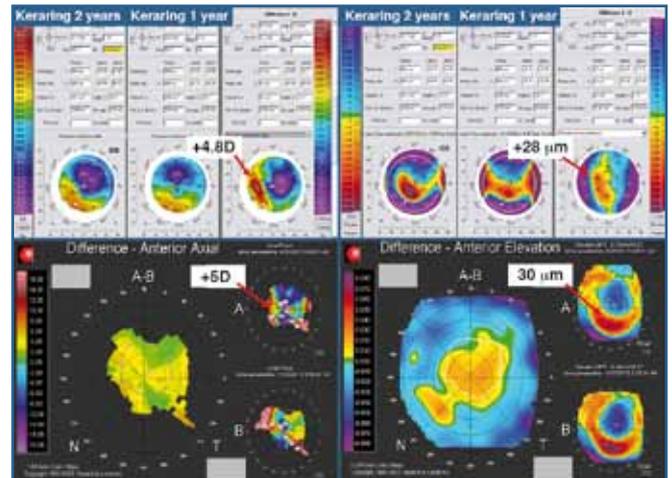


Fig. 2 : Comparaison des cartes différentielles d'élévation et de courbure Orbscan IIz et Pentacam.

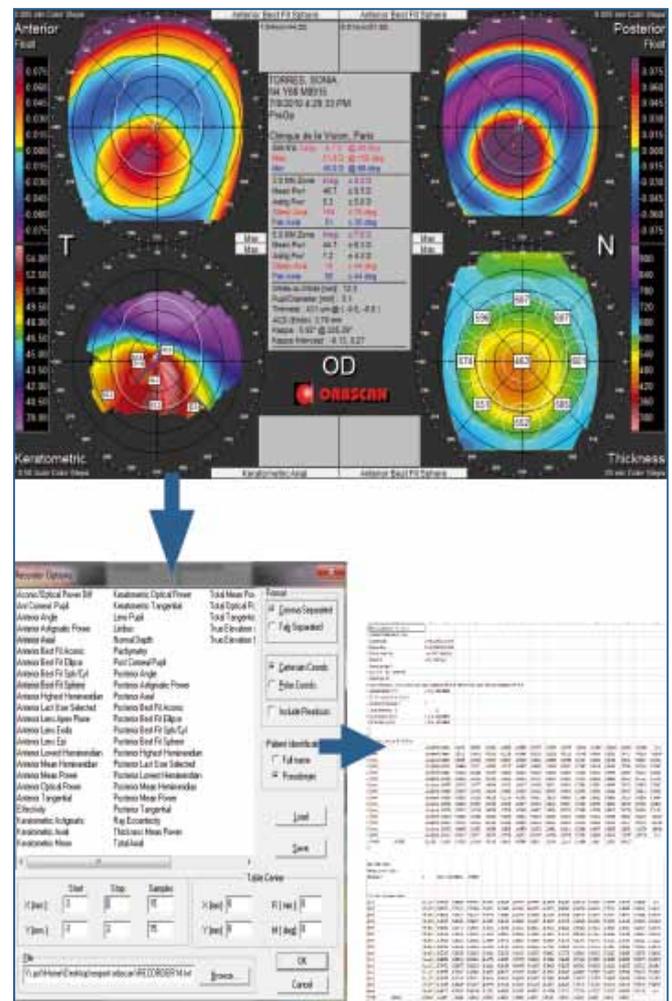


Fig. 3 : Méthode d'extraction des données numériques de topographie : fonction Data Recorder Orbscan IIz export vers Excel.

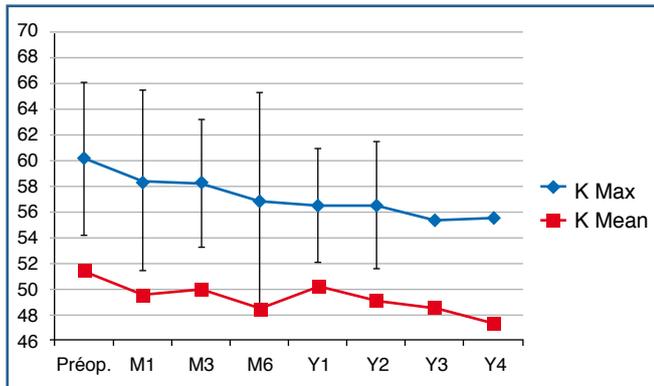


Fig. 4 : Résultats – Évolution de la forme cornéenne sur 4 ans : kératométrie maximale et moyenne sur les 6 mm centraux.

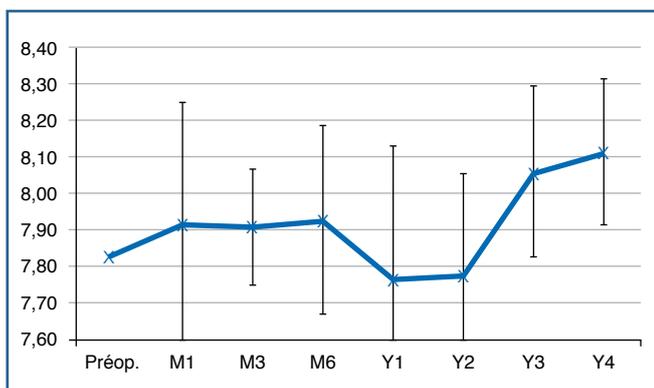


Fig. 5 : Résultats – Évolution de l'aplatissement de la sphère de référence antérieure (BFS, 10 mm float mode) sur 4 ans.

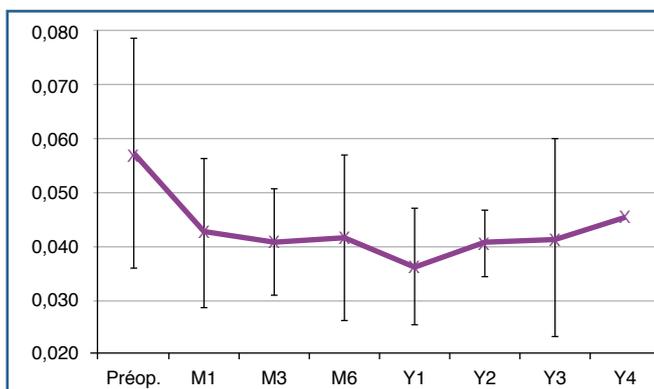


Fig. 6 Résultats – Évolution de l'élévation antérieure maximale de la cornée sur la zone des 6 mm centraux.

– élévation antérieure (avec, pour ce dernier critère, une augmentation non statistiquement significative des valeurs entre 3 et 4 ans).

Ces résultats suggèrent que :

>>> Le traitement en première intention du kératocône évolutif ou intolérant aux lentilles de contact par l'implantation

intrastromale de segments cornéens permet de bénéficier à la fois d'une bonne correction de la forme de la cornée et de la fonction visuelle, d'une progression de l'effet anatomique de ce traitement pendant au moins 4 ans, d'une stabilisation de la forme de la cornée pendant au moins 4 ans.

>>> L'indication d'un traitement associé par *cross-linking* du collagène cornéen devrait, de ce fait, se discuter :

- secondairement et non préalablement ou simultanément à l'implantation des segments intracornéens, d'autant qu'il est vraisemblable que le *cross-linking* puisse limiter, en augmentant la résistance cornéenne, l'effet mécanique de redressement de la déformation cornéenne par les segments intracornéens ;
- avec un délai suffisant (1 à 4 ans) pour pouvoir apprécier dans le temps la progression de l'effet thérapeutique des segments intracornéens sur la forme de la cornée traitée ; l'évolutivité résiduelle de la déformation cornéenne ; le rapport bénéfice/risque réel de ce traitement additionnel non dénué de complications potentiellement graves (cicatrice cornéenne, infection cornéenne, phototoxicité sur le segment antérieur et postérieur de l'œil).

Bibliographie

1. AL-TUWAIRI W, SINJAB MM. Intracorneal ring segments implantation followed by same-day topography-guided PRK and corneal collagen CXL in low to moderate keratoconus. *J Refract Surg*, 2013;29:59-63.
2. ALIÓ JL, SHABAYEK MH, ARTOLA A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*, 2006;32:978-985.
3. ASSOULINE M. Cornée suspecte et myopie faible à moyenne : laser de surface, autre technique ou abstention ? *Réalités Ophthalmologiques*, 2009.
4. ASSOULINE M. Numéro spécial : Dossier Kératocône, Formation Médicale Continue. *Ophthalmologies/Pratiques en Ophthalmologie*, vol. 2 ; 2 et 3 février/mars 2008 (2 numéros, 28 pages).
5. ASSOULINE M. Quoi de neuf pour le kératocône ? Au fil des congrès de mai à septembre 2011. *Ophthalmologies/Pratiques en Ophthalmologie* 2011;5:2-6.
6. COLIN J, COCHENER B, SAVARY G *et al.* Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*, 2000;26:1117-1122.
7. COSKUNSEVEN E, JANKOV MR 2ND, GRENTZELOS MA *et al.* Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *J Refract Surg*, 2013;29:54-58.
8. COSKUNSEVEN E, KYMIONIS GD, TSIKLIS NS *et al.* Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol*, 2011;89:54-57.
9. KYMIONIS GD, SIGANOS CS, TSIKLIS NS *et al.* Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:236-244.
10. POULIQUEN Y, ASSOULINE M. Keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 1992;3:447-457.
11. RENESTO ADA C, MELO LA JR, SARTORI MDE F *et al.* Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet A radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:982-993.
12. VEGA-ESTRADA A, ALIÓ JL, BRENNER LF *et al.* Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:575-584.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.