HAL
open science

Cross-linking accéléré versus conventionnel dans le traitement du kératocône évolutif : comparaison du devenir clinique a long terme

Antoine Robinet-Perrin

To cite this version:

Antoine Robinet-Perrin. Cross-linking accéléré versus conventionnel dans le traitement du kératocône évolutif : comparaison du devenir clinique a long terme . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01391433

HAL Id: dumas-01391433

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01391433v1

Submitted on 3 Nov 2016

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 Thèse n°3132

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : OPHTALMOLOGIE

CROSS-LINKING ACCELERE VERSUS CONVENTIONNEL DANS LE TRAITEMENT DU KERATOCONE EVOLUTIF : COMPARAISON DU DEVENIR CLINIQUE A LONG TERME

Présentée et soutenue publiquement
le 3 octobre 2016
par
Antoine ROBINET-PERRIN
Née le 04/04/1984 à Paris

Directeur
Monsieur le Professeur David TOUBOUL

Rapporteur
Monsieur le Docteur Nicolas MESPLIE

JURY

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK	Président
Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE	Jury
Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER	Jury
Monsieur le Professeur David TOUBOUL	Jury
Monsieur le Docteur Nicolas MESPLIE	Jury

REMERCIEMENTS

Au président du Jury,
Monsieur le professeur Jean-François Korobelnik, chef du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux, Professeur des Universités et praticien hospitalier

Si je n'aurai jamais la même taille (de gants stériles) que vous, j'espère arriver à la hauteur des exigences du poste que l'on me confie. Vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail : je vous en remercie vivement, et vous remercie grandement pour votre confiance et votre bienveillance.

Au directeur de cette thèse,
Monsieur le professeur David Touboul, chef d'unité du Segment antérieur dans le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux, Professeur des Universités et praticien hospitalier

Tu m'as offert la possibilité de travailler à tes côtés et c'est un plaisir d'avancer avec toi. Merci de me faire confiance et tous les jours de me donner ma chance. Merci aussi pour le burlesque de ton humour qui n'enlève rien à la grande rigueur et au sens clinique affûté du médecin que j'admire. J'espère apprendre encore beaucoup de l'excellent chirurgien que tu es, des mille idées et intuitions qui naissent chaque seconde de ton cortex surchauffé, et peut-être devenir moi-aussi un « sculpteur de lumière ». Merci.

Au rapporteur de cette thèse,
Monsieur le docteur Nicolas Mesplié

Merci Nicolas d'avoir accepté de rapporter ce travail, avec la bienveillance que l'on te connait, la rigueur et la curiosité d'esprit qui te caractérisent, et malgré les délais que je t'ai imposés... Le chemin remarquable que tu as parcouru (avec Sandy) et les excellents souvenirs que tu as laissés à tous de ton passage au CHU forcent le respect et intimident tes successeurs. Ta grande compétence professionnelle et ton savoir-être avec les autres et avec tes patients sont des modèles pour moi.

A Monsieur le professeur Pierre Fournié,
membre du jury de cette thèse,
Professeur des Universités et praticien hospitalier du service d'ophtalmologie du CHU de Toulouse

Un grand merci pour avoir accepté de juger ce travail et de faire le déplacement jusqu'à Bordeaux pour m'écouter le soutenir. Si le temps pris par les dossiers bordelais ne m'a pas permis d'en consacrer aux toulousains comme je l'espérais, je souhaite pouvoir collaborer avec le CRNK de Toulouse dans le futur et avec vous. C'est un réel honneur de vous compter parmi mon jury et de bénéficier de votre expertise en ce domaine.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le professeur Marie-Noëlle Delyfer,
membre du jury de cette thèse,
Professeur des universités et praticien hospitalier dans l'unité de segment postérieur du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous en remercie. Un très grand merci également pour la bonne volonté et la disponibilité désintéressée que vous mettez dans l'accompagnement des internes et particulièrement dans leur formation chirurgicale dont j'ai personnellement un excellent souvenir à vos côtés.

A mes maîtres d'internat, mentors et autres guides suprêmes :

A David Touboul, encore et surtout

A Monsieur le Professeur Marc Muraine, Professeur des Universités et praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie du CHU de Rouen
Merci pour votre accueil, vos conseils avisés et évidemment votre colossale expérience, toute en modestie pourtant, dans un domaine qui me tient à cœur.

A mes premiers Maîtres palois à qui je dois beaucoup : Merci au Dr Williamson, à Yacine Ailem, et Laurent Poirier pour leur très grande compétence et leur disponibilité.

Au Dr Cédric Schweitzer, merci pour ton compagnonnage gratuit et bienveillant, la qualité de ton enseignement chirurgical et l'attachement que tu y portes, ta patience hors du commun, et tes conseils pointus et hypotonisants !

Au Dr Marie-Bénédicte Rougier, merci pour votre grande compétence bien sûr (et c'est déjà beaucoup), pour vos enseignements de qualité, mais aussi pour votre humour et votre culture extra-ophtalmologique si riche.

Au Dr Laurent Gauthier Fournet, merci pour ton sens de l'accueil, tes conseils fiables et riches d'une expérience incroyablement dense, et pour l'exemplarité d'une relation maîtrisée avec les patients.

Au Dr François Léger, merci pour votre bienveillance indéfectible, votre aide désintéressée, et votre sens de l'accueil des internes. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour votre soutien et le semestre que nous avons partagé.

Au Dr Eric Longueville, pour les explications de son art, et sa grande culture musicale.

Au Pr Hugues Loiseau et au Dr Guillaume Penchet pour les souvenirs inoubliables que je garde des moments partagés avec vous en neurochirurgie.

Au Professeur Joseph Colin, dont les qualités indéniables d'homme et de chef d'équipe m'influencent encore après son départ précipité et regretté.

A mes chefs ou co-internes d'hier... :

Un immense merci à Nicolas et Sandy, Olivier, Joy et Laury, Sophie, Marion-Pomme, France, Loïc, Emilie, Lemy, Valentine, Jacmine, Julien, Yona, Antoine, Claire Castain et bien sûr Clément pour sa compétence, son humour décapant et noir comme il faut, et David pour son soutien, ses encouragements, et son positivisme indestructible.

Une dédicace particulière à Clémence et Climy avec lesquelles on peut affirmer que l'on

forme la promo la plus solide et la plus soudée qui soit !

… et d'aujourd'hui :
Sarra , Marc , Hélène, Audrey-Elodie, Gobain, Hélène, Maxence, Pierre, Sarah, Marie-Victoire, Valentine, Thomas, Thibaut, Solène, Cyril, Caroline, Camille et bien sûr le fier Quentin avec qui j'espère qu'on se paiera une bonne tranche de clinicat ! Merci à tous de votre soutien et de votre travail au quotidien malgré la fatigue qui guette.

A Pierre-Antoine Fougerouse pour son travail précieux d'expert ès statistiques

A l'équipe d'orthoptistes :
Merci à tous et à toutes de votre travail efficace et ininterrompu, et de votre aide précieuse ! Mention spéciale et merci particulier aux éléments de choc du Segment antérieur : Marion, Suzan, Elodie, et Axelle !

A l'équipe d'ASH qui agit discrètement mais efficacement pour que ce service puisse fonctionner,et un merci particulier à Manuella, à Thérèse, Evelyne, Sylvie, Anne-Marie qui m'on fait une place aux archives été comme hiver pour l'accouchement de cette thèse... et à toutes celles et ceux que j'oublie !

A toute l'équipe de secrétaires dont je remercie l'efficacité,
et une dédicace spéciale de Segment antérieur à Séverine et son expérience tout terrain, Florence et ses chemisiers fleuris, Valérie et sa bonne humeur communicative.

A Wilhelmine, Françoise et Rhizlaine pour leur endurance à tout épreuve, ainsi qu'à toute l'équipe d'infirmiers et infirmières aussi efficaces que blagueurs de la consult, de l'hospit et du bloc. Merci pour votre aide et votre sens de l'anticipation au quotidien.

A Raphael Devillard et Fabien Guillemot qui m'ont fait découvrir qu'une autre forme de travail existait en dehors du service d'ophtalmologie !

A Marie-France Gaucher,
Merci pour ton accueil lors de mes séjours palois, merci pour ton immense gentillesse et ta bienveillance.

Aux réunionnais qui m'ont accueilli et dont le sens de l'hospitalité n'est plus à prouver :
Merci aux Docteurs Christian Cochetel, Laurent Friser, Anne Pernot, Séverine Cornu, Pierre Baudu pour leur hospitalité, leur gentillesse, et leur soutien.

A Carine Brandy, merci pour ton soutien, ta gentillesse, et ton aide logistique précieuse !

A mes amis

A Laurann, Zeibou, Edwin, Dams, merci pour votre spontanéité et votre potachitude indéfectible.
A Climy et Clémence pour leur amitié sincère et fidèle,
A Nico et Pilou pour ces instants magiques passés à Pau, au Pyla ou ici à Bordeaux,
Aux Charliettes pour leur soif d'évasion que nul ne saura étancher,
Aux Boriskan pour leur sens de l'accueil et leur humour,
Et aussi à Anne-Co et Cyprien pour leur affection et leur énergie!

A ma famille

A mes parents
Pour leur indéfectible soutien, leur amour, leur patience, leur abnégation aussi, leur pardon, leur soutien logistique, leur poésie, leur humour. Vous avez fait de moi un adulte libre et je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que j'ai pu construire grâce à vous.

A mes frères
JB, Benjamin, Thomas et Hadrien, merci pour votre amour, puissions nous vieillir comme nous avons grandi, en fratrie soudée.

A mon parrain et ma marraine, des soutiens fiables et fidèles qui m'ont accompagné au-delà de leur mission.

A la famille Séguy-Boisrond qui m'a accueilli avec amour et bienveillance dans leur ville et leur maison.
Catherine et Jean-Claude je suis touché et honoré par votre présence à mes côtés et votre immense générosité.
Merci aussi Aurore et Benjamin, qui formez un couple exceptionnel et maintenant une famille rayonnante, puissiez vous inspirer le talentueux Paul-Henri dans sa vie de couple.
Merci Jacques et Jacqueline pour votre accueil et votre grande générosité.
Merci Annie et Alain pour votre intelligence de cœur et votre extrême gentillesse.

A Camille,
la femme et la chance de ma vie, merci d'être le mystère que tu restes chaque jour à découvrir, et pour tous les efforts que tu as mis toi aussi dans ce travail.
Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

RESUME 6

MOTS CLEFS ET TERMES MeSH …..... 7

INTRODUCTION …..... 8

PATIENTS ET METHODES …..... 10

RESULTATS …..... 15

DISCUSSION …..... 23

CONCLUSION …..... 30

BIBLIOGRAPHIE …..... 31

TABLE DES FIGURES …..... 35

LISTE DES ABREVIATIONS …..... 36

RESUME

INTRODUCTION

Depuis le début des années 2000, le cross-linking du collagène cornéen (CXL) s'est imposé comme le traitement de référence pour stabiliser le kératocône évolutif. Ses modalités techniques ont vu naître une version « accélérée » permettant une durée de procédure plus courte pour des irradiances plus élevées. L'efficacité de cette dernière modalité est encore peu documentée à long terme en comparaison au protocole de Dresde validé pour le CXL conventionnel. Ce travail se propose de comparer avec un recul prolongé le devenir clinique des patients kératoconiques traités par CXL accéléré (A-CXL) versus CXL conventionnel (C-CXL).

METHODES

Ce travail monocentrique rétrospectif a recueilli les données cliniques, topographiques (kératométries maximale Kmax et minimale Kmin, cylindre cornéen, indice d'asymétrie de surface SAI), et pachymétriques des patients traités par C-CXL ou A-CXL pour kératocône évolutif dans le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux, en préopératoire puis tous les 6 mois jusqu'au dernier suivi. Les énergies délivrées étaient respectivement pour les groupes A-CXL et C-CXL de 3 mW/cm2, 30 min et 30 mW/cm2, 3 min, pour une fluence identique de 5.4 J/cm2, après imprégnation stromale de riboflavine sur cornée désepithélialisée. Les variations moyennes (Δ = postop - préop) des paramètres étudiés étaient calculées à chaque recul et comparées entre les groupes C-CXL et A-CXL. Le critère de jugement principal était la variation comparée du ΔKmax. La variation moyenne de Kmax au cours du suivi était également analysée par sous-groupe de sévérité initiale, selon la classification de Krumeich. La répartition des profils évolutifs après CXL était comparée entre les deux groupes à chaque recul : un patient était identifié « progresseur » pour un ΔKmax ≥ 1 dioptrie, « stable » pour un ΔKmax compris entre 1 dioptrie et -1 dioptrie (bornes exclues), et « régresseur » pour un ΔKmax ≤ -1 dioptrie. Enfin la tolérance étaient comparée sur la base de la prévalence des effets indésirables dans chaque groupe.

RESULTATS

195 yeux étaient inclus dans le groupe A-CXL et 232 yeux dans le groupe C-CXL entre 2012 et 2015. Les groupes étaient comparables en préopératoire (tous p>0,05) sur les 7 paramètres étudiés ainsi que sur le sexe, l'âge moyen et la distribution des stades de sévérité de Krumeich.

La proportion de patients stabilisés ou en régression était comparable dans les deux groupes, évaluée de 80,77 à 96,77% dans le groupe accéléré (A-CXL) versus 86 à 94,12% dans le groupe conventionnel (C-CXL) (p>0,05).

Cependant, il existait à chaque recul post-opératoire une baisse plus prononcée de Kmax dans le groupe C-CXL que dans le groupe A-CXL, avec une différence significative à 12 mois (ΔKmax de -0,62 ± 1,55 vs 0,23 ± 0,88 ; p<0,001) et à 24 mois (ΔKmax de -0,68 ± 1,86 vs 0,1 ± 0,96 ;p=0,0173). Ces différences en faveur du C-CXL étaient également statistiquement significatives pour l'acuité visuelle corrigée à 12 et 18 mois de suivi avec un gain d'acuité logMAR plus prononcé dans le groupe C-CXL (-0,07 ± 0,17 contre 0,02 ± 0,25 à 12 mois ; p=0,0126 et -0,1 ± 0,25 contre 0,03 ± 0,15 à 18 mois ; p=0,0057). Les courbes de kératométrie maximale des groupes A-CXL et C-CXL se croisaient au stade I et II de Krumeich (évoluant vers des kératométries moyennes supérieures pour le groupe A-CXL) mais restaient comparables pour les stades III et IV.

Enfin, la tolérance révélait un taux comparable d'effets indésirables de 2,56% dans le groupe A-CXL contre 2,16% dans le groupe C-CXL avec cependant une proportion plus élevée de haze dans le groupe C-CXL.

CONCLUSION

Si le C-CXL comme le A-CXL semble capable de stabiliser la maladie kératoconique dans la majorité des cas, la réponse kératométrique au traitement apparaît plus élevée et plus durable dans le groupe conventionnel que dans le groupe accéléré. La loi de réciprocité de Bunsen-Roscoe sur laquelle repose l'équivalence théorique des multiples protocoles accélérés semble donc fragilisée par les résultats cliniques de cette étude à l'instar d'autres travaux déjà publiés. Des reculs plus prolongés et des études randomisées à larges effectifs sont nécessaires pour préciser le seuil d'irradiance au-delà duquel cette loi est invalidée, afin de préserver l'efficacité du cross-linking accéléré proposé au patient évolutif, et d'uniformiser sa pratique.

MOTS CLEFS et TERMES MeSH

Cross-linking du collagène cornéen; cross-linking accéléré ; cross-linking conventionnel ; kératocône ; riboflavine

Corneal collagen cross-linking ; accelerated / high intensity / high irradiance / high fluence / flash / cross-linking ; keratoconus ; riboflavin ; UV light ; corneal ectasia

INTRODUCTION

Le kératocône est une dystrophie cornéenne le plus souvent asymétrique dont la progression à la deuxième décade de vie des patients est responsable d'une baisse d'acuité visuelle amenant au diagnostic. Il est caractérisé par un amincissement stromal non inflammatoire associé à un bombement cornéen souvent décentré induisant un astigmatisme irrégulier et une forte myopie. Il est secondaire à une défaillance biomécanique cornéenne en lien avec une désorganisation structurelle des fibrilles de collagène constituant le stroma. (1)

Depuis son apparition au début des années 2000 (2)(3), le cross-linking du collagène cornéen est apparu comme le traitement de référence pour ralentir ou stopper la progression du kératocône et de l'ensemble des maladies ectasiantes de la cornée (4-10) en renforçant la rigidité cornéenne et plus particulièrement le stroma antérieur (11)(12). Si le niveau de preuve des études l'ayant validé est parfois remis en cause (13), sa pratique clinique est désormais largement répandue et l'approbation de la technique en avril 2016 par l'agence américaine du médicament (Food and Drug Administration, FDA) participe aujourd'hui à sa plus grande diffusion aux USA.

Plus récemment, le cross-linking accéléré (accelerated cross-linking) aussi appelé cross-linking à haute intensité (high intensity / irradiance cross-linking) a été proposé comme variante technique dans laquelle le renforcement biomécanique cornéen est obtenu par une fluence d'irradiation UVA de valeur équivalente (5,4 J/cm2) mais délivrée à à des irradiances supérieures (9, 10, 18, 30 mW/cm2) sur des temps de traitement réduits (respectivement 10, 9, 5, 3 minutes). Son principe repose sur la loi de réciprocité de Bunsen-Roscoe. (14-16) Elle précise que la réaction biologique (ici le pontage collagènique) induite par le rayonnement dépend de l'énergie totale déposée par la

radiation (fluence), multiple de l'irradiance du rayonnement ultra-violet et de la durée de traitement.

Ce nouveau protocole trouve un intérêt évident dans la réduction des durées de traitement et par conséquent des files d'attente de programmation opératoire, mais aussi dans l'amélioration du confort per-opératoire des patients.

Néanmoins son efficacité comparée au traitement conventionnel décrit dans le protocole de Dresde reste controversée.(17)(18) La modalité accélérée du cross-linking du collagène cornéen étant en effet plus récente que le traitement conventionnel, elle souffre encore d'un manque de validation clinique au travers d'études peu nombreuses, aux effectifs souvent restreints (séries de cas), et de durées de suivi trop courtes (19) ayant amené les observateurs scientifiques à réclamer plus de données sur ce sujet. (20)

L'objectif de ce travail a été de comparer le devenir topographique et le profil de sécurité clinique post-opératoires à long terme de patients kératoconiques évolutifs traités par cross-linking accéléré versus cross-linking conventionnel (protocole de Dresde).

PATIENTS ET METHODES

Ce travail a consisté en une étude rétrospective monocentrique conduite dans le département d'ophtalmologie du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, France, au Centre de Référence National du Kératocône (CRNK). Les données cliniques et topographiques de l'ensemble des patients kératoconiques évolutifs traités au CRNK par cross-linking seul, conventionnel ou accéléré, ont été recueillies puis analysées.

Le groupe de patients traités par cross-linking conventionnel était appelé groupe C-CXL. Le groupe de patients traités par cross-linking accéléré était appelé groupe A-CXL.

Ce travail a été conduit selon les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. La nature et le but de l'intervention étaient expliqués au patient de manière transparente et un consentement éclairé signé de chaque patient était obtenu aussi bien pour la réalisation de la procédure de cross-linking que pour l'exploitation scientifique de leurs données cliniques.

Critères d'inclusion

Les patients atteints d'un kératocône évolutif confirmé et traités par cross-linking conventionnel ou accéléré étaient inclus dans l'étude. La progression de la maladie était documentée par un gain d'au moins 1 dioptrie de kératométrie maximale (Kmax), et/ou d'au moins 1 dioptrie de cylindre réfractif sur un période de 12 mois, et/ou d'une perte d'au moins 2 lignes de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), ces critères ayant été retenus dans plusieurs études. Les deux yeux d'un même patient pouvaient être inclus s'ils répondaient indépendamment aux critères d'inclusion.

Critères de non-inclusion et d'exclusion

Les yeus traités par procédures combinées (photokératectomie thérapeutique ou réfractive + cross-linking, implantation d'anneaux intra-cornéens + cross-linking) n'étaient pas inclus dans ce travail. De la même manière, les cross-linkings réalisés pour ectasie cornéenne induite par Lasik, pour kératite septique sévère, pour kératopahite bulleuse, ou sur des yeux préalablement opérés d'une procédure cornéenne n'entraient pas dans le champs de ce travail. Les patients atteints d'une kératite, d'opacité cristallinienne, de rétinopathie ou de toute pathologie oculaire ou neuro-ophtalmologique évolutive concomitante étaient également exclus. Aucune femme enceinte n'a par ailleurs été traitée par cross-linking dans notre centre.

Les yeux ne permettant pas un examen topographique fiable (topographie cornéenne irréalisable, ininterprétable, ou de faible qualité), et/ou de suivi inférieur à douze mois, et/ou dont les données préopératoires étaient manquantes étaient exclus du suivi topographique mais leurs données relatives à la tolérance clinique étaient analysées. Dans son suivi, les données d'un patient cessaient d'être recueillies lorsqu'il était perdu de vue, traité par anneaux intra-cornéens, greffé, en cas de survenue d'un hydrops, et/ou en cas de corneal warpage avéré.

Evaluation préopératoire

Un examen clinique préopératoire à la lampe à fente incluant une tonométrie par aplanation et un fond d'oeil était systématiquement réalisé. Il mesurait en outre l'acuité visuelle de loin sans correction (AVSC) ainsi que la meilleure acuité visuelle de loin corrigée (MAVC) en lunettes ou lentilles renseignée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR). Une topographie spéculaire était réalisée (TMS-4, Tomey, Phoenix, USA) renseignant les valeurs de kératométrie maximale (Kmax), de kératométrie minimale (Kmin), du cylindre cornéen (Cyl) en dioptries, et de l'index d'asymétrie de surface (SAI). Une carte pachymétrique produite par tomographie en cohérence optique de segment antérieur (AS-OCT Visante, Zeiss, Oberkochen, Germany)

fournissait la valeur en microns du point cornéen le plus fin.

La classification d'Amsler-Krumeich était utilisée pour classer le stade de sévérité du kératocône à la consultation préopératoire selon 4 stades en tenant compte des données réfractives, biomicroscopiques, kératométriques et pachymétriques. (21)

Un intervalle maximal de 2 mois était toléré entre la consultation préopératoire et la réalisation du cross-linking.

Protocole opératoire

Le cross-linking était réalisé dans des conditions stériles au bloc opératoire. Tous les patients recevaient en début d'intervention 2 gouttes de pilocarpine 1% permettant l'obtention d'un myosis et 3 gouttes d'oxybuprocaïne comme anesthésique topique.

Une désépithélialisation mécanique de 8 mm de diamètre était d'abord réalisée à la spatule chirurgicale suivie d'une imprégnation stromale de riboflavine effectuée à l'aide d'une lentille biconcave jetable de vitrectomie dont on ne gardait que la jupe pour servir de réservoir de riboflavine durant toute la durée de l'imprégnation. L'imprégnation cornéenne nécessitait 30 minutes avec la riboflavine 0,1% isotonique avec dextran 20% (Ricrolin, SOOFT, Montegiorgio, Italy) dans le groupe C-CXL, ou 10 minutes avec la riboflavine 0,1% isotonique avec hypromellose 1% (VibeX Rapid, Avedro Inc, Waltham, USA) dans le groupe A-CXL. Une photoexposition cornéenne ultra-violette de type A de longueur d'onde 365 nm était ensuite réalisée selon une irradiance de 3 mW/cm2 pendant 30 minutes par cycles de 5 minutes (X-VEGA cross-linker Sooft SPA) dans le groupe C-CXL, et selon une irradiance de 30 mW/cm2 pendant 3 minutes (Avedro KXL system) dans le groupe A-CXL, produisant la même dose totale délivrée de 5,4 J/cm2 dans les deux groupes. Une lentille thérapeutique était mise en place après le traitement pour une durée de 3 jours. Le traitement postopératoire comportait un antalgique oral pour les trois premiers jours et un traitement topique antibiotique par tobramycine 0,3% à raison de 4 fois par jour pendant 1 semaine

auquel était associé de la dexaméthasone 0,1% commencée à la posologie de 4 gouttes par jour après cicatrisation épithéliale, et prescrite en décroissance progressive sur un mois. Un traitement lubrifiant par hyaluronate de sodium était également donné le premier mois.

Evaluation post-opératoire

Les patients étaient tous revus le lendemain du cross-linking, au 3ème jour post-opératoire pour le retrait de la lentille thérapeutique, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Ces consultations permettaient en outre d'identifier d'éventuels évènements indésirables immédiats ou de court terme (kératite septique, retard de cicatrisation épithéliale, brûlure endothéliale, oedème cornéen, haze cornéen). Les patients étaient ensuite revus tous les 6 mois jusqu'au dernier suivi possible. L'exploitation des données topographiques nécessitait un recul minimal de 12 mois. A chaque suivi un nouvel examen biomicroscopique et de l'acuité visuelle était réalisé, ainsi qu'une acquisition topographique et pachymétrique. En cas de port de lentilles de contact, il était systématiquement requis un retrait d'au moins une semaine avant chaque consultation.

Analyse

Le critère de jugement principal étaient la variation moyenne comparée de kératométrie maximale (ΔKmax moyenne) au dernier suivi.

Les variations de chaque paramètre étaient comparées entre les groupes C-CXL et A-CXL à chaque terme de suivi. Le critère de jugement principal étaient également analysé selon les sous-groupes de sévérité initiale gradés d'après la classification d'Amsler-Krumeich. (21)

La répartition des profils évolutifs après CXL était comparée entre les deux groupes à chaque recul : un patient était identifié « progresseur » pour un ΔKmax ≥ 1 dioptrie, « stable » pour un ΔKmax compris entre 1 dioptrie et -1 dioptrie (bornes exclues), et « régresseur » pour un ΔKmax ≤ -1 dioptrie.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.3. Les résultats étaient exprimés sous forme de moyenne +/- écart-type. Un t-test de Student était utilisé pour tester les variables quantitatives, alors qu'un test du Khi-deux était employé pour les variables qualitatives lorsque les conditions d'application étaient remplies. Dans les autres cas, le test de Wilcoxon était employé, ou le test de Student après vérification de la normalité de distribution de la variable. Une valeur de p inférieure à 0,05 était interprétée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Parmi les yeux kératoconiques évolutifs confirmés traités par cross-linking seul au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, 232 yeux traités par cross-linking conventionnel entre mai 2007 et octobre 2012 ont pu être inclus dans le groupe C-CXL et 195 yeux traités par cross-linking accéléré entre avril 2011 et mars 2015 dans le groupe A-CXL, soit 427 yeux au total.

Figure 1. Comparabilité des données préopératoires

Paramètre préop	A-CXL (n=195)	C-CXL (n=232)	p
Age (années)	21,01 +/- 5,27	21,26 +/- 5,47	0,629
Sexe			0,383
Masculin n (%)	146 (74,87)	182 (78,45)	
Féminin n (%)	49 (25,13)	50 (21,55)	
AVSC (LogMAR)	0,62 +/- 0,5	0,69 +/- 0,44	0,1462
MAVC (LogMAR)	0,23 +/- 0,21	0,27 +/- 0,22	0,642
Kmax (D)	51,26 +/- 4,95	51,68 +/- 4,23	0,3577
Kmin (D)	45,32 +/- 3,45	45,95 +/- 3,02	0,0526
Cyl (D)	5,73 +/- 2,79	5,56 +/- 2,74	0,5166
SAI	3,02 +/- 1,62	3,13 +/- 1,67	0,5611
Pachy min (µm)	456,70 +/- 39,87	453,10 +/- 33,51	0,3714
Stade Krumeich			0,0774
I n (%)	53 (27,75)	44 (19,73)	
II n (%)	71 (37,17)	97 (43,50)	
III n (%)	33 (17,28)	29 (13,00)	
IV n (%)	34 (17,80)	53 (23,77)	
Dernier suivi (mois)	27,01 +/- 10,55	38,12 +/- 20,71	<0,0001

Les données quantitatives sont données sous forme de moyenne +/- écart type.
A-CXL = crosslinking accéléré ; C-CXL = crosslinking conventionnel ; AVSC = acuité visuelle sans correction ; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ; Kmax = kératométrie maximale ; Kmin = kératométrie minimale ; Cyl = cylindre cornéen ; D = dioptries ; SAI = index d'asymétrie de surface ; Pachy min = pachymétrie cornéenne au point le plus fin.

Si les proportions de kératocônes de stade II et IV prédominaient dans le groupe C-CXL, il n'existait cependant pas de différence statistiquement significative dans la répartition pré-opératoire des stades de sévérité selon Krumeich entre le groupe C-CXL et le groupe A-CXL. (figure 1)

Le dernier recul moyen était de 38,12 mois +/- 20,71 dans le groupe C-CXL et 27,01 mois +/- 10,55 dans le groupe A-CXL.

Dans le groupe C-CXL comme dans le groupe A-CXL, l'étude de la variation moyenne de la kératométrie maximale et du cylindre cornéen topographiques au cours du suivi montre qu'elle restait après traitement strictement inférieure à 1D en valeur absolue quelque soit le terme du suivi (12, 18, 24, 30 et 36 mois), signe d'une stabilisation des valeurs kératométriques extrêmes et du cylindre topographique au long cours. En outre ces variations étaient le plus souvent négatives (dans le sens d'une diminution après traitement) notamment aux derniers suivis de 30 et 36 mois dans les deux groupes. (Figure 2)

Concernant le critère de jugement principal comparé, la variation de kératométrie maximale était négative (diminution de la Kmax moyenne) à tous les termes de suivi dans le groupe C-CXL alors que dans le groupe A-CXL cette variation moyenne ne correspondait à une diminution de la kératométrie maximale moyenne qu'à 18, 30, et 36 mois de recul. Par ailleurs, cette diminution était toujours plus importante dans le groupe C-CXL que dans le groupe A-CXL, et ceci de manière significative à 12 et 24 mois de suivi avec respectivement -0,62D +/- 1,55 et -0,68D +/- 1,86 dans le groupe C-CXL contre 0,23D +/- 0,88 et 0,1D +/- 0,96 dans le groupe A-CXL ($p<0,0001$ et $p=0,0173$).

De la même manière, la variation de kératométrie minimale se faisait dans le sens d'une diminution quelque soit le recul considéré dans le groupe C-CXL, alors qu'elle était au contraire systématiquement positive dans le groupe A-CXL. Cette différence de comportement de la variation moyenne de kératométrie minimale entre les deux groupes était statistiquement significative à 12, 30 et 36 mois ($p=0,0012$; $p=0,0314$; $p=0,0222$).

Il n'existait en revanche aucune différence significative entre les deux groupes étudiés concernant la variation de cylindre cornéen ou de pachymétrie au point le plus fin.

Figure 2. Comparaison des variations moyennes des paramètres de suivi dans les groupes A-CXL et C-CXL

Variation du paramètre (postop – préop)	12 mois					18 mois					24 mois					30 mois					36 mois				
	A-CXL		C-CXL			A-CXL		C-CXL			A-CXL		C-CXL			A-CXL		C-CXL			A-CXL		C-CXL		
	n	Moy ± ET	n	Moy ± ET	p	n	Moy ± ET	n	Moy ± ET	p	n	Moy ± ET	n	Moy ± ET	p	n	Moy ± ET	n	Moy ± ET	p	n	Moy ± ET	n	Moy ± ET	p
Δ AVSC	41	0 ± 0,27	98	-0,08 ± 0,36	0,1667	20	-0,1 ± 0,42	45	-0,12 ± 0,29	0,2906	23	-0,07 ± 0,24	44	-0,16 ± 0,35	0,1581	19	-0,11 ± 0,35	34	-0,08 ± 0,41	0,7723	16	0,04 ± 0,22	24	-0,21 ± 0,28	0,0161
Δ MAVC	60	0,02 ± 0,25	108	-0,07 ± 0,17	0,0126	30	0,03 ± 0,15	49	-0,1 ± 0,25	0,0057	30	-0,07 ± 0,21	51	-0,06 ± 0,17	0,8227	30	-0,04 ± 0,19	34	-0,08 ± 0,19	0,3781	26	-0,05 ± 0,16	28	-0,15 ± 0,25	0,0383
Δ Kmax	60	0,23 ± 0,88	115	-0,62 ± 1,55	<0,0001	30	-0,15 ± 0,89	50	-0,42 ± 1,09	0,2586	32	0,1 ± 0,96	48	-0,68 ± 1,86	0,0173	31	-0,19 ± 0,88	29	-0,87 ± 1,85	0,2031	26	-0,31 ± 1,32	24	-0,75 ± 1,04	0,138
Δ Kmin	60	0,16 ± 0,77	115	-0,33 ± 1,16	0,0012	30	0,05 ± 0,6	50	-0,34 ± 1,33	0,0723	32	0,15 ± 0,56	48	-0,17 ± 1,48	0,1897	31	0,12 ± 0,65	29	-0,26 ± 1,84	0,0314	26	0,16 ± 0,55	24	-0,25 ± 0,65	0,0222
Δ Cyl	60	0,07 ± 0,99	115	-0,26 ± 1,37	0,0679	30	-0,26 ± 0,7	50	-0,04 ± 1,11	0,2915	32	-0,04 ± 0,77	48	-0,48 ± 1,2	0,0514	31	-0,32 ± 0,69	29	-0,55 ± 1,34	0,6802	26	-0,45 ± 1,28	24	-0,39 ± 0,81	0,8092
Δ SAI	57	-0,21 ± 0,71	82	-0,18 ± 0,94	0,7871	29	-0,17 ± 0,64	38	-0,49 ± 0,83	0,1114	26	-0,02 ± 0,44	38	-0,43 ± 1,14	0,0493	30	-0,24 ± 0,60	21	-0,05 ± 1	0,388	25	-0,30 ± 0,46	24	-0,52 ± 0,76	0,5447
Δ Pachy min	16	-1,19 ± 6,22	58	-2,93 ± 12,47	0,8086	9	2,55 ± 8,06	19	-1,47 ± 12,82	0,5102	13	2,15 ± 11,8	26	1 ± 10,35	0,6787	8	1,13 ± 12,9	15	-1,13 ± 9,75	0,4648	8	-4,13 ± 9,51	9	-3,33 ± 8,49	0,5089

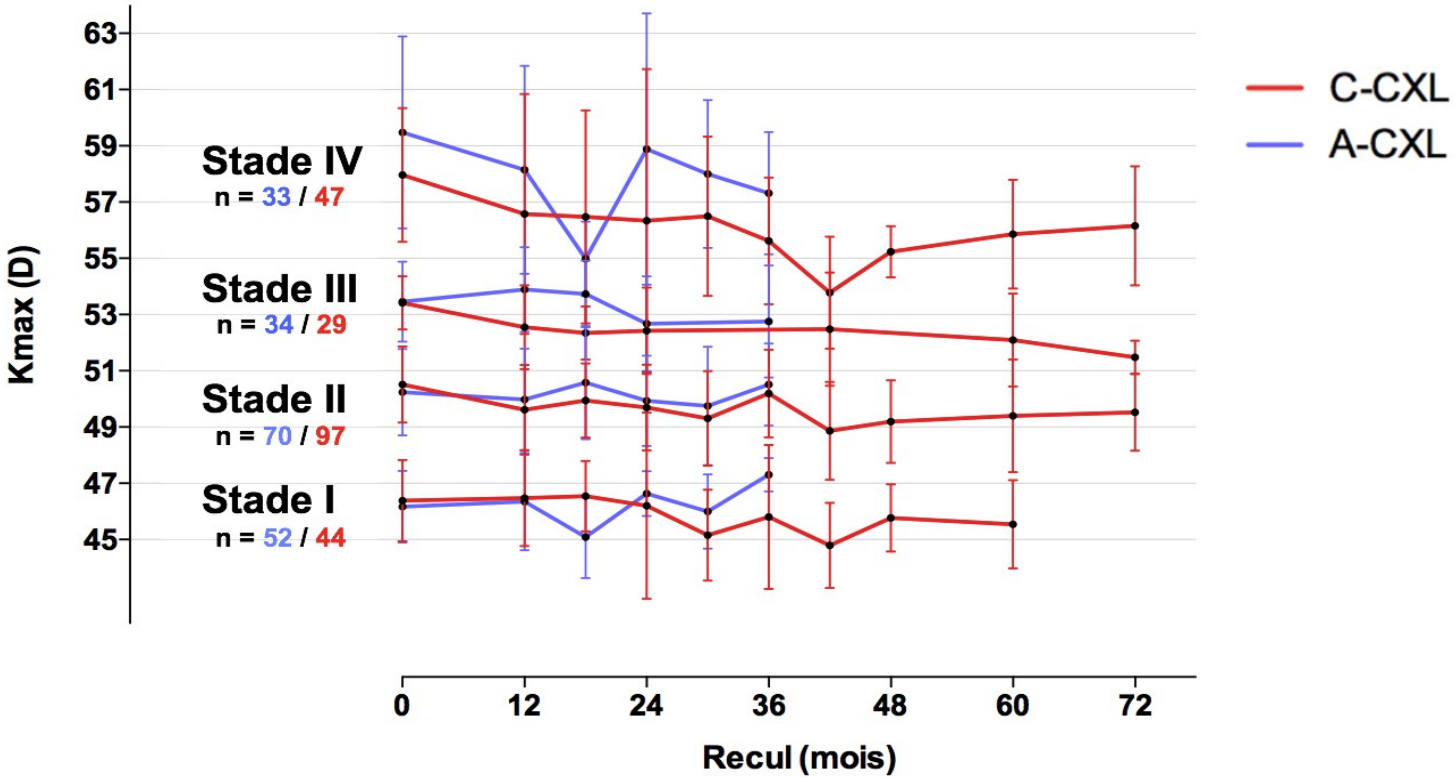
Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type (Moy ± ET).
A-CXL = crosslinking accéléré ; C-CXL = crosslinking conventionnel ; AVSC = acuité visuelle sans correction ; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ; Kmax = kératométrie maximale ; Kmin = kératométrie minimale ; Cyl = cylindre cornéen ; D = dioptries ; SAI = index d'asymétrie de surface ;
Pachy min = pachymétrie cornéenne au point le plus fin.

En terme d'évolution de l'acuité visuelle de loin non corrigée (AVSC), il n'existait pas de différence significative entre les groupes C-CXL et A-CXL, quelque soit le recul considéré. Cependant, le groupe C-CXL présentait une tendance supérieure à l'amélioration de l'AVSC après traitement par rapport au groupe A-CXL à 12, 18, 24, et 36 mois.

La variation d'acuité visuelle corrigée (MAVC) était en revanche significativement différente entre les deux groupes à 12 et 18 mois de recul, en faveur du groupe traité par C-CXL avec respectivement -0,07 logMAR +/- 0,17 et -0,1 logMAR+/- 0,25 dans le groupe C-CXL et 0,02 logMAR +/- 0,25 et 0,03 +/- 0,15 dans le groupe A-CXL (p=0,0126 et p=0,0057).

L'étude de la variation de kératométrie maximale par sous-groupes de sévérité initiale (Krumeich) semblait révèler un profil de stabilisation des valeurs moyennes pour les kératocônes de stade débutant à modéré (stades I et II) et une diminution des valeurs moyennes pour les kératocônes de stade avancé (stades III et IV). (Figure 3)

Figure 3. Variation de la kératométrie maximale moyenne (D) selon le recul post-opératoire (mois) analysée par sous-groupes de sévérité (Krumeich)



La diminution des valeurs moyenne de kératométrie maximale apparaissait plus importante chez les patients traités par C-CXL que chez les patients traités par A-CXL dans tous les sous-groupes de sévérité, en accord avec les résultats précédents faits sur le ΔKmax moyen tous stades confondus. On observe en outre que la courbe du groupe A-CXL croisait celle du groupe C-CXL pour les sous-groupes de stade I et II, se plaçant à long terme au-dessus des valeurs moyennes des yeux traités par C-CXL. Enfin, il est à noter que la dispersion des valeurs de kératométrie maximale augmentait avec le stade de sévérité de Krumeich.

L'analyse des profils évolutifs a comparé à long terme la distribution des yeux « progresseurs », « stables »,et « régresseurs » dans les deux groupes de traitement. Elle a révélé qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative de répartition des devenirs favorables (yeux stables ou régresseurs) versus défavorables (yeux progresseurs) entre les groupes C-CXL et A-CXL, quelque soit le recul post-opératoire. (Figure 4)

Ainsi le cross-linking permettait une stabilisation ou une diminution des valeurs kératométriques maximales dans 86 à 94,12% des cas dans le groupe C-CXL, et dans 84,38 à 96,77% des cas dans le groupe A-CXL sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. De façon symétrique, il existait dans les deux groupes de traitement une proportion comparable d'yeux identifiés comme progresseurs malgré le cross-linking, évaluée entre 5,88% et 14% dans le groupe C-CXL et entre 3,23% et 19,23% dans le groupe A-CXL selon le recul post-opératoire considéré.

Néanmoins, le groupe C-CXL comptait à long terme plus d'yeux régresseurs que le groupe A-CXL (jusqu'à 3 fois plus) parmi les yeux au devenir post-opératoire favorable, et ceci à chaque recul post-opératoire. Ce constat était statistiquement significatif à 12, 18 et 30 mois de suivi avec respectivement dans les groupes C-CXL et A-CXL 30,97% versus 8,33% d'yeux régresseurs à 12 mois (p=0,0033), 30% versus 10% à 18 mois (p=0,0030), et 44,83% versus 19,35% à 18 mois (p=0,0125).

Figure 4. Distribution comparée des profils évolutifs à long terme selon le recul post-opératoire

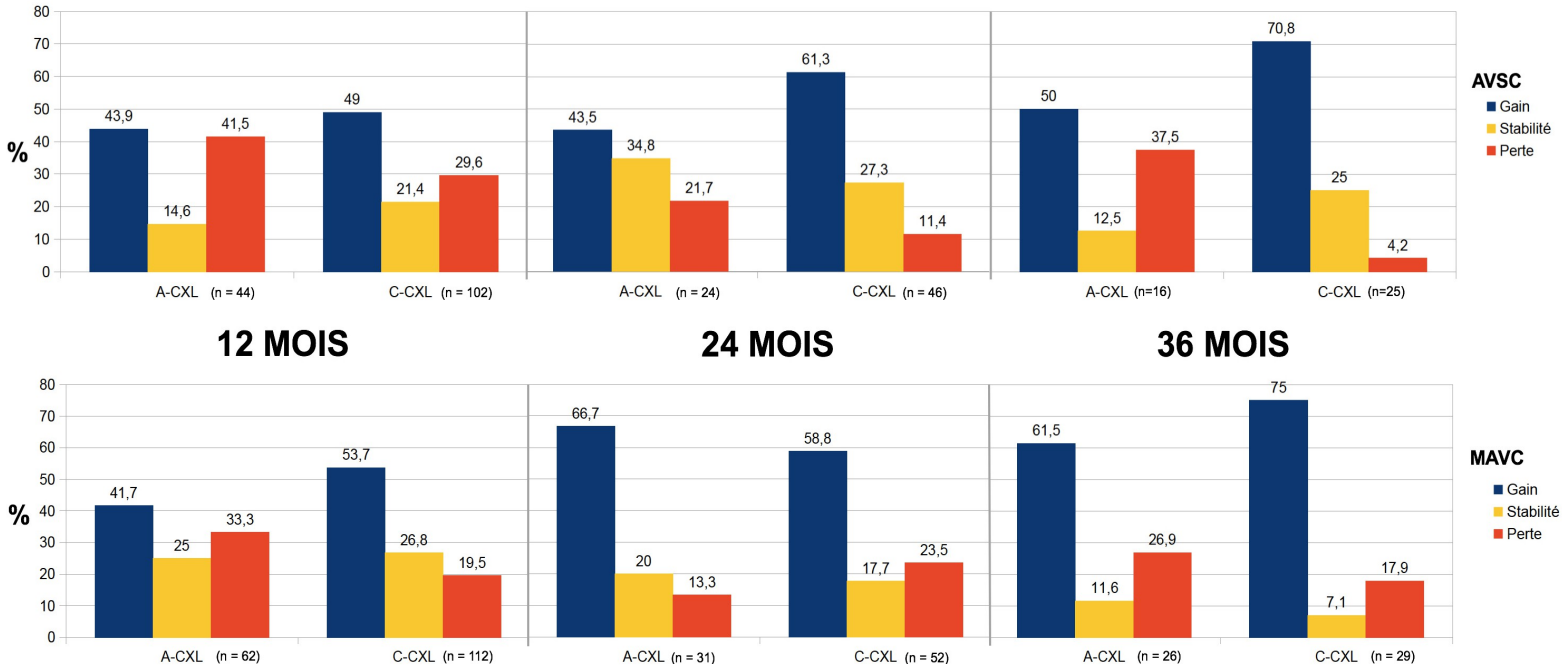
	A REGRESSION Δ Kmax≤ -1	B STABILITE -1 < Kmax < 1	C PROGRESSION Δ Kmax ≥ 1	p	A+B	C	p
12 Mois				0.0033			0.3026
A-CLX n (%)	5 (8.33)	46 (76.67)	9 (15.00)		51 (85.00)	9 (15.00)	
C-CLX n (%)	35 (30.97)	67 (59.29)	11 (9.73)		102 (90.27)	11 (9.73)	
18 Mois				0.0030*			0.4714*
A-CLX n (%)	3 (10.00)	25 (83.33)	2 (6.67)		28 (93.33)	2 (6.67)	
C-CLX n (%)	15 (30.00)	28 (56.00)	7 (14.00)		43 (86.00)	7 (14.00)	
24 Mois				0.0627*			0.4720*
A-CLX n (%)	5 (15.63)	22 (68.75)	5 (15.63)		27 (84.38)	5 (15.63)	
C-CLX n (%)	19 (39.58)	25 (52.08)	4 (8.33)		44 (91.67)	4 (8.33)	
30 Mois				0.0125*			0.1877*
A-CLX n (%)	6 (19.35)	24 (77.42)	1 (3.23)		30 (96.77)	1 (3.23)	
C-CLX n (%)	13 (44.83)	12 (41.38)	4 (13.79)		25 (86.21)	4 (13.79)	
36 Mois				0.5602*			0.3765*
A-CLX n (%)	7 (26.92)	14 (53.85)	5 (19.23)		21 (80.77)	5 (19.23)	
C-CLX n (%)	6 (35.29)	10 (58.82)	1 (5.88)		16 (94.12)	1 (5.88)	
				Khi2 ou Fisher test*			*Khi2 ou Fisher* test*

A-CXL = crosslinking accéléré ; C-CXL = crosslinking conventionnel ; Δ Kmax = Kmax post-op – Kmax préop

Le devenir clinique des yeux traités a également été évalué sous l'angle de l'évolution de l'acuité visuelle après traitement. On décrivait en post-opératoire un profil de répartition de cette évolution en faveur de l'amélioration (gain d'au moins une ligne d'acuité visuelle), constituant la proportion d'yeux la plus représentée aussi bien dans le groupe C-CXL que dans le groupe A-CXL, concernant tout autant la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) que l'acuité visuelle sans correction (AVSC), et quelque soit le recul considéré (12, 24, ou 36 mois). En effet, la proportion d'yeux ayant bénéficié d'un gain d'au moins une ligne allait respectivement dans le groupe C-CXL de 49% à 70,8% selon le recul pour l'AVSC et de 53,7% à 75% pour la MAVC, et dans le groupe A-CXL de 43,5% à 50% et de 41,7% à 66,7%. (Figure 5)

Alors que la MAVC semblait s'améliorer de manière homogène dans les groupes A-CXL et C-CXL au cours du suivi, l'amélioration de l'AVSC intéressait particulièrement les yeux traités par C-CXL, et cette proportion augmentait avec le temps passant de 49% à 12 mois, à 61,3% à 24 mois, puis 70,8% à 36 mois (versus 43,9%, 43,5% et 50% dans le groupe A-CXL). De même, la proportion d'yeux ayant perdu une ligne d'acuité visuelle baisssait plus avec le temps dans le groupe C-CXL que dans le groupe A-CXL.

Figure 5. Evolution comparée de l'acuité visuelle au long terme après C-CXL vs A-CXL



Un gain ou une perte d'acuité visuelle était défini par un gain ou une perte d'au moins une ligne d'acuité visuelle au recul considéré, en comparaison de l'acuité visuelle préopératoire; AVSC = acuité visuelle sans correction; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; A-CXL = cross-linking accéléré; C-CXL = cross-linking conventionnel

Concernant la prévalence des évènements indésirables induits par le cross-linking dans chacun des groupes, la survenue d'un haze apparaissait comme l'évènement le plus fréquent dans les deux modalités de traitement, évaluée à 19,5% dans le groupe A-CXL, et 34,9% dans le groupe C-CXL. Les événements rares mais plus sérieux en terme de retentissement fonctionnel représentaient une prévalence estimée de 2,56% dans le groupe A-CXL et de 2,16% dans le groupe C-CXL. On

comptait notamment deux abcès cornéens dans le groupe A-CXL dont un responsable d'une baisse d'acuité visuelle durable en lien avec une taie occultante, et une brûlure endothéliale sévère. Le groupe C-CXL accusait quand à lui un abcès sévère responsable d'une taie occultante ayant justifié la réalisation d'une kératoplastie lamellaire antérieure, et la survenue d'un hydrops à distance de la réalisation du cross-linking mais interprété comme un échec de ce dernier.

Figure 6. Prévalence comparée des évènements indésirables

	A-CXL (n=195)	C-CXL (n=232)
Haze cornéen	38(19,5%)	81(34,9%)
Kératite septique	2	1
Infiltrat stérile	2	2
Oedème cornéen transitoire	0	1
Brûlure endothéliale	1	0
Hydrops	0	1
Retard de cicatrisation épithéliale	0	0
	5(2,56%)	5(2,16%)

DISCUSSION

Cette étude rétrospective a analysé les données de 427 yeux : 232 yeux dans le bras conventionnel avec un recul moyen de 38,12 mois et 195 yeux dans le bras accéléré avec un recul moyen 27,01 mois. C'est à notre connaissance le premier travail comparant autant d'yeux traités par cross-linking conventionnel et accéléré avec un recul prolongé. Il a permis de comparer le devenir à long terme de ces deux modalités de traitement qui font toujours aujourd'hui l'objet de controverses quant à leur efficacité respective. (15)(17)(18)

L'intérêt de l'accélération du traitement par cross-linking réside dans l'amélioration du confort per-opératoire du patient, dans la réduction du temps de procédure et par la-même de la déshydratation stromale per-opératoire et du risque infectieux théorique, et enfin dans la réduction des délais de programmation opératoire et le contrôle de la saturation des blocs opératoires.

Bien que les premières études ayant proposé la modalité accélérée du cross-linking aient été validées par des observations biomécaniques (cornées porcines ex-vivo) (22) ou cliniques prometteuses (23-27), des études ultérieures ont mis à mal la stricte linéarité de la loi de Bunsen-Roscoe sur laquelle repose la multiplicité des protocoles accélérés initialement considérés comme équivalents (hautes irradiances de 9, 10, 18, 30, ou 45 mW/cm2 administrées respectivement sur des temps de traitement réduits de 10, 9, 5, 3, ou 2 minutes). Shetty et al. (28) ont en effet montré que plus le traitement était de courte durée à fluence égale, plus l'effet d'aplatissement kératométrique du cône était en réalité limité. Il a également été mis en évidence par Hammer et al.(29) au travers d'investigations biomécaniques ex-vivo effectuées à différentes irradiances/temps de traitement (à fluence constante de 5,4 J/cm2) que le module de Young cornéen après cross-linking accéléré était inversement proportionnel au temps de traitement. Cependant il persiste des résultats contradictoires concernant le devenir clinique des patients au long terme après A-CXL versus C-CXL, notamment

pour le protocole 3 minutes à 30mW/cm2. Ce dernier a par exemple été jugé comparable au protocole de Dresde à 15 mois de recul pour la réponse kératométrique et l'acuité visuelle dans une étude randomisée ayant comparé 77 yeux traités par A-CXL à 76 yeux traités par C-CXL, les seules différences significatives ayant porté sur l'apoptose kératocytaire et la raréfaction nerveuse sous-épithéliale, plus importantes à court terme dans le groupe C-CXL. (27)

Notre travail a montré que si les deux alternatives offraient la possibilité de stabiliser la maladie jusque dans environ 95% des cas à 12, 24, ou 36 mois de recul (figure 4), les yeux traités par cross-linking conventionnel présentaient une plus grande réponse kératométrique à long terme avec une réduction majorée de la kératométrie maximale par rapport au groupe A-CXL à tous les termes de suivi, et de manière statistiquement significative à 12 et 24 mois de recul : -0,62D +/- 1,55 et -0,68D +/- 1,86 dans le groupe C-CXL contre 0,23D +/- 0,88 et 0,1D +/- 0,96 dans le groupe A-CXL ($p<0,0001$ et $p=0,0173$). Il n'existait en revanche pas de différence significative de variation du cylindre topographique entre les deux groupes dans notre étude.

Concernant la plus grande réduction de kératométrie maximale obtenue par C-CXL, des résultats similaires à 12 mois de suivi ont été rapportés pour des irradiances identiques de 30mW/cm2 par Shetty et al (28) et Tomita et al. (30) bien que la différence ne se soit pas révélé statistiquement significative dans ce dernier cas. Des études pratiquées avec des irradiances plus basses (18mW/cm2) ont fait également le même constat d'un aplatissement cornéen topographique plus faible en comparaison au protocole conventionnel. (31)(32)

Cette observation a de plus été corroborée par des investigations structurelles employant la microscopie confocale, des études biomécaniques, ou encore des tests de résistance à la digestion enzymatique du stroma préalablement cross-linké. Les premières ont révélé une plus grande apoptose kératocytaire dans le stroma antérieur (aspect décrit comme lacunaire en rayons de miel) et une destruction majorée du plexus nerveux sous-basal dans la modalité conventionnelle (27) ainsi

qu'une ligne de démarcation stromale plus superficielle dans les protocoles accélérés évaluée de 150 à 290 microns selon le couple irradiance/temps de traitement considéré, contre 300 à 350 microns pour le protocole conventionnel selon les études. (33-37) Cependant la corrélation directe entre la profondeur de la ligne de démarcation et le devenir clinique après traitement n'a pas été démontrée avec certitude, et la profondeur idéale de la ligne de démarcation permettant une stabilisation de la maladie kératoconique dans des conditions de sécurité endothéliale raisonnable n'est pas clairement établie à ce jour. Des auteurs ont par ailleurs rapporté la supériorité du protocole de Dresde sur les protocoles accélérés dans le renforcement biomécanique de la cornée. Ce sont essentiellement des travaux pratiqués sur des cornées porcines ex-vivo (29) (38), les études réalisées chez l'homme étant peu nombreuses et n'ayant pas confirmé ces résultats in-vivo. (39) Enfin, des travaux s'intéressant à la résistance des cornées cross-linkées à la digestion enzymatique ont montré que l'on pouvait mesurer indirectement le niveau du pontage collagènique intrastromal après cross-linking : Aldahlawi et al. ont ainsi confirmé une plus grande résistance des cornées traitées par C-CXL lors de tests comparatifs réalisés versus A-CXL. (40)(41)

Dans notre étude les résultats statistiquement significatifs à long terme concernant les paramètres étudiés lors du suivi (ΔKmax, ΔKmin, ΔSAI) allaient tous dans le sens d'une plus grande réponse cornéenne des yeux traités par C-CXL. (figure 2) Cette tendance était en outre confirmée par une proportion d'yeux régresseurs significativement plus importante dans le groupe C-CXL que dans le groupe A-CXL à 12, 18, et 30 mois de recul ($p<0,05$). (figure 4)

Les discordances de conclusion des études de non infériorité du A-CXL comparé au C-CXL peuvent provenir du manque d'homogénéité des méthodes d'imprégnation du stroma par la riboflavine. Si dans les études citées précédemment, la désepithélialisation est systématiquement pratiquée, la solution de riboflavine employée peut en revanche varier et la durée d'imprégnation par la riboflavine n'a pas encore trouvé de consensus : 10 minutes dans notre étude, 15 minutes pour Tomita et al. (30), 30 minutes pour Hashemian et al. (27). Une durée d'imprégnation équivalente à

celle pratiquée dans le protocole de Dresde pourrait ainsi permettre d'en approcher les résultats à fluence constante.

Les valeurs de kératométrie renseignées par la topographie sont connues pour avoir une fiabilité décroissante et une plus grande dispersion avec le stade de sévérité du kératocône (42). La dispersion importante des variables topographiques des stades kératocôniques sévères pouvant occulter une différence statistique de faible ampleur (intéressant les stades plus modérés), et le manque de reproductibilité des examens rendant leur suivi difficile, certains auteurs préfèrent n'étudier que des cohortes de stades I et II dans l'analyse de cohortes A-CXL (30)(43). La distribution inhomogène des stades de sévérité dans chaque bras étudié peut également créer un biais d'analyse que le choix fait par ces mêmes auteurs permet en partie de neutraliser. C'est pour ces raisons que nous avons étudié la variation de kératométrie moyenne au cours du suivi selon le stade initial de sévérité d'après Krumeich. (figure 3)

Elle a confirmé que les stades III et IV présentaient une plus grande dispersion des mesures topographiques de Kmax mais également que ces kératocônes sévères enregistraient une plus grande réduction de la kératométrie maximale que les stades débutants, en accord avec les observations antérieures de Chan et al. (44) Ce résultat semble s'appliquer aussi bien dans le groupe C-CXL que dans le groupe A-CXL et gagnerait à être validé par d'autres études.

Concernant le profil de tolérance comparé, un haze était rapporté dans 34,9% des cas dans le groupe C-CXL contre 19,5% dans le groupe A-CXL. Une proportion plus élevée de haze chez les patients traités selon le protocole de Dresde a déjà été décrite dans une étude comparant C-CXL et A-CXL. (32) Ceci peut être la conséquence du plus grand remaniement stromal antérieur tel que décrit par Hashemian et al. (27) et par une photoréticulation plus profonde telle que le montrent les études de la ligne de démarcation en OCT citées précédemment. Le cross-linking accéléré pourrait alors apparaître comme une modalité plus sécurisante, délivrant la même quantité de photons mais

de façon plus ciblée au seul stroma antérieur. Cette différence de prévalence du haze pourrait être aussi le résultat d'une moins bonne connaissance de ce phénomène lors de nos premiers suivis post-opératoires historiques de cross-linkings conventionnels, et d'une anticipation et prise en charge moins codifiées. Les autres événements indésirables plus sérieux comme les abcès et brûlures endothéliales ne prédominaient pas dans un groupe plutôt que dans l'autre, et leur faible effectif (rareté de survenue) explique qu'aucune analyse chiffrée n'ait pu été réalisée.

Les limites devant être prises en compte dans cette étude sont essentiellement le caractère rétrospectif de sa méthodologie, et l'absence de groupe contrôle. L'asynchronisme relatif entre les deux groupes de traitement s'explique par le fait que les cross-linkings conventionnels ont été réalisés et évalués plusieurs années avant l'introduction des protocoles accélérés. La sur-déclaration des hazes après cross-linking conventionnel peut rendre compte de ce phénomène compte tenu du suivi rapproché et plus attentif d'une procédure thérapeutique perçue comme innovante en 2007.
L'absence de groupe contrôle et de randomisation ne permet pas de conclure formellement à l'efficacité d'une procédure, mais seulement de comparer des devenir post-opératoires. Par ailleurs les conseils délivrés aux patients (de ne pas frotter les yeux), la réhabilitation visuelle, le port de lentilles de contact, l'usage de traitements anti-inflammatoires ou lubrifiants sont autant de biais qui peuvent impacter le devenir du kératocône et qui ne sont pas le fait du cross-linking. S'ils n'invalident pas la comparaison, il la rendent moins puissante qu'un essai contrôlé. Un biais d'attrition concerne en outre les kératocônes sévères (stades III et IV) compte tenu de la plus faible reproductibilité des examens topographiques, et de l'indication plus fréquente des greffes et procédures combinées (anneaux intracornéens et cross-linking), les excluant de fait à l'inclusion ou en cours de suivi. Cependant la répartition harmonieuse des stades de sévérité entre les groupes a été testée et jugée comparable lors de l'évaluation des paramètres initiaux.

L'évaluation topographique des patients n'a pris en compte dans cette étude que leur face

antérieure car la topographie placido était historiquement la plus disponible dans notre centre lors de la réalisation des premiers cross-linkings. Si elle n'autorisait pas une analyse plus fine des critères d'évolution de la maladie kératocônique au sens moderne des investigations telles qu'on les pratique en 2016 (élévation, aberrométrie, et scores composites), elle permettait en revanche de mesurer un devenir sur un recul bien plus long (jusqu'à 72 mois) en utilisant des critères de jugement simples qui demeurent les plus usités dans le suivi topographique des kératocônes avérés : la kératométrie maximale et le cylindre topographique antérieurs.

La borne de 1D peut sembler inadaptée pour juger du caractère progresseur, stable ou régresseur d'un kératocône en analysant la variation de Kmax ou du cylindre topographique mais elle est communément admise dans les études. Des études ayant montré une erreur d'échantillonnage plus grande pour les acquisitions topographiques des stades sévères (42), une valeur seuil adaptée à chaque stade de sévérité gagnerait à être validée pour chaque paramètre de suivi. L'équipe du Dr Bergin (Hôpital Jules Gonin, Suisse) a récemment proposé pour le Kmax les valeurs de 0,7 ; 1,3 ; 1,8 ; et 2,4 D (analyses sur Pentacam) respectivement pour les stades I, II, III, et IV (Congrès de l'ESCRS, Copenhagen 2016).

Les auteurs insistent enfin sur le fait que la technique de A-CXL employée dans cette étude couplait une irradiance de 30mw/cm2 à une durée de 3 minutes de photo-exposition (fluence totale de 5,4 J/cm2). Par conséquent les résultats de la présente étude ne sauraient être directement extrapolés aux autres modalités de cross-linking accéléré sans émettre des réserves quant à l'applicabilité de la Loi de Bunsen-Roscoe aux fortes irradiances. Plusieurs auteurs ont abordé cette limite au travers d'explorations biomécaniques réalisées sur cornée animale ex-vivo révélant un effet seuil au-delà duquel la loi de Bunsen-Roscoe est dépassée. Ce seuil varie selon les travaux et serait fixé à 45 mW/cm2 (2 minutes) pour Wernli et al. (45), mais à 18 mW/cm2 (5 minutes) selon Hammer et al. (29) L'étude clinique de Shetty et al. (28) a confirmé ces observations en ne montrant

aucune réduction kératométique significative pour les irradiances supérieures à 18mW/cm2/durée de traitement inférieure à 5 minutes (alors qu'elle était mise en évidence pour des irradiances inférieures/durée de traitement supérieure). Notre étude va dans ce sens, bien que le cross-linking ne soit pas à la base proposé comme une procédure réfractive, que la proportion d'yeux stabilisés par A-CXL au long cours reste tout à fait honorable dans nos résultats (de 80,77 à 96,77% d'yeux stabilisés ou régresseurs selon le recul), et bien que sa tolérance soit comparable à celle du C-CXL et donc bonne.

La raison invoquée pour expliquer l'absence de renforcement biomécanique stromal et de réponse kératométrique au-delà d'un seuil d'irradiance (en-deçà d'une durée minimale de photoexposition) est la dépendance biologique des pontages collagèniques à l'oxygène. Le stress oxydatif nécessaire à la libération des radicaux libres et indispensable à la formation des liaisons covalentes au sein de la trame collagènique stromale requiert une durée minimale de renouvellement de l'oxygène stromal par diffusion, sans quoi le processus de pontage photo-oxydatif s'arrête une fois l'oxygène consommé. (15)(32)(46)(47) C'est en ce sens que le cross-linking pulsé a été proposé afin d'augmenter la prise d'oxygène pendant la photoexposition, ou que la fluence a été augmentée (protocole 7,2 J/cm2 d'Avedro Inc).

D'autres études cliniques de plus grands effectifs et contrôlées sont nécessaires pour étayer ces observations. Elles permettront dans l'avenir d'uniformiser les pratiques et de proposer un protocole consensuel de cross-linking pour la prise en charge du kératocône évolutif.

CONCLUSION

A l'instar du cross-linking conventionnel décrit dans le protocole de Dresde, le cross-linking accéléré à 30 mW/cm2 pendant 3 minutes est apparu capable de stabiliser le kératocône évolutif au long cours. En effet, il n'existait pas de différence significative quant à la proportion de patients stabilisés ou en régression à 12, 24, ou 36 mois de recul, celle-ci étant évaluée de 80,77 à 96,77% dans le groupe accéléré (A-CXL) versus 86 à 94,12% dans le groupe conventionnel (C-CXL) ($p>0,05$).

Cependant, et en accord avec les travaux d'autres équipes, la variation comparée de la kératométrie maximale au long cours montrait une meilleure réponse topographique des yeux traités par C-CXL versus A-CXL. La réduction moyenne de Kmax était significativement plus importante à 12 et 24 mois en faveur du C-CXL et se poursuivait par une tendance analogue à 30 et 36 mois de recul.

Ces derniers résultats doivent questionner le clinicien sur les risques de progression du kératocône à plus long terme et sur la meilleure modalité de cross-linking accélérée à proposer au patient en cas de progression avérée de la maladie. Dans le contexte actuel de multiplicité des procédures, ils doivent enfin encourager de nouvelles études dont le but est de produire des recommandations uniformisées en vue de standardiser le protocole de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH,** Bron AJ. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46:1948–1956.

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

3. **Wollensak G, Spoerl E, Seiler T**. Riboflavin/ultraviolet-A– induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 2003; 135:620–627.

4. **Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB**. Management of keratoconus: current scenario. Br J Ophthalmol. 2011;95:1044–1050.

5. **Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S,** et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. Am J Ophthalmol. 2010;149:585–593.

6. **Asri D, Touboul D, Fournie P, et al**. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2011;37: 2137–2143.

7. **Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL.** Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37:149–160.

8. **Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al.** Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. J Cataract Refract Surg. 2008;34:796–801.

9. **Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al**. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology. 2014;121:812–821.

10. **Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, et al.** Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: longterm results. Ophthalmology. 2013;120:1515–1520.

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

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

13. **Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S**. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3.

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

15. **Mrochen M.** Current status of accelerated corneal cross-linking. Indian J Ophthalmol 2013;61(8):428–429.

16. **Brindley GS.** The Bunsen-Roscoe law for the human eye at very short durations. J Physiol

1952;118(1):135–139.

17. **Tsatsos M, MacGregor C, Kopsachilis N, Anderson D**. Is accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus the way forward? Yes. Eye (Lond) 2014; 28(7): 784–785.

18. **MacGregor C, Tsatsos M, Hossain P**. Is accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus the way forward? No. Eye (Lond) 2014; 28(7): 786–787.

19. **Konstantopoulos A, Mehta JS,** Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking for Keratoconus. Eye and Contact Lens, Volume 41, Number 2, March 2015

20. **Santhiago MR** Accelerated Corneal Cross-linking: We Must Acquire Knowledge as Fast. J Refract Surg 2016 Jun 1;32(6):362-3.

21. **Krumeich JH, Daniel J.** Lebend-Epikeratophakie und Tiefe Lamelläre Keratoplastik zur Stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus (KK) I-III (Live-epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for stage-related treatment of keratoconus. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997; 211:94–100

22. **Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M.** Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(12):9048–9052.

23. **Kanellopoulos AJ.** Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. Clin Ophthalmol 2012;6:97–101.

24. **Gatzioufas, Z., Richoz, O., Brugnoli, E. & Hafezi, F**. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. J Refract Surg 29, 846–848, doi: 10.3928/1081597X-20131023-03 (2013).

25. **Mita, M., Waring, G. O. t. & Tomita, M.** High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. J Cataract Refract Surg 40, 1032–1040, doi: 10.1016/j.jcrs.2013.12.014 (2014)

26. **Elbaz, U. et al.** Accelerated (9-mW/cm2) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. Cornea 33, 769–773

27. **Hashemian, H., Jabbarvand, M., Khodaparast, M. & Ameli, K.** Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. J Refract Surg 30, 837–842, doi: 10.3928/1081597X-20141117-02 (2014).

28. **Shetty, R. et al.** Current protocols of corneal collagen crosslinking - visual, refractive and tomographic outcomes. Am J Ophthalmogy doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.019 (2015).

29. **Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F.** Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55(5):2881–2884.

30. **Tomita, M., Mita, M. & Huseynova, T**. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg 40, 1013–1020, doi: 10.1016/j.jcrs.2013.12.012 (2014).

31. **Hashemi H et al.** Long-term Results of an Accelerated Corneal Cross-linking Protocol (18 mW/cm2) for the Treatment of Progressive Keratoconus. Am J Ophthalmol. 2015 Dec;160(6):1164-1170.e1.

32. **Chow VW et al**. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. Sci Rep. 2015 Sep 25;5:14425.

33. **Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J**. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. J Refract Surg. 2012;28:769-776.

34. **Mazzotta C et al.** In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. Ocul Surf. 2015 Oct;13(4):298-314. doi: 10.1016/j.jtos.2015.04.007. Epub 2015 Jul 2. Review.

35. **Bouheraoua N et al.** Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Oct 28;55(11):7601-9. doi: 10.1167/iovs.14-15662.

36. **Moramarco A, Iovieno A, Sartori A, Fontana L**.Corneal stromal demarcation line after accelerated crosslinking using continuous and pulsed light. J Cataract Refract Surg. 2015 Nov;41(11):2546-51. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.033.

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

38. **Dias J et al.** Corneal stromal elasticity and viscoelasticity assessed by atomic force microscopy after different cross linking protocols. Exp Eye Res. 2015 Sep;138:1-5. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.015. Epub 2015 Jun 17.

39. **Beshtawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, et al. Biomechanical** properties of human corneas following low- and high-intensity collagen cross-linking determined with scanning acoustic microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:5273–5280.

40. **Aldahlawi NH et al**. Enzymatic Resistance of Corneas Crosslinked Using Riboflavin in Conjunction With Low Energy, High Energy, and Pulsed UVA Irradiation Modes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Apr;57(4):1547-52. doi: 10.1167/iovs.15-18769.

41. **Aldahlawi NH et al**. Standard versus accelerated riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking: Resistance against enzymatic digestion. J Cataract Refract Surg. 2015 Sep;41(9):1989-96. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.10.004.

42. **Hashemi H, Yekta A, Khabazkhoob M.** Effect of keratoconus grades on repeatability of keratometry readings: Comparison of 5 devices. J Cataract Refract Surg. 2015 May;41(5):1065-72.

43. **Sherif AM.** Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. Clin Ophthalmol. 2014 Aug 2;8:1435-40. doi: 10.2147/OPTH.S59840.

44. **Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW.** Different Topographic Response Between Mild to Moderate and Advanced Keratoconus After Accelerated Collagen Cross-linking.. Cornea. 2015 Aug;34(8):922-7.

45. **Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M.** The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(2):1176–1180.

46. **Freeman RD.** Oxygen consumption by the component layers of the cornea. J Physiol. 1972;225:15–32.

47. **Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzioufas Z, Hafezi F.** The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. Transl Vis Sci Technol 2013;2(7):6.

TABLE DES FIGURES

Figure 1. *Comparabilité des données préopératoires* ***page 15***

Figure 2. *Comparaison des variations moyennes des paramètres de suivi dans les groupes A-CXL et C-CXL* ***page 17***

Figure 3. *Variation de la kératométrie maximale moyenne (D) selon le recul post-opératoire (mois) analysée par sous-groupes de sévérité (Krumeich)* ***page 18***

Figure 4. *Distribution comparée des profils évolutifs à long terme selon le recul post-opératoire* ***page 20***

Figure 5. *Evolution comparée de l'acuité visuelle au long terme après C-CXL vs A-CXL* ***page 21***

Figure 6. *Prévalence comparée des évènements indésirables* ***page 22***

LISTE DES ABREVIATIONS

A-CXL	Cross-linking accéléré
AVSC	Acuité visuelle de loin sans correction
CXL	Cross-linking du collagène cornéen
C-CXL	Cross-linking conventionnel (Protocole de Dresde)
CRNK	Centre de Référence National du Kératocône (Site de Bordeaux, Site de Toulouse)
Cyl	Cylindre cornéen topographique
FDA	Food and Drug Administration
Kmax	Kératométrie topographique maximale
Kmin	Kératométrie topographique minimale
LASIK	Laser-assisted in-situ keratomileusis = Keratomileusis in-situ assisté par laser
LogMAR	Logarithme de l'angle minimal de résolution
MAVC	Meilleure acuité visuelle de loin corrigée
OCT	Optical Coherence Tomography = Tomographie par cohérence optique
SAI	Surface Asymmetry Index = Indice d'asymétrie de surface
UVA	Ultra-violet de type A

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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