Étude rétrospective concernant le cross-linking cornéen accéléré avec haute irradiance dans le cadre du traitement du kératocône

Nicolas Moineau

▶ **To cite this version:**

Nicolas Moineau. Étude rétrospective concernant le cross-linking cornéen accéléré avec haute irradiance dans le cadre du traitement du kératocône. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01947734

HAL Id: dumas-01947734

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01947734

Submitted on 7 Dec 2018

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.

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Etude retrospective concernant le cross-linking cornéen accéléré avec haute irradiance dans le cadre du traitement du Kératocône

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 20 Avril 2018

Par Monsieur Nicolas MOINEAU

Né le 18 avril 1988 à Chartres (28)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur RIDINGS Bernard	**Président**
Madame le Professeur DENIS Danièle	**Assesseur**
Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric	**Assesseur**
Madame le Docteur GRANGET Emilie	**Assesseur**

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Etude retrospective concernant le cross-linking cornéen accéléré avec haute irradiance dans le cadre du traitement du Kératocône

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 20 Avril 2018

Par Monsieur Nicolas MOINEAU

Né le 18 avril 1988 à Chartres (28)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur RIDINGS Bernard	**Président**
Madame le Professeur DENIS Danièle	**Assesseur**
Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric	**Assesseur**
Madame le Docteur GRANGET Emilie	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs — D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs — P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs — M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur — T. MARRIE (Canada)
Sir — G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur — M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur — L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur — A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur — S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Au Professeur B. Ridings, président du jury,

Au Professeur D. Denis, membre du jury

Au Professeur F. Matonti, membre du jury,

Au Dr E. Granget, membre du Jury et directrice de Thèse,

Au Pr L. Hoffart. Cher professeur. Quel dommage de n'avoir pu être votre binôme lors de ce dernier semestre à la Timone. J'ai cependant beaucoup apprécié mes premiers pas au CHU à vos côtés.

Au Dr G. Alessi. Cher Grégoire, malheureusement, les places de jury sont limitées, cela aurait pourtant été un honneur pour moi de te compter parmi les membres. Ta gentillesse, ta disponibilité et ta pédagogie ont été très importants pour moi lors de mon passage à Aix. En dehors de l'aspect professionnel, nous avons également beaucoup de passions et de points en commun ! Bien à toi

Au Dr E. Zanin. Chère Emilie, tu as été l'un des médecins qui m'ont le plus impressionné. Ta patience et ta bonne humeur au quotidien, parfois contre vents et marées ont été source d'inspiration pour moi. J'ai beaucoup aimé ce stage avec toi !

Au Dr H. Guigue. J'ai beaucoup apprécié ces quelques mois avec toi à essayer de te faire rire… et ce fameux déroulé du doigt central… ! Merci de m'avoir laissé pas mal opérer également. Dommage que tu ne sois pas là ce soir.

Au Dr M. Sampo. Malheureusement je n'aurais pas pu être ton binôme, mais ce n'est pas qu'une question de volonté, promis. L'internat est trop court pour pouvoir tout faire ! Nous avons tout de même passé de bon moments ensemble à la Timone ! Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Au Dr B. Donnadieu. Monnnnsieuuuur Monsieur monsieur !! C'était un vrai plaisir de partager ce semestre avec toi. De la bonne humeur et de la diplomatie, voilà la formule gagnante ! Je te souhaite plein de paupières !

Au Dr A. Comet. Monsieur Comet ! Au même titre, si j'ai beaucoup apprécié ce stage à Nord, c'est en grande partie grâce à la bonne ambiance dans l'équipe. Toujours dispo pour une petite rigolade, ça fait du bien ! Merci également pour ton soutient auprès des « instances ».

Au Dr G. Ho Wang Yin. Un très bon semestre à la Timone pour ma part. Ton engagement dans le service pour le maintien d'une organisation minimum sont importants et je te souhaite bon courage !

Au Dr H. Proust. Hélène, ce fut un plaisir pour moi de partager ces quelques mois à tes côtés lors de mes premiers pas au CHU !

Au Dr V. Donnadieu : Viiirguiiiniiiiee ! le temps passé avec toi fut court mais intense ! Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie privée !

Au Dr A. Aziz. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité qui ont grandement participés à la bonne ambiance lors de mon passage à Nord.

Au Dr N. Alfonsi. Tu as été le premier à me laisser opérer lorsque j'étais encore tout jeune interne. Et même si la communication n'a pas toujours été facile, ce semestre en corse reste l'un de mes tous meilleurs.

Un grand merci également à toutes les équipes médicales et paramédicales, aux orthoptistes (Agnès, Emmanuelle, Marina, Dominique, Sonia, Léa..) et infirmières du service (Corinne, Dominique, Jeanne), de la consultation (Anne marie, Michelle, Colette), ou du bloc opératoire (Hélène, Virginie, Marie-Christine, Michelle) ainsi qu'aux secrétaires (Sandrine, Habiba..), et aux aides-soignants (Fred, ...) que j'ai pu côtoyer pendant mon internat, en particulier à la Timone, ma deuxième maison..

A ma famille

A ma mère, Catherine. Maman, je dois enfin t'avouer que si j'en suis là, c'est en grande partie grâce à vous et votre éducation. Tu as toujours été derrière moi pour me soutenir dans la vie et dans les moments plus difficiles. Je te remercie pour tout et j'espère que tu continueras à avancer dans ta nouvelle vie.

A mon père, François. Papa. Ce jour constitue l'aboutissement d'une longue période pour moi et je pense que tu en seras fier. Ces dernières années n'ont pas toujours été très faciles. Beaucoup de changements ont eu lieu dans nos vies respectives et j'espère qu'ils nous permettront de progresser sur le bon chemin. Je t'embrasse. Un Merci également à vous deux avec Corinne pour la relecture.

A mon frère, Pierre-Louis. Mec c'est un plaisir de t'avoir comme frère et d'avoir partagé tous ces moments de vie avec toi. J'admire les décisions que tu as prises concernant ta vie. Malheureusement tu n'es pas là ce soir, trop occupé à l'autre bout du monde mais pour sûr, nous nous reverrons bientôt pour de nouvelles aventures.

A mon grand-père, Lucien. Papi, tu n'es pas là ce soir non plus et c'est un grand dommage. J'imagine ton regard empli de fierté et cela me suffit.

A mes oncles, tantes et cousins. Tous ces moments passés ensemble surtout plus petit étaient un immense bonheur pour moi. J'espère que nous saurons encore les faire vivre et les reproduire.

A toi qui aurais pu, qui aurait dû…

A mes co-internes

Francesco. Papa Francesco. C'était un plaisir de partager ces 2 semestres avec toi. Et même si ta nouvelle vie te prend sans doute beaucoup de temps, on en trouvera bien un peu pour aller faire de la moto !

Kosthia. Tu vas retourner dans tes contrées lointaines mais c'était un plaisir de t'avoir eu comme co-interne. On se reverra sans doute !

Anne. Tu ne seras probablement pas là ce soir, trop occupée à pouponner. Je te souhaite du bonheur.

Alexandra. Après ce stage, nouvelle vue, nouveau sourire... bref nouvelle vie ? Tu es l'une des prochaines sur la liste des thésés et je te souhaite bon courage !

Thomas. Quel dommage qu'on n'ait pas réussi à aller se caler une petite session de ski mais qui sait, un jour peut être ! Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Marion. Petit biquet. On aura bien rigolé pendant ce semestre. J'espère que tu auras tout de même apprécié ton stage avant de repartir vivre dans les champs !

Emmanuelle. J'ai fait ton mon possible pour rendre ton stage un peu plus intéressant, ta bonne humeur fait du bien ! Je te souhaite aussi le meilleur pour la suite de ton internat même si le contexte est difficile.

Laurianne, nous sommes amis avant tout. Ajaccio et sa magie sont passés par là, que de bons moments. Je t'embrasse et te félicite pour ta thèse.

Matthieu, Marie, Maeva, Natacha. Nous n'avons malheureusement pas ou peu été co-internes dans les mêmes stages ensembles mais nous avons tout de même pu partager bon nombre de moments. Je suis très heureux et très fier de notre promotion et de la bonne ambiance qui y a toujours régné. Je vous souhaite le meilleur pour la suite et nous nous reverrons évidemment avec plaisir.

Victoire D. Nous avons traversé le désert ensemble et c'était une joie de le faire avec toi, ça aurait pu être plus difficile autrement. Bref de très bons moments mon petit poulain. Je te souhaite le meilleur pour la suite !

Valentine B. Couzzziiiine ! De bonne tranches de rigolade ensemble ! Tu as fait les bons choix dans ta vie et j'en suis heureux pour toi !

Marie C. Un plaisir de t'avoir rencontré baby. J'attends toujours que tu m'apprennes à développer les photos !!

Jérémie B, Pierre G, Marie P, Lauren S, Clémentine G, Juliette H, Mickael C-S, et tous les autres. Que nous ayons été co-internes ou pas, j'ai passé de très bons moments avec vous. Certains ont déjà fini, d'autres plus ou moins prochainement. Je vous souhaite tout le meilleur pour la suite et dans votre vie, de même pour ceux que j'oublierai sans doute de citer.

A mes amis

Le crew Chartrain

-**Victor, Constant, Henri, Léa, Bertille, Laura, Claire, Lucie**. On se connaît pour certains depuis le berceau ou la maternelle, au pire le collège. Bref une looooongue histoire commune parsemée de beaucoup, beaucoup de conneries… Je suis tellement fier de vous compter parmi mes amis proches et même si nos chemins ne se croisent pas tous les jours, c'est chaque fois un plaisir de tous se retrouver. Je sais que ça durera pour la vie. –Love

Les copains Lillois

-**Thibault, Const, Rom, Socel**. On a partagé beaucoup de moments et de teufs ensembles en découvrant le Chnord. Des moments plus studieux aussi pendant l'externat. La distance nous sépare un peu mais il est important d'entretenir les liens ! Jvous kiff !

-**Tutur la voiture**. T'es mon pote Bro !! Tellement heureux d'avoir un ami comme toi sur qui pouvoir compter, discuter de tous les sujets. Iche Liebe dich.

-**TinMar**. Que dire…. Beaucoup trop d'idioties en si peu d'années mais tellement de fous rires. Heureusement qu'il t'avait manqué un sac de couchage ce soir-là, sinon on en serait peut-être jamais arrivé jusqu'ici. My buddy. Un bisou également à Emma !

-**Felix le chat**. J'ai commencé par croire que t'étais un gros con… mais j'avais tort (je déteste dire ça). T'es un mec génial et on ne se voit sans doute pas assez ! Et encore dééésolé pour cette fois au mariage de louis ou…. ;)

-Etienne : PIC PIIIICCC !... On devrait aller plonger plus souvent ensemble !

-**Daphnée.** DaapphNééé. J'espère que tu seras là ce soir aussi, qu'on puisse se marrer, comme toujours :)

Aux marseillais

-Le Crew d'Aix : **Guillaume F, Thom L, Pc Sichez, Simon A** (Mon premier co-interne, my mate, Monreuf qui a drogué les infirmières), **Fady, Romain A, Karim K, Anne-So M, Noé V, Pierrick K** (Alias Phébus, alias l'homme des cavernes..), Sophie S. C'est ici que tout a commencé… Des mecs et des filles en Or massif, une équipe à toute épreuve, surtout celle de brigand.
Une belle bande d'idiots tout simplement et les premiers pas de l'ATP Golmon…inépuisable !

-Crew Ajaccio : **Michael E., Alexandre A, Marie C, Laurianne S, Jean-Loup** S et les autres. Que dire de ce semestre sinon que c'était sans doute le meilleur de l'internat (en attendant la réunion). Des purs moments de bonheur tous ensemble, la magie de la corse… et ça continue encore et encore bande de Pinzuuut !

-La (Méga) Colloc : **Karim K**, (Alias JLM), **PC Sichez** (Alias Pichez, Pichette le maléfique, Sichounez, Bièèèère clément etc..) **Mathilde P** (Alias Le Thildon, petite chose, le ptit animal, j'ai tout le temps faim), **Pierrick K, Noé V, Florence V, Antoine G** (Alias Colloc fantôme). Plusieurs années ensembles c'était génial. Beaucoup de discussions, de débats enflammés, de grosses bouffes et de sacrées soirées. Quelques disputes aussi mais ainsi va la vie. On a énormément partagé et échangé (et pas que nos chaussettes et caleçons), grandi et évolué…ensemble. Un grand merci à tous pour ces moments, je n'en serais probablement pas là aujourd'hui sans vous.

-Team Marseille : A tous ceux qui méritent amplement d'être cités ici pour leurs haut-faits, leur amitié ou tout simplement leur idiotie et leur stupidité sans limites…Ils se reconnaîtront :

-**Guillaume Frey** (Alias le hobbit, laser Cat) : Mon teu-po ! Trop content de t'avoir rencontré mec, j'espère qu'on pourra continuer encore longtemps à aller skier / Pêcher / Plonger et parler du Chnord hein !!

-**Nevers** : Neeveeerrrs neeeveeeeerrrrrs….Qu'est ce qui est jôôône et qui attend ?

-**Mylène R**. Bisous œil ;)

-**Cécile L**. Chaaalut !

-**Barrou, Deco, Sonia**

-**Planche & Zaza**. Le petit couple inséparable.

-**Eva M** : Je suis pour la poursuite des dimanches culture !

-**Fady M**… J'attends toujours la virée en bateau !

-**Amir M**…Le dangereux ubiquitaire.

-**Estelle B**. Mini B. Merci de m'avoir supporté ces derniers mois ou c'était pas évident. Gros bisous.

A tous ceux que j'ai sans doute oublié de citer ici, involontairement ou pas…
Et finalement à un peu à moi même quand même…parce que c'était du boulot !

-Je vous aime

SOMMAIRE

1 Rappels : La cornée 3

1.1 Embryologie 3

1.2 Anatomie générale 4

1.3 Métabolisme et innervation 5

1.3.1 Métabolisme cornéen 5

1.3.2 Innervation 5

1.3.2.1 Innervation sensitive 6

1.3.2.2 Innervation parasympathique 6

1.4 Structure histologique et microscopique 6

1.4.1 Film lacrymal 6

1.4.2 Le Limbe 7

1.4.3 L'épithélium cornéen 8

1.4.4 La couche de Bowman 9

1.4.5 Le stroma cornéen 9

1.4.6 La membrane de Dua 11

1.4.7 La membrane de Descemet 11

1.4.8 L'endothélium cornéen 11

1.5 Propriétés optiques, topographies et géométrie cornéenne 13

1.5.1 Courbure apicale 13

1.5.2 Asphéricité 15

1.5.3 Toricité 16

1.5.4 Asymétrie 18

1.5.5 Aberrations optiques 19

2 Le Kératocône 21

2.1 Définition / Généralités 21

2.2 Epidémiologie 21

2.3 Physiopathologie 22

2.4 Facteurs favorisants/ Formes associées 23

2.5 Clinique 24

2.6 Paraclinique 25

2.6.1 Topographie cornéenne 25

2.6.2 Pachymétrie 29

2.6.3 Elastométrie 29

2.6.4 Aberrométrie 30

2.7 Scores et Classifications 30

2.8 Prise en charge thérapeutique 32

2.8.1 Stopper la progression 32

2.8.2 Réhabiliter la fonction visuelle 33

3 Article original 34

3.1 Introduction 34

3.2 Matériel et méthode 36

3.2.1 Patients 36

3.2.1.1 Critères d'inclusion 36

3.2.1.2 Critères d'exclusion 36

3.2.2 Evaluation des données 37

3.2.3 Technique chirurgicale 37

3.2.4 Analyse statistique 38

3.3 Résultats 39

3.3.1 Caractéristiques des patients et données descriptives 39

3.3.2 Acuité visuelle 40

3.3.3 Pachymétrie 41

3.3.4 Topographie cornéenne 41

3.3.4.1 Kératométrie moyenne 41

3.3.4.2 Kératométrie maximale 42

3.3.5 Valeurs densitométriques 43

3.3.5.1 Densitométrie antérieure 44

3.3.5.2 Densitométrie centrale 45

3.3.5.3 Densitométrie postérieure 46

3.3.5.4 Densitométrie totale 47

3.3.6 Evaluation de la sûreté : Complications et effets indésirables. 48

3.4 Discussion 49

3.4.1 Données topographiques 49

3.4.2 Acuité visuelle 50

3.4.3 Pachymétrie 50

3.4.4 Densitométrie 51

3.5 Conclusions 54

4 Références bibliographiques 55

5 Liste des abréviations 63

1 Rappels : La cornée

1.1 Embryologie (1)

La cornée est l'une des premières structures oculaires à s'individualiser au cours de la vie embryonnaire. La vésicule optique primaire, d'origine neuro-ectodermique est formée dès la 4ème semaine d'aménorrhée. Après invagination ectodermique en regard de la placode cristallinienne, se forme alors la vésicule cristallinienne aux alentours de 5 SA. Par fermeture antérieure du tissu ectodermique ainsi que de la vésicule cristallinienne, s'individualiseront dès la 6ème SA, la cornée et le néo-cristallin **(Figure 1).**

Les cellules épithéliales cornéennes dérivent ainsi de l'ectoderme, tandis que les kératocytes et les cellules endothéliales sont d'origine mésodermique.

Le reste de la vésicule optique ira quant à elle, former la sclère ainsi que la rétine neuro sensorielle.

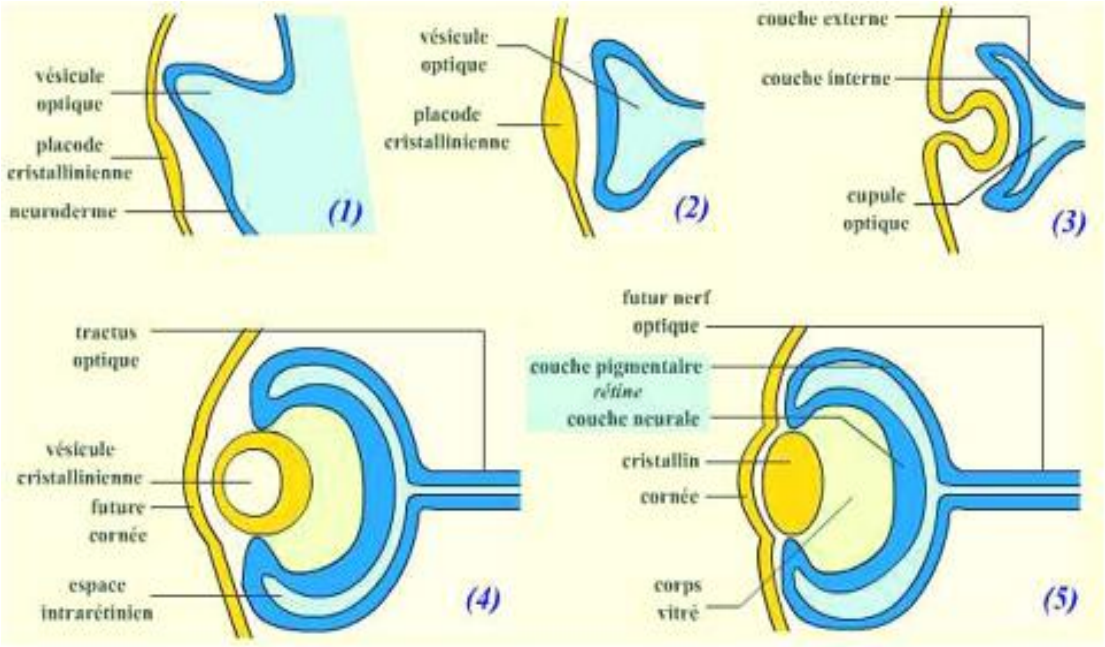

Figure 1 : Développement embryologique oculaire

1.2 Anatomie générale (1)

La cornée joue un rôle d'interface entre l'extérieur et les milieux intraoculaires. C'est un tissu transparent et avasculaire qui permet aux rayons lumineux sa traversée afin d'atteindre la rétine, véritable organe neurosensoriel. Elle est en continuité sur 360° avec le tissu scléral ainsi que la conjonctive, dont elle est séparée par le limbe, riche en cellules souches, permettant le renouvellement épithélial cornéen.

Le film lacrymal assure la trophicité épithéliale cornéenne grâce à sa composition complexe (protéines, eau, lipides, électrolytes, facteurs de croissance…) ainsi que sa protection mécanique. La face postérieure de la cornée, est quant à elle au contact de l'humeur aqueuse, remplissant la chambre antérieure de l'œil.

Chez l'adulte, la cornée est de forme asphérique. Son diamètre vertical moyen est de 10,6 mm mais varie entre 9 et 11 mm, alors qu'en horizontal, celui-ci est de l'ordre de 11,7 mm (11 à 12mm en moyenne). L'épaisseur cornéenne décroit de la périphérie (700 à 1000 μm) vers le centre (530 à 550 μm en moyenne), hors variations physiologiques ou pathologiques majeures.

La surface cornéenne totale est de 1,3 cm^2, ce qui représente 7% de la surface totale du globe oculaire.

La cornée possède donc plusieurs rôles : protection des structures intra-oculaires, transmission lumineuse et pouvoir optique (dioptrique), permettant la formation des images sur la rétine.

Enfin, on individualise plusieurs couches histologiques cornéennes, avec d'avant en arrière et dans l'ordre : l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Dua puis celle de Descemet et enfin la couche des cellules endothéliales.

1.3 Métabolisme et innervation(2)

1.3.1 Métabolisme cornéen

Le métabolisme cornéen a lieu en ambiance aérobie.

Le renouvellement épithélial rapide nécessite un métabolisme efficace. Celui-ci se fait via le limbe qui est riche en cellules souches épithéliales et cellules immunitaires notamment. Le limbe est richement vascularisé par un maillage artériolaire provenant des artères ciliaires antérieures, qui émanent de l'artère ophtalmique, branche de la carotide interne.

Les autres apports de surface sont permis par le film lacrymal, riche en électrolytes, protéines hydratées et régulateurs cellulaires (facteurs de croissance…).

Enfin, le métabolisme énergétique endothélial (homéostasie et déturgescence cornéenne) est assuré par l'Adénosine triphosphate (ATP) via le cycle de Krebs après glycolyse aérobie.
Le glucose et l'oxygène sont fournis aux cellules grâce à leur diffusion en provenance de l'humeur aqueuse.

1.3.2 Innervation (3)

L'innervation du segment antérieur de l'œil se fait à partir de 3 ganglions nerveux : Ganglions trigéminé, cervical supérieur et ciliaire. La cornée est le tissu du corps humain le plus innervé, ceci en raison de la très forte densité des terminaisons nerveuses émergeant du plexus sous épithélial.

1.3.2.1 Innervation sensitive

L'innervation sensitive cornéenne provient des nerfs ciliaires, issus de la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Ces nerfs pénètrent la sclère puis l'espace supra-choroïdien pour traverser la cornée de façon radiaire. Les fibres nerveuses perdent leur myéline après leur pénétration en cornée claire puis se regroupent en plexus sous épithélial.
A partir de ce plexus se forment de très nombreuses ramifications vers l'épithélium.

Ceci explique les violentes douleurs provoquées par l'abrasion de l'épithélium cornéen.

1.3.2.2 Innervation parasympathique

L'innervation parasympathique provient plus majoritairement du ganglion cervical supérieur ; les fibres parasympathiques cheminent avec les nerfs ciliaires longs et courts avant de rejoindre la cornée.

1.4 Structure histologique et microscopique

1.4.1 Film lacrymal (4)

Le film lacrymal recouvre la surface cornéenne et conjonctivale. Il permet une protection mécanique, chimique (anti dessiccation), immunologique et anti infectieuse, mais possède également un rôle nutritif et métabolique. Son volume total est de l'ordre de 7 à 9µL pour une épaisseur comprise entre 7 et 10µm.
L'étalement du film lacrymal sur la surface oculaire est permis par le clignement palpébral et la compression-sécrétion glandulaire induite par chaque clignement.

Ce film contient un mélange de protéines hydratées, d'eau et d'électrolytes, de lipocalines, de mucines, de cytokines et facteurs de croissances.
Il est organisé en 3 phases avec un gradient de répartition des différents éléments :

1) La phase au contact de l'épithélium cornéen est la phase mucinique. Les mucines sécrétées par les cellules caliciformes de l'épithélium cornéen et par les glandes de Henlé, permettent de rendre la surface oculaire hydrophile, améliorant ainsi l'adhérence du film lacrymal sur l'épithélium.

2) La phase intermédiaire est dite aqueuse, produite en grande partie par les glandes lacrymales principale et accessoires, elle est composée à 98% d'eau et de mucines mais également d'électrolytes et de facteurs de croissance cellulaires.

3) La couche la plus externe est dite lipidique, elle contient des lipides complexes type esters de cires et cholestérol, hydrophobes, sécrétés par les glandes palpébrales de meibomius. Cette dernière phase prévient l'évaporation du film lacrymal, favorise l'étalement du film, et a un rôle lubrifiant.

Enfin, le film lacrymal possède également un rôle nutritif et métabolique (apport eau, électrolytes, oxygène...) ainsi qu'anti infectieux, grâce à la présence en son sein de protéines immunologiques telles que les immunoglobulines A et G, ß-lysines… protégeant la cornée des agressions extérieures. (5)

Sa production et la sécrétion de ses différentes composantes sont régulées par de nombreux facteurs : nerveux sympathiques et parasympathiques, mais également hormonaux, androgéniques notamment. Les androgènes ont en effet un rôle trophique, anti inflammatoire, anti apoptotique et permettent une régulation du profil lipidique du film lacrymal.

1.4.2 Le Limbe

Le limbe représente un carrefour tissulaire entre l'uvée, la conjonctive, la sclère et la cornée. Il est richement vascularisé et contient plusieurs types cellulaires. Son rôle et sa fonction en pathologie cornéenne sont fondamentaux.

En effet, le limbe contient les cellules souches permettant le renouvellement continu physiologique de l'épithélium cornéen, accéléré en cas d'abrasion pathologique.
Ces cellules sont disposées en profondeur au limbe ; le renouvellement cellulaire se fait en deux mouvements : migration des cellules basales de la profondeur vers la surface et migration centripète vers le centre de la cornée.

Une insuffisance limbique pathologique entraine un retard, voire une absence de cicatrisation épithéliale, et au maximum un envahissement cornéen néovasculaire, fibrotique et conjonctival cicatriciel. (6)

Le limbe possède également un rôle immunologique grâce à sa richesse en cellules de Langerhans, présentatrices d'antigènes, en médiateurs de l'inflammation, immunoglobulines et facteurs du complément.

1.4.3 L'épithélium cornéen

C'est un épithélium pavimenteux, stratifié, non kératinisé de 5 à 7 couches de cellules au centre et 8 à 10 couches en périphérie. Son épaisseur totale est de l'ordre de 50 à 60 µm, représente 10% de l'épaisseur cornéenne totale et est indissociable du film lacrymal. (7)

- Sa couche la plus superficielle (2 à 3 assises cellulaires) est constituée de cellules épithéliales desquamantes, de forme allongées et aplaties, unies par des desmosomes et des jonctions serrées.
- La couche intermédiaire (2 à 6 assises cellulaires) contient des cellules de transition, polygonales.
- Enfin la couche basale est constituée d'une couche unique de cellules basales, qui sont les seules à proliférer en 7 à 14 jours.

On note aussi la présence éparse d'autres types cellulaires tels que lymphocytes T, cellules de Langerhans et quelques mélanocytes dans la couche basale.

L'épithélium cornéen repose sur sa membrane basale, synthétisée par les cellules épithéliales de la lame basale et elle-même subdivisée en Lamina lucida à sa partie externe et Lamina densa, coté stromal. Cette membrane basale est semi perméable, constituée de collagène de type IV, de protéoglycanes et protéines.
Elle permet de guider la migration cellulaire. C'est un maintien architectural ainsi qu'un support à l'adhésion cellulaire. En cas de mauvaise cicatrisation de celle-ci après traumatisme cornéen par exemple, on peut assister à une instabilité épithéliale chronique, à l'origine de kératalgies récidivantes.

1.4.4 La couche de Bowman

C'est une couche acellulaire de 8 à 14 µm d'épaisseur qui est synthétisée par la membrane basale lors de la vie embryonnaire. A ce titre, elle ne possède donc pas de capacité de régénération et laisse une cicatrice fibreuse en cas de lésion.
Elle est composée principalement de fibres de collagènes type I et III, ainsi que de substance fondamentale (mélange de mucoprotéines, protéoglycanes). (1)
Ses rôles anatomiques et physiologiques sont peu connus.

1.4.5 Le stroma cornéen

Le stroma cornéen représente 90% de l'épaisseur cornéenne totale, soit environ 500 µm. Il est constitué en grande majorité de matrice extra cellulaire et d'eau (78%). Le volume cellulaire total ne représente lui que 3 à 5% du volume stromal total. Enfin, les fibres nerveuses cornéennes parcourent le stroma.

Parmi les cellules présentes, on retrouve principalement des kératocytes, qui correspondent à des fibrocytes de forme plate et/ou étoilée, disposés de façon parallèle à la surface cornéenne. Ces derniers peuvent migrer.
Leur fonction principale est la synthèse de protéoglycanes ainsi que de glycoprotéines, en particulier de collagène. Les kératocytes sont reliés entre eux par des gap jonctions qui leur permettent de communiquer.

En cas de traumatisme ou d'agression stromale, les kératocytes activés en fibroblastes produisent des enzymes de dégradation type métallo-protéases, dont l'effet est néfaste sur le stroma cornéen.

Une régulation des mécanismes dégradation/synthèse leur permet par la suite de synthétiser de nouveaux précurseurs collagéniques et GAGs en vue de la cicatrisation cornéenne. (8)

D'autres types cellulaires sont également représentés, et surtout localisés en périphérie cornéenne, il s'agit des lymphocytes B et T, des Monocytes et des cellules de Langerhans, ayant tous des fonctions immunologiques. (9)

La matrice extra cellulaire (M.E.C) ou substance fondamentale compose la majeure partie du stroma cornéen. Elle est composée principalement de collagène de type I (80%), III, V et VI. Ces molécules sont disposées en fibrilles parallèles de 10 à 300 nm d'épaisseur, formant des lamelles de 2 µm d'épaisseur empilées à leur tour à raison de 200 à 250 lamelles réalisant des couches qui sont disposées de façon perpendiculaire.
Cette organisation est très bien respectée dans les 2/3 postérieurs du stroma, un peu moins concernant le 1/3 antérieur et permet de conférer à la cornée sa transparence optique ainsi que sa résistance mécanique.

Enfin, de nombreuses glycoprotéines et glycosaminoglycannes (GAGs) tels que le kératane sulfate (65 à 70%), le dermatane sulfate, la chondroïtine sulfate, l'héparane et le hyaluronate sulfates viennent compléter la matrice extra cellulaire. Ces GAGs sont des polysaccharides plus ou moins sulfatés et possèdent une capacité d'hydratation importante. Ils permettent un maintien architectural entre fibrilles et fibres de collagène. (9)

1.4.6 La membrane de Dua

C'est la structure cornéenne la plus récemment individualisée, initialement au cours de gestes chirurgicaux tels que les greffes cornéennes lamellaires antérieures. Elle fut décrite pour la première fois par le Dr Dua en 2013 (10). Bien que son existence réelle soit sujette à controverse, elle serait située en pré-descemétique, indépendamment du stroma résiduel postérieur. (11)

1.4.7 La membrane de Descemet (12)

Epaisse de 3 µm à la naissance et de 5 à 20 µm chez l'adulte, elle est sécrétée par les cellules endothéliales, correspondant d'ailleurs à leur membrane basale. Sa portion antérieure est constituée de collagène (type IV) et laminine principalement répartis en couches stratifiées. Sa partie plus postérieure est en revanche constituée de fibrilles plus petites.

Cette membrane est résistante mais ne possède pas de capacité de régénération. Aussi, en cas de traumatisme ou de rupture comme il peut être observé notamment dans le cadre du kératocône, on peut observer un œdème cornéen (hydrops), secondaire.

1.4.8 L'endothélium cornéen

Epais de 5 à 12 µm, il est constitué d'une couche cellulaire unique de cellules plates, hexagonales, présentant des inter-digitations avec la membrane de Descemet. La densité cellulaire est de l'ordre de 6000 cellules/mm^2 à la naissance et diminue progressivement avec une perte physiologique de 0,5%/an pour aboutir à l'âge adulte à une densité cellulaire de l'ordre de 2000 à 3000 cellules/mm^2, plus importante en périphérie cornéenne. (13)

Son rôle est triple :

- Il assure la synthèse protéique (membrane de Descemet),
- Sert de barrière interne à l'humeur aqueuse
- Il assure le transport actif cellulaire (eau et électrolytes), permettant la déturgescence cornéenne continue afin de maintenir un taux d'hydratation stromal constant (78%).

Via un mécanisme de pompes Na-K-ATPase, le sodium est dirigé vers le stroma alors que le potassium est excrété vers la chambre antérieure et l'humeur aqueuse régulant ainsi l'hydratation stromale.

Les cellules endothéliales ne possèdent pas de capacité de multiplication mais peuvent cependant migrer au voisinage et changer de conformation (cellules pléiomorphes, ballonisation). C'est notamment le cas en présence de raréfaction cellulaire, de lésion endothéliale ou descemétique, afin de combler une brèche et ainsi éviter la formation d'un œdème cornéen. (14)

Une raréfaction pathologique (dystrophie endothéliale de Fuchs) peut parfois être observée chez certains patients âgés ou majorée en post chirurgie de la cataracte (perte cellulaire estimée de 5 à 10%), pouvant être responsable d'un œdème cornéen lorsque la densité cellulaire centrale devient inférieure à 500 cellules/mm^2. (15)

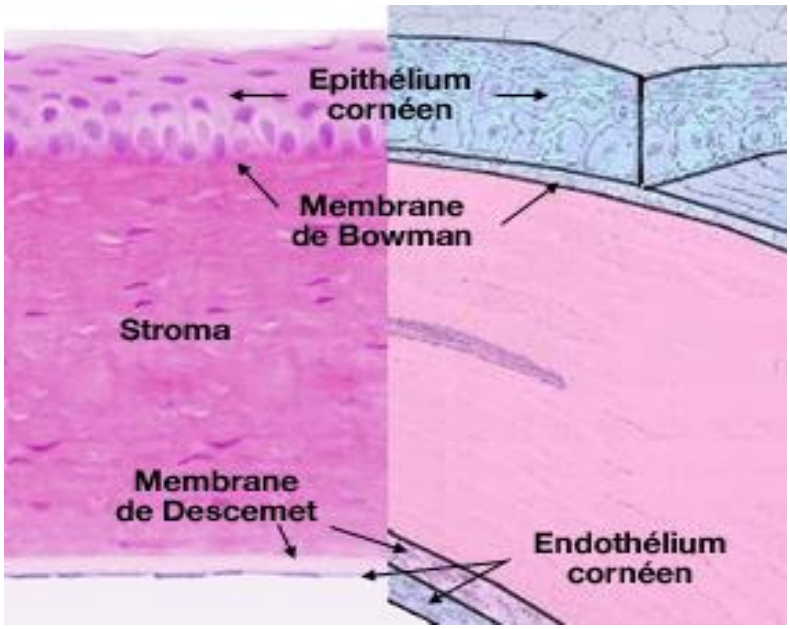

Figure 2 : Coupe histologique cornéenne et schématique

1.5 Propriétés optiques, topographies et géométrie cornéenne

De par sa transparence, la cornée permet aux rayons lumineux sa traversée jusqu'à la rétine neurosensorielle. On estime que seulement 4 à 6% de la lumière incidente est réfléchie par la surface cornéenne et le film lacrymal (pouvoir spéculaire).
Comme énoncé précédemment, la cornée possède une forme asphérique et constitue le principal dioptre de notre système optique avec une puissance moyenne de l'ordre de 43,5 Dioptries (40 à 44D) pour un œil emmétrope adulte, ce qui représente environ les 2/3 du pouvoir réfractif oculaire global. (16)

Son indice de réfraction est de 1,377, son rayon de courbure est plus important à sa face externe (environ 7,8mm en horizontal et 7,7mm en vertical) qu'a sa face interne (6,6mm en vertical et 6,2 en horizontal).

Les propriétés cornéennes optiques et topographiques sont intimement liées et dépendent donc de la géométrie cornéenne. En pratique, l'étude schématique, « mathématique », de la géométrie cornéenne et de sa courbure repose sur 4 variables : courbure apicale, asphéricité, toricité et asymétrie.

1.5.1 Courbure apicale

Le rayon de courbure apical moyen correspond à celui de la sphère la plus tangente à la courbure du sommet de la cornée. Les méridiens cornéens sont individualisés par des coupes sagittales passant par le centre de la cornée. La courbure apicale d'un méridien cornéen peut donc être assimilée à celui de son cercle osculateur, qui est « tangent » au sommet du méridien. (17)

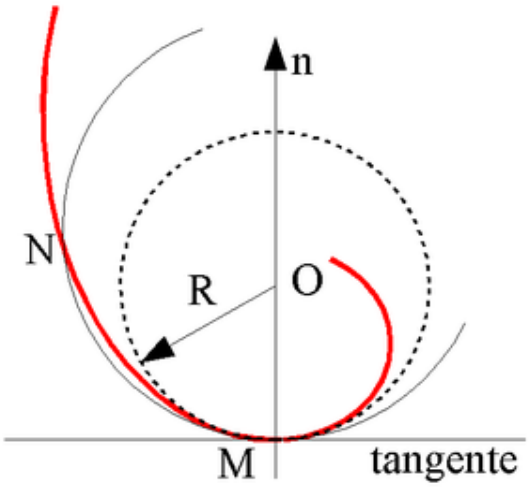

Figure 3 : Rayon de courbure apicale et cercle osculateur

Concernant une cornée saine et naïve de toute chirurgie réfractive, la valeur de sa courbure apicale moyenne antérieure est souvent proche de celle fournie par la kératométrie moyenne, bien que cette dernière soit estimée à partir de mesures pratiquées à environ 1,5mm de distance du centre cornéen.

Cette estimation n'est cependant pas faussée car le gradient de courbure existant dans les quelques millimètres de la région cornéenne centrale est faible. Ceci n'est pas vrai pour une cornée fortement torique ou pathologique, en particulier dans le cas du kératocône pour lequel les valeurs kératométriques centrales sont souvent très augmentées.

La courbure apicale postérieure est en regard plus importante que la courbure antérieure à l'état physiologique, puisque le rayon de courbure postérieur est plus faible que l'antérieur.
Le pouvoir dioptrique cornéen est néanmoins principalement dû à sa face antérieure. En effet, la différence d'indices réfractifs entre la face cornéenne postérieure et l'humeur aqueuse est environ 10 fois moindre que celle de la surface antérieure avec l'air.

Enfin, en contactologie, les valeurs kératométriques sont principalement exprimées en millimètres ; elles sont exprimées en dioptries dans bon nombre d'autres situations. Ceci correspond en réalité à une unité de puissance optique et non de géométrie de

courbure soulignant le lien étroit entre géométrie cornéenne et puissance optique dioptrique.

La conversion de la kératométrie en valeur dioptrique s'exprime par la relation suivante : **K = (C-1)/ R**

- Avec K correspondant à la valeur kératométrique en dioptries
- C= l'indice de réfraction cornéen approximatif considéré comme constant (moyenne postérieur et antérieur) et proche de 1,333
- R le rayon de courbure apical en mètre.

Ceci n'étant une approximation correcte que pour les 3 mm centraux en dehors de toute pathologie cornéenne ou toricité marquée. (17)

1.5.2 Asphéricité

La cornée humaine est dite asphérique car son rayon de courbure varie du centre vers la périphérie et n'épouse donc pas totalement la forme d'une sphère.

Dans le domaine mathématique, les différents éléments constitutifs des familles de courbes (Cercle, parabole, hyperbole, ellipse etc..) sont définis par 2 paramètres, à savoir : Rayon de courbure apical et facteur d'asphéricité selon l'équation commune de Baker : **Y2= 2 Ro x – (1-Q) x 2**

- Avec Ro le rayon de courbure à l'apex (rayon de courbure du cercle tangent à l'apex).
- et Q la variable d'asphéricité dont le signe détermine la variation de courbure apicale vers la périphérie. (18)

Lorsque Q est négatif, il correspond à une réduction de courbure du centre vers la périphérie (ou augmentation de rayon de courbure = asphéricité prolate).

A l'inverse si Q est positif il indique une évolution inverse, on parle alors d'asphéricité oblate. Dans les 2 cas, sa valeur absolue correspond au différentiel de courbure entre centre et périphérie.

La valeur moyenne du facteur d'asphéricité Q de la cornée antérieure est proche de **-0,2** et la cornée est donc qualifiée de prolate.
Elle est en revanche plus marquée à sa face postérieure ou elle est de l'ordre de **-0,42**. Il existe cependant une grande variabilité de la topographie cornéenne inter-individuelle. (19)

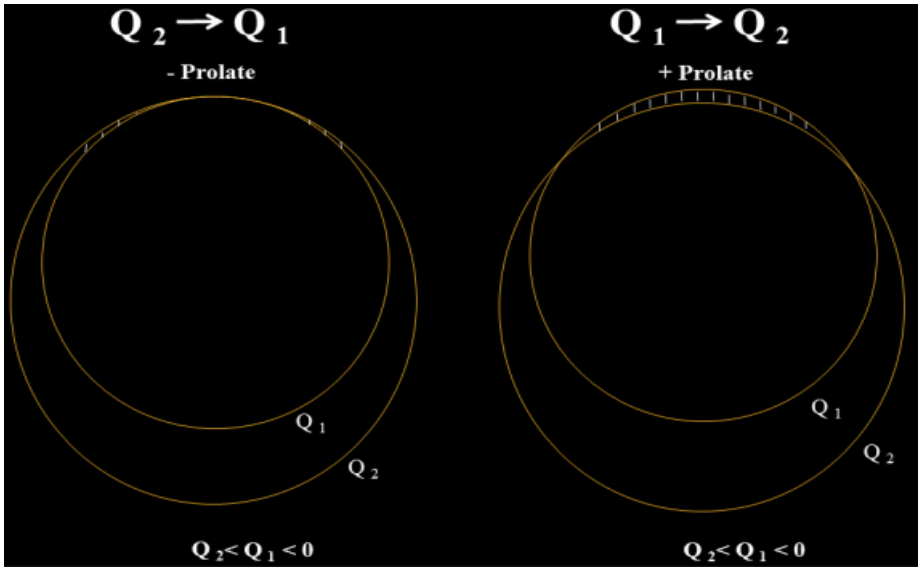

Figure 4 : Facteur Q d'asphéricité

De façon pathologique, le kératocône induit quant à lui une déformation antérieure de la cornée de forme conique avec aplatissement périphérique, accentuant parfois de façon marquée le profil cornéen prolate. Pour cette raison, une hyperprolaticité, notamment postérieure peut parfois être un signe révélateur de kératocône infra-clinique. (20)

1.5.3 Toricité

Est dite torique, une surface réfractive qui présente une puissance variable selon ses méridiens (horizontaux, verticaux...) et donc qui présente une amétropie variant selon ces mêmes méridiens.
La toricité est donc une propriété géométrique qui sur le plan optique (cornéen ou cristallinien) est responsable d'une aberration optique appelée astigmatisme. (21)

L'astigmatisme est dit direct ou « selon la règle » lorsque le méridien le plus puissant est proche de la verticale (localisé entre 70 et 110°) ou alors inverse, « contraire à la règle » si plus proche de l'horizontale (160 à 200° ou -20° et +20°).
Si cet astigmatisme n'est ni direct ni indirect, il est dit oblique.

Par définition, tout œil astigmate est donc amétrope. Cet astigmatisme peut être combiné à une myopie ou une hypermétropie. On le décrit alors de la façon suivante:

- Astigmatisme simple : lorsque la surface réfractive est emmétrope dans un méridien et myope ou hypermétrope dans l'autre.
- Astigmatisme composé : lorsque la surface réfractive est myope ou hypermétrope dans tous ses méridiens.
- Astigmatisme mixte lorsque myope dans un méridien et hypermétrope dans l'autre.

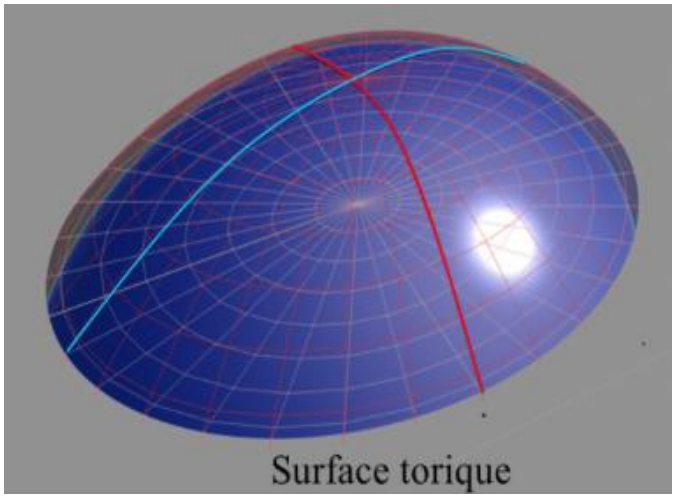

Figure 5 : Représentation d'une surface torique

A noter qu'il existe à l'état physiologique chez la majorité des individus un certain degré d'astigmatisme cornéen puisque comme énoncé précédemment, le rayon de courbure du méridien vertical est légèrement plus faible que l'horizontal. (22)

La puissance de l'astigmatisme est exprimée en dioptries et correspond à l'écart de focalisation maximal entre deux rayons issus d'un même point et réfractés par les méridiens de courbure extrême (soit le méridien le moins cambré et le méridien le plus cambré).

L'axe de cet astigmatisme est quant à lui exprimé en degrés et correspond à l'angle d'un des deux méridiens : le moins cambré quand la puissance est de signe négatif, le plus cambré quand la puissance est de signe positif.

Enfin, sur le plan optique, la correction de cet astigmatisme se fait par verres ou dispositifs toriques opposés à celui de l'œil, permettant sa « neutralisation ».

1.5.4 Asymétrie

En plus de la sphéricité et de la toricité cornéenne, il existe également un certain degré d'asymétrie, qui se caractérise par un axe particulier, se distinguant ainsi de l'irrégularité qui ne possède pas d'axe propre. Cet axe permet de délimiter les hémi-méridiens opposés dont la différence de courbure est la plus importante.

L'asymétrie peut être objectivée en topographie de courbure ou d'élévation. Une asymétrie cornéenne importante en dehors de tout traumatisme antérieur doit faire évoquer la présence d'une pathologie cornéenne dégénérative, principalement de type kératocône. (23)(24)

1.5.5 Aberrations optiques

La myopie et l'hypermétropie induites par l'asphéricité cornéenne ainsi que l'astigmatisme induit par sa toricité sont responsables d'aberrations optiques dits de « bas grades ».
Elles sont corrigeables assez aisément par des dispositifs optiques simples (lunettes, lentilles de contact). Leur correction ne permet néanmoins pas à l'œil humain de bénéficier d'une parfaite qualité optique.
Ainsi persistent de nombreuses aberrations optiques, plus ou moins gênantes sans le plan visuel.

Sont donc appelées aberrations optiques de haut degré, des aberrations monochromatiques du front d'onde qui ne peuvent être corrigées par un verre de lunette. Ceci est d'autant plus vrai concernant la cornée, lorsque celle-ci est déformée, irrégulière comme dans le cas du kératocône par exemple. On retrouve parmi ces aberrations notamment :

-Coma (Trefoil) : traduit un défaut d'alignement (décentrement, asymétrie) des éléments constituant le système optique en induisant un déphasage asymétrique prédominant sur les « bords » du front d'onde. Retrouvé notamment lorsque la courbure cornéenne est plus marquée en inférieure par exemple. Son nom dérive de l'aspect en forme de comète du point d'image formée.

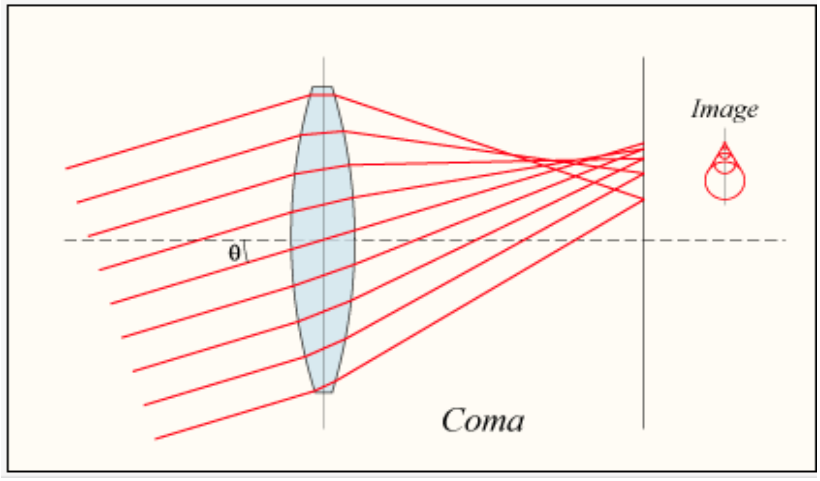

Figure 6 : Aberration optique de type Coma

Ces aberrations optiques induites notamment par une déformation cornéenne sont responsables le plus souvent de phénomènes optiques et visuels gênants (halos, déformations...) voire même invalidants à type de flou permanent, diplopie monoculaire etc… (25)

Ceci explique la mauvaise qualité visuelle des patients atteints de kératocône, à fortiori pour les stades les plus avancés.

En effet, une fois les aberrations optiques de bas grade corrigées par dispositif optique lorsque cela est possible, persistent des troubles visuels difficilement corrigeables parfois invalidants. (26)(27)

2 Le Kératocône

2.1 Définition / Généralités

Son nom vient du grec « kerato » qui signifie cornée et « konos », en forme de cône. Il s'agit d'une dégénérescence ectasiante, non inflammatoire de la cornée avec déformation conique antérieure progressive. Celui-ci aboutit à un amincissement cornéen, une perte de l'asphéricité ainsi qu'à un astigmatisme irrégulier, pouvant être responsables de troubles de la vision parfois majeurs.

Le kératocône est souvent bilatéral mais asymétrique et d'évolution variable. Il existe des formes héréditaires ou non. (28)

2.2 Epidémiologie

La prévalence du kératocône varie selon les études de 1 à 5 cas/1000 habitants. De même son incidence annuelle varie selon les pays. (28)

On estime cette pathologie plus fréquente chez les asiatiques et les pays du Maghreb ainsi que chez les hommes, avec un sexe ratio de 4 pour 1. (29)

L'atteinte débute principalement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune et peut évoluer pendant plusieurs décennies. Puis, généralement, vers l'âge de 30 à 40 ans, l'évolutivité devient moindre et on assiste à une stabilisation parfois complète du kératocône.

2.3 Physiopathologie

Celle-ci est encore partiellement inconnue, néanmoins, ont été décrits chez les patients souffrant de kératocône, plusieurs mécanismes physiopathologiques communs, en particulier :

-**La théorie biochimique**, qui met en avant une augmentation intra cornéenne de la présence d'enzymes de dégradation (protéases), telles que les métalloprotéases (MMP9 notamment) et de l'acide nitrique, associée à une diminution de leurs inhibiteurs.

Cela suggère une dysrégulation au niveau de la réponse au stress oxydatif cornéen, avec augmentation de la synthèse de radicaux libres et aboutirait à une dégradation excessive de la membrane basale épithéliale ainsi qu'un amincissement stromal progressif. (30)(31)

-**La théorie biomécanique,** selon laquelle on assiste à un glissement progressif, intra et inter-lamellaire au niveau des fibrilles de collagène stromales, responsable de la déformation kératoconique. (32)(33)

Dans tous les cas, au niveau histologique, on retrouve une diminution de l'épaisseur épithéliale, des altérations de la membrane de Bowman, une raréfaction cellulaire stromale avec apoptose kératocytaire ainsi qu'un épaississement intra épithélial des nerfs cornéens, responsable de l'hyper-visibilité de ces nerfs.

2.4 Facteurs favorisants/ Formes associées

Le kératocône est le plus souvent une pathologie isolée. Bien que ses mécanismes physiopathologiques ne soient que partiellement élucidés, plusieurs facteurs semblent favoriser son développement ou son évolution, en particulier :

- L'atopie : Celle-ci serait présente chez 20 à 30% des patients porteurs d'un kératocône. (34)
- Les micro-traumatismes répétés : frottements oculaires répétés pouvant entrer dans le cadre de l'atopie.(35)

De très nombreuses autres associations entre pathologie systémique ou oculaire et kératocône ont été décrites. Celles-ci sont néanmoins relativement plus rares, les associations les plus fréquentes sont : (36) (37)

- Les maladies dégénératives du tissu conjonctif : Maladie de Marfan, Ehler Danlos etc…
- Les formes génétiques : Trisomie 21, amaurose congénitale de Leber, Syndrome de Turner

Enfin, les formes familiales vraies, qui pourraient représenter jusqu'à 40% des cas ; souvent sporadiques, de transmission autosomique dominante à pénétrance et expressivité variable.

D'où l'importance du dépistage familial et de la fratrie, en cas de diagnostic initial chez l'enfant. (38)

2.5 Clinique

L'atteinte est donc le plus souvent bilatérale, bien qu'asymétrique. En cas de kératocône évolué, le diagnostic est relativement aisé. Il peut être beaucoup moins évident pour les formes infra cliniques.

Il s'agit donc habituellement d'un adolescent ou adulte jeune, de sexe masculin, avec baisse progressive de l'acuité visuelle de près et de loin, parfois fluctuante ainsi qu'une photophobie.
On retrouve souvent un astigmatisme irrégulier associé à une myopie, parfois difficilement corrigeable par lunettes. Une histoire familiale ou d'autres pathologies systémiques, génétiques peuvent coexister. (35)

L'examen du segment antérieur et surtout de la cornée peut être sans grande particularité en cas de stade infra clinique. Dans les cas de pathologie plus avancée, on peut retrouver : (32)

-**Un affinement cornéen avec bombement antérieur,** réalisant le signe de Munson lors du regard vers le bas, avec déformation angulaire de la paupière inférieure. Ce bombement est également responsable d'une déformation de la fente lumineuse lors du passage sur le sommet du cône.

-**L'anneau cornéen de Fleischer**, ligne de dépôt de ferritine intra cornéen épithélial, de couleur brune, à la base du cône. (39)

-**Les stries de Vogt** correspondent à des plis de contrainte mécanique de la membrane de Descemet et du stroma postérieur. Elles sont donc visibles au sommet du cône, à sa face postérieure et disparaissent à la pression du globe. (40)

-**L'Hypertrophie des nerfs cornéens**, retrouvée également au niveau histologique, avec présence de kératinocytes proches. (41)

Enfin, dans les cas les plus avancés ou compliqués, on peut retrouver la présence :

-**De lignes cicatricielles stromales** superficielles en cas de rupture de la membrane de Bowman cicatrisée.

-**D'un hydrops,** expliqué par une rupture de la membrane de descemet et caractérisé par une baisse brutale de l'acuité visuelle, douloureuse, accompagnée d'un œdème de cornée, souvent localisé au sommet du cône. Des infiltrats cicatriciels stromaux pourront à terme altérer la vision de manière définitive.

2.6 Paraclinique

Bien que le diagnostic clinique soit souvent suffisant dans les formes avancées, bon nombre de formes infra-cliniques restent difficiles à diagnostiquer initialement. Les examens paracliniques permettent en outre un suivi évolutif des patients, guidant la prise en charge thérapeutique, en particulier concernant la décision de réaliser ou non un cross-linking cornéen.

2.6.1 Topographie cornéenne

On différentie 2 méthodes d'évaluation topographiques complémentaires :

-Topographie spéculaire : Mesure des courbures par projection de disques de placido (alternance de disques clairs et sombres concentriques) avec recueil informatique de leurs reflets sur la cornée. Un algorithme permet alors la production de cartes de courbure en fonction des distances qui séparent les différents disques en chaque point. (21)

-Topographie d'élévation : Permet de produire des cartes d'élévation cornéenne (antérieure en postérieure) en mesurant la distance entre face antérieure et postérieure de la cornée par rapport à une sphère de référence (BFS= Best Fit Sphere). (42)

Certains topographes actuels permettent en outre une mesure de la densitométrie cornéenne. Celle-ci correspond à une mesure de la transparence cornéenne. La mesure de ces valeurs densitométriques permet donc une estimation du temps ainsi que de la qualité de la cicatrisation cornéenne par exemple après une procédure chirurgicale telle que le cross-linking.

A noter de plus que l'évaluation sur les cartes de mesures tangentielles est souvent plus performante que sur l'échelle axiale et/ou normalisée.

La difficulté diagnostique porte encore une fois sur la détection des formes frustes du kératocône, en particulier lors d'un bilan pré chirurgie réfractive.

On pourra ainsi retrouver, principalement en topographie d'élévation : (20)(43)(44)

-Asymétrie topographique d'expression variable

-Perte de l'énantiomorphisme (absence de symétrie en miroir des 2 yeux).

-Elévation postérieure accrue (50µm si Orbscan et 30 µm pour Pentacam).

Concernant les formes dites « suspectes » ou infra-cliniques, elles sont détectables par topographie d'élévation mais également de courbure (placido), qui ne s'intéresse qu'à la surface cornéenne antérieure.

En plus des irrégularités précédentes, ces formes sont détectables par les critères définis et validés de Rabinowitz ou Klyce et Maeda et doivent aboutir à reconsidérer l'indication de chirurgie réfractive LASIK en raison du risque d'ectasie cornéenne secondaire : (28)(45)

-**Asymétrie de la cornée** : Cambrure plus accentuée en inférieur ou inféro temporal qu'en supérieur, angulation excessive (>21°) des hémi-méridiens les plus cambrés (SRAX).

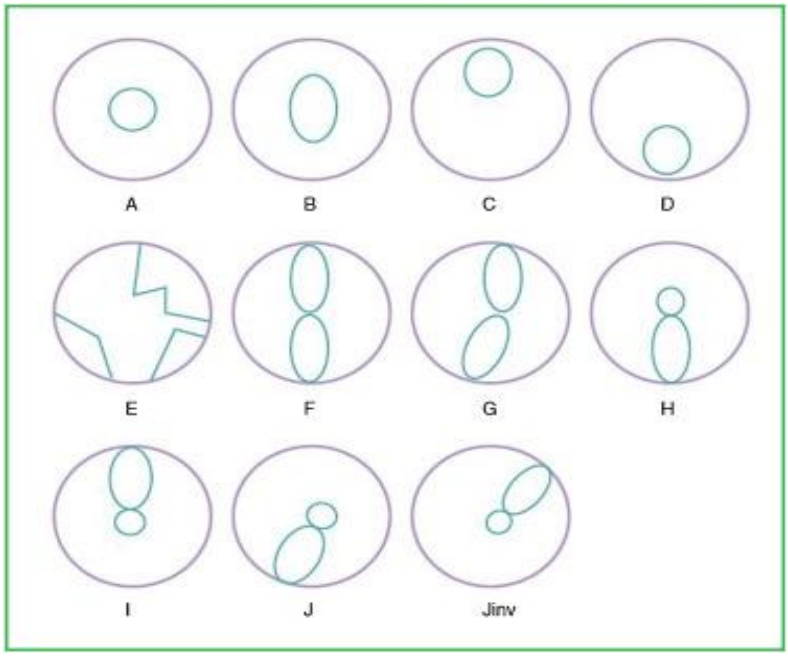

Figure 7 : Classification de Rabinowitz. [27]
Les formes les plus évocatrices de kératocône débutant sont :
-D : Cambrure accentuée, isolée en inférieur
-G : Angulation excessive des méridiens les plus cambrés = SRAX
-H : « Nœud papillon », asymétrique
-J : Combinaison des formes G et H (AB/SRAX). Forme à risque évolutif majeur

-**Kératométrie centrale** supérieure à 47,2D et/ou différence de kératométrie centrale >1D entre les 2 yeux.

-**Indice I-S** : Moyenne des valeurs kératométriques (topographie spéculaire) en différents points de l'hémi-cornée inférieure (I) dont on soustrait la moyenne correspondant des points de l'hémi-cornée supérieure (S).

Le calcul de I est égal à la moyenne de 5 mesures de kératométrie sur l'anneau des 3 mm centraux. La valeur supérieure à 1,4 D pour l'indice I-S indique une asymétrie pathologique et présence d'un kératocône clinique ou infraclinique.

-**SRAX (Skewed Radial Axes**) : Correspond à la mesure de l'angle séparant les hémi-méridiens les plus cambrés, situés de part et d'autre du méridien horizontal d'une direction commune.

La position des hémi-méridiens les plus cambrés est déterminée en prenant en considération la puissance mesurée à l'intersection des hémi-méridiens avec les anneaux spéculaires 5 à 16. Un SRAX >21° doit faire suspecter une forme débutante de kératocône.

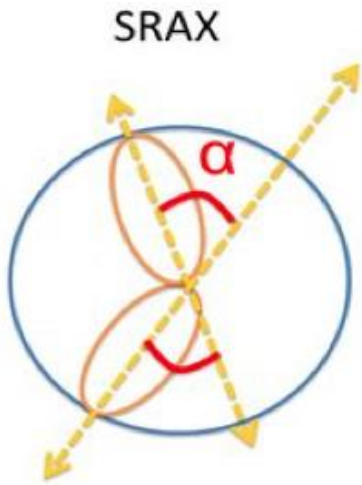

Figure 8 : Représentation schématique SRAX

-Indice KISA % : Repose sur l'utilisation de la valeur exprimée en degrés de l'angulation des deux hémi-méridiens les plus cambrés (SRAX), ainsi que des valeurs de la kératométrie maximale ôtée de 47D, de l'astigmatisme kératométrique et de la soustraction (I-S). La formule permettant son calcul est la suivante : (46)

KISA%= K x (I-S) x AST x SRAX x 0,3

Pour KISA%<60 : Cornée normale
Pour 60< KISA%<100 : Kératocône débutant sans signes cliniques
Pour KISA%>100 : Kératocône avéré

Outre la topographie spéculaire, d'autres éléments retrouvés en topographie d'élévation doivent faire suspecter le kératocône dans sa forme débutante : (46)

- Asphéricité négative accentuée (asphéricité hyperprolate).
- Déviation inférieure du point le plus fin de la cornée.
- Elévation postérieure accrue (50µm si Orbscan et 30 µm pour Pentacam).
- Discordance topographique entre élévation antérieure et postérieure.
- Evolution (aggravation) des anomalies topographiques dans le temps.

Enfin, les formes avérées ne posent généralement que peu de problème diagnostic, elles regroupent souvent une large majorité des critères topographiques précédemment énoncés et sont de plus accompagnées de répercussions cliniques.

2.6.2 Pachymétrie

Hormis les stades infra cliniques, moins évocateurs les cartes de pachymétrie cornéenne retrouvent un amincissement cornéen, parfois majeur au sommet du cône (point le plus fin), et souvent décentré en inférieur. (47) (48)

2.6.3 Elastométrie

L'ORA ou « Ocular Response Analyser » permet une étude de la biomécanique cornéenne : viscosité et élasticité. Il s'agit d'un tonomètre air rapide qui mesure l'Hystérèse Cornéenne (CH) à partir de deux aplanations (P1 en phase ascendante du jet d'air et P2 en phase descendante).
La résistance à la pression du jet d'air (= Facteur de Résistance Cornéenne, CRF) conditionne la dynamique de la déformation cornéenne à l'aller et au retour, qui dépend elle-même de l'état biomécanique de la cornée.
La moyenne des deux valeurs pressionnelles d'aplanation permet le calcul de l'hystérésis cornéenne : l'hystérèse cornéenne correspond à la différence P1-P2, et est proportionnelle à la viscosité cornéenne.

En cas de kératocône avéré, on retrouvera des anomalies à type de : (49)(50)

- Doubles pics, irrégularités
- Hauteurs réduites, pics élargis = viscosité diminuée
- Baisse CH et CRF avec PIO normale

Le Corvis-ST est également un tonomètre à air couplé a une caméra Ultra High speed Scheimpflug Technology, capable d'enregistrer plus de 4000 images par seconde.
Il permet d'étudier la déformation cornéenne en image dans le temps après un jet d'air.
De la même façon, les données recueillies permettent de suspecter le diagnostic de kératocône : amplitude de déformation, longueur d'aplanation, vélocité cornéenne, épaisseur cornéenne, images et valeurs au temps d'aplanation 1, 2 ainsi qu'au temps de la plus haute concavité.

2.6.4 Aberrométrie (51)(52)

Elle est peu utile au diagnostic. Certaines études se sont intéressées cependant au relevé des aberrations optiques fréquentes en cas de kératocône.
Ainsi, on retrouve plus fréquemment des aberrations optiques de haut degré (type Coma) voire de 4ème degré en raison de l'hyperprolaticité marquée chez ces patients.

2.7 Scores et Classifications

Concernant le kératocône infra clinique, son diagnostic peut être particulièrement difficile. Aucun examen ne permet sa détection avec 100% de sensibilité ou spécificité. On a alors recours à un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

En cas de dépistage familial, on procédera à des contrôles topographiques réguliers afin de dépister toute évolution de la topographie cornéenne.

En revanche, dans le cadre d'un bilan pré-chirurgie réfractive, il est primordial de dépister les patients suspects immédiatement et de les exclure de ces procédures chirurgicales afin d'éviter tout risque d'ectasie cornéenne secondaire. Ce faisceau d'arguments a été décrit par Randleman J.B notamment. (53)(54)

RANDELMAN J.B. :
Ectasie risk factors - Publié on line dans Ophthalmology

Paramètres	4	3	2	1	0
Aspect topographique	Forme frustre de KC	Bombement inférieur			Normal
Epaisseur du lit résiduel µ	< 240	240 – 259	260 – 279	280 – 299	>300
Age		18 – 21	22 – 25	26 – 29	> 30
Epaisseur cornée	< 450	451 – 480	481 – 510		> 510
Equivalent sphérique	> - 14	- 14 à – 12	- 12 à – 10	- 10 à - 8	≤ 8

Score	Catégorie de risque	Recommandations
0 à 2	Faible	Lasik ou PRK
3	Modéré	Préférer surface
4 ou plus	Elevé	Pas de Lasik La sécurité d'une ablation de surface n'est pas établie

Figure 9 : Classification de Randleman J.B : Ectasie Risk Factors (53)

Concernant le kératocône avéré, sa classification repose traditionnellement sur celle d'Amsler-Krumeich, qui prend en compte plusieurs paramètres dont la pachymétrie, le degré de myopie ou d'astigmatisme, la présence de signes cornéens tels que les stries de Vogt ou les cicatrices cornéennes. (55)

On décrit alors 4 stades :

Table 1: Amsler-Krumeich keratoconus classification in accordance with the distribution area of the ectasia

Stage 1	– Excentric corneal bulging – Myopia and/or astigmatism <5 D – Corneal radius < or = 48 D – Vogt's striae, no corneal opacities
Stage 2	– Myopia and/or astigmatism >5 <8 D – Corneal radius < or = 53 D – No central opacities – Pachymetry > or = 400 µm
Stage 3	– Myopia and/or astigmatism > 8 < 10 D – Corneal radius > 53 D – No central opacities – Pachymetry: 200-400 µm
Stage 4	– Refraction impossible to determine – Corneal radius > 55 D – Central scars – Pachymetry < 200 µm

Figure 10 : Classification Stade kératocône : Amsler-Krumeich

Cette classification a été révisée par Alió en 2006, et introduit désormais en plus des critères préexistants une prise en compte des aberrations optiques de haut degré de type Coma. (56)

2.8 Prise en charge thérapeutique

Il n'existe actuellement aucun traitement capable de restituer à la cornée sa forme originelle. La prise en charge thérapeutique s'axe donc sur 2 grands principes :

1) Stopper la progression évolutive du kératocône
2) Réhabiliter la fonction visuelle

2.8.1 Stopper la progression

La toute première mesure suite à la découverte d'un kératocône est d'arrêter tout frottement oculaire, facteur majeur de la progression de la pathologie.
Il s'agit donc d'informer le patient en insistant sur l'importance de l'arrêt du frottement des yeux. En cas de terrain atopique, un traitement médical anti allergique oculaire voire anti histaminique per os peut être proposé, souvent avec succès.

Le deuxième moyen thérapeutique est le cross-linking cornéen. Ce procédé est proposé pour les kératocônes évolutifs (augmentation de Kmoy > 1 dioptrie/ an) avec une pachymétrie supérieure à 400microns et plus volontiers chez le sujet jeune, à fort potentiel évolutif.
Ce procédé est apparu dans les années 1990 (Dresden University, Germany) en reprenant les principes physiopathologiques énoncés.
Il consiste à entraîner une rigidification du stroma cornéen par réaction photochimique. En effet, après exposition du stroma cornéen antérieur à la riboflavine (Vitamine B2), la réaction au contact des Ultraviolets de type A (360 nm) libère des radicaux libres oxygénés, capables à leur tour d'entraîner la création de nouvelles liaisons covalentes ainsi qu'une réticulation des fibrilles du collagène stromal. (57) (58)

Ces modifications ont été démontrées in vitro sur cornée animale et humaine mais restent difficiles à démontrer in vivo.
Aussi, l'efficacité réelle du cross linking cornéen reste discutée par certains auteurs, qui mettent plutôt en avant l'arrêt du frottement secondaire. (59)

2.8.2 Réhabiliter la fonction visuelle

Pour les formes infra cliniques ou peu évoluées, les verres correcteurs permettent dans un certain nombre de cas une acuité visuelle satisfaisante.

Dans les cas plus évolués, une adaptation en lentilles de contact rigides perméables à l'oxygène (LRPO) donne souvent des résultats visuels très satisfaisants. Certains patients néanmoins supportent mal cette contrainte, ainsi que le coût parfois élevé de tels dispositifs.

Les anneaux intra cornéens ne sont à envisager qu'en cas de kératocône évolué, stable (adulte ou patients ayant déjà bénéficié d'un crosslinking) et non améliorés par les moyens thérapeutiques précédents.
Une tunnelisation intrastromale réalisée au laser Femtoseconde précède la mise en place de ces anneaux qui ont pour but de recentrer le sommet de cône.

Les résultats réfractifs sont cependant assez peu prédictifs et reproductibles.
En outre, ils ne sont pas indemnes de certaines complications chirurgicales, notamment infectieuses ou mécaniques. (60) (61)

Les greffes de cornée sont indiquées dans les kératocônes les plus évoluées, de stade IV. Les kératoplasties lamellaires antérieures (DALK) sont réalisées en première intention lorsque la membrane de descemet est encore intacte. En cas d'atteinte descemetique, une kératoplastie transfixiante pourra être réalisée.

3 Article original

3.1 Introduction

Bien que la physiopathologie exacte du kératocône ne soit que partiellement connue, il semble qu'une instabilité biomécanique ainsi que des dérèglements biochimiques de la cornée soient en cause.
Ainsi, on retrouverait chez ces patients atteints, une dégradation excessive du collagène cornéen et/ou une synthèse de collagène anormale ainsi qu'une activité lysosomale et enzymale protéolytique particulièrement élevée. (31)(32)(33)(34).

Ces mécanismes aboutissent à l'amincissement cornéen et la déformation progressive responsables des troubles réfractifs puis de la baisse de vision.

La prise en charge thérapeutique comporte donc deux stratégies principales.

- Premièrement stopper l'évolution progressivement invalidante du kératocône le plus tôt possible afin de prévenir ses complications et le handicap parfois majeur qu'ils peuvent représenter pour le patient.
- Deuxièmement corriger du mieux possible l'acuité visuelle.

En reprenant les principes physiopathologiques énoncés, est apparu dans les années 1990 (Dresden University, Germany) le procédé du cross linking du collagène cornéen, qui consiste à entraîner une rigidification du stroma cornéen antérieur par réaction photochimique.

En effet, après exposition du stroma cornéen antérieur à la riboflavine (Vitamine B2), la réaction au contact des Ultraviolets de type A (360 nm) libère des radicaux libres oxygénés, capables à leur tour d'entrainer la création de nouvelles liaisons covalentes ainsi qu'une réticulation des fibrilles du collagène stromal. (57) (58)

Ce mécanisme est donc responsable d'une modification des propriétés biomécaniques de la cornée ainsi que d'une rigidification du stroma permettant la stabilisation de la cornée et le ralentissement voire l'arrêt de la déformation progressive due au kératocône ainsi que de ses complications.

In fine, il doit permettre un moindre taux de greffes cornéennes, lourdes de conséquences sur la qualité de vie des patients.

Depuis peu, a été émise l'hypothèse de la possibilité d'un raccourcissement dans le temps de la procédure de cross-linking initialement décrite (Protocole de Dresden, exposition aux UVA d'intensité faible 3mW/cm^2 sur 30 minutes) en modifiant les paramètres d'exposition aux UVA (fluence) sans pour autant entrainer de baisse de l'efficacité ni de majoration d'effets secondaires.
Ces nouveaux protocoles ont l'avantage de réduire la durée de la procédure initiale, d'une durée d'une heure à environ, une quinzaine de minutes seulement.

A notre connaissance, seules quelques études ou portant sur un nombre de sujets restreint ont évalué l'intérêt thérapeutique et la sûreté du cross- linking accéléré seul ou en comparaison avec les procédures classiques, plus longues. (62)(63)(64)

Le but de cette étude était donc d'évaluer l'efficacité du cross-linking cornéen rapide chez des sujets atteints de Kératocône uni ou bilatéral évolutif en comparant les données pré opératoires et post opératoires à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois concernant les paramètres cliniques suivants:

- Mesure de l'Acuité visuelle de loin avec et sans correction.
- Données topographiques : Kératométrie moyenne (Km), Kératométrie maximale (Kmax).
- Pachymétrie minimale.
- Données densitométriques.

La sûreté de cette méthode était également rapportée quant à la survenue d'effets secondaires indésirables considérés comme graves.

3.2 Matériel et méthode

3.2.1 Patients

3.2.1.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude rétrospective étaient tous atteints de kératocône uni ou bilatéral au minimum stade 1 ou 2 de la classification D'Amsler-Krumeich considérés comme évolutifs : (65)(66)(67)

- Évolution de la topographie cornéenne, notamment de la Kératométrie moyenne (Km) sur deux relevés consécutifs d'au moins 0,5 dioptries à 6 mois ou 1 dioptrie à 1 an et ayant une baisse de la meilleure acuité visuelle corrigée.

Toutes procédures étaient effectuées au CHU Timone Marseille entre Mars 2013 et Mars 2015 afin d'obtenir un recul des données à 3 ans.

3.2.1.2 Critères d'exclusion

Pour pouvoir bénéficier d'une procédure de cross linking thérapeutique, les patients devaient :

- Présenter une épaisseur cornéenne minimale supérieure à 400 µm.
- Ne pas présenter de pathologies oculaires autres notamment cornéennes ou générales auto-immunes.
- Etre indemnes de toute opacification stromale ou cicatrice cornéenne centrale profonde.
- Ne pas être enceinte ou allaitante. (66)

Étaient exclus de l'analyse les patients ayant bénéficié d'une procédure de cross linking classique (longue), ceux ayant bénéficié d'une procédure sans désépithélialisation initiale (épi-on) ainsi que ceux ayant bénéficié de la mise en place d'anneaux intra cornéens ou toute autre chirurgie cornéenne antérieure.

3.2.2 Evaluation des données

Les évaluations pré et postopératoires (à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois) comprenaient :

- Mesure de l'acuité visuelle de loin sans (AVSC) et avec correction (AVC), relevées par les orthoptistes.
- Examen bio-microscopique.
- Topographie cornéenne d'élévation par Pentacam oculus HR® : (kératométrie maximale, kératométrie moyenne, pachymétrie minimale, données densitométriques : antérieure, centrale et postérieure).

Les patients ayant développé en post opératoire des complications graves (2 cas), faussant notamment les résultats de la kératométrie ont été mentionnés dans les complications mais leur données kératométriques n'ont pas été analysées avec celles des autres patients.

3.2.3 Technique chirurgicale

Toutes les procédures opératoires ont été réalisées au bloc opératoire d'ophtalmologie du CHU Timone à Marseille. Les conditions habituelles standardisées d'asepsie ont été respectées : désinfection cutanée péri orbitaire, de la surface oculaire et des culs de sacs conjonctivaux à la Bétadine après anesthésie cornéenne de surface répétée par oxybuprocaïne et tétracaïne ainsi que la mise en place d'un champ opératoire stérile.

La désépithélialisation centrale à la spatule (diamètre 9mm) était effectuée après application d'alcool à 30% pendant 15 secondes grâce à un anneau de calibrage.
Était ensuite appliquée la Riboflavine 0,1% (Vibex Rapide®) sur toute la zone désépithélialisée de façon répétée toutes les 2 minutes pendant 10 minutes puis abondamment rincée à l'aide d'une solution aqueuse stérile.

La cornée imprégnée était par la suite exposée aux ultraviolets (UVA) selon un protocole rapide : Puissance 30mW/cm^2, fluence 7,20 J/cm^2 sur 4 minutes, performé par AVEDRO KXL®.

En fin d'intervention, une goutte d'antibiotique topique type quinolone (Quinofree) était administrée, puis une lentille souple était placée sur la cornée opérée.

Le traitement post opératoire comprenait des antalgiques et des AINS per os, ainsi qu'une antibiothérapie topique par quinolones pendant 7 jours et l'adjonction de cicatrisants et de substituts lacrymaux.

Les patients étaient ensuite revus à 48 heures pour retrait de la lentille, évaluation de l'avancée de la cicatrisation et dépistage d'effets secondaires ou complications post opératoires précoces.

En leur absence, les patients étaient ensuite revus à distance pour le suivi ultérieur (M1, M3, M6, M12 puis annuel).

3.2.4 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées dans l'unité de bio-statistiques du service de santé publique de l'université d'Aix-Marseille.

Les résultats descriptifs de la totalité des patients analysés sont exprimés en moyennes, médianes, pourcentages et écarts types.

-Pour rechercher une différence statistique entre les différentes variables testées, nous avons eu recours à un test t. Les données quantitatives de distribution non paramétriques pré et post opératoires ont été analysées à l'aide d'un Test de Wilcoxon (Test bilatéral) et analysées par paires.

-Pour être considérée comme statistiquement significative, une différence, si elle était observée, devait être associée à une valeur de $p<0,05$.

3.3 Résultats

3.3.1 Caractéristiques des patients et données descriptives

Au total, sur les 193 procédures de Cross-linking, toutes indications et toutes méthodes confondues effectuées durant la période de Mars 2013 à Novembre 2015 dans notre service, nous avons finalement recruté 84 patients (17 femmes et 67 hommes) pour un total de 110 yeux inclus (85 hommes soit 77,3% et 25 femmes soit 22,7%). La plupart des patients exclus l'étaient en raison de la présence d'anneau intra cornéens.

L'âge moyen était de 23,75 ans ± 6,28 (écart type). L'âge minimal était de 13 ans et maximal de 37 ans.

Les données descriptives pré et post opératoires de la totalité des patients analysés sont reportées dans le **tableau 1** et exprimées en moyennes ± écart types.

Tableau 1 : Données descriptives pré et post opératoires. n=110

Paramètre	Moyenne ± écart type						
	Pré op	Post op M1	Post op M3	Post op M6	Post op M12	Post op M24	Post op M36
Log MAR AVSC	0,55 ±0,36	0,46 ±0,29	0,60 ±0,37	0,49 ±0,34	0,49 ±0,27	0,48 ±0,33	0,47 ±0,29
Log MAR AVAC	0,18 ±0,19	0,20 ±0,24	0,20 ±0,15	0,13 ±0,13	0,13 ±0,13	0,17 ±0,15	0,14 ±0,12
Kmoy (D)	46,6 ±3,86	46,8 ±4,24	47,1 ±4,07	46,9 ±3,86	48,2 ±4,12	47,0 ±3,66	46,3 ±2,92
Kmax (D)	55,7 ±6,20	55,4 ±6,66	56,7 ±6,85	55,7 ±6,40	57,9 ±6,93	55,5 ±6,08	53,9 ±5,17
Pachymétrie minimale (µm)	455 ±36,7	440 ±51,3	442 ±43,0	449 ±46,4	440 ±34,7	448 ±41,0	448 ±34,5

Kmoy= Kératométrie moyenne (Dioptries).
Kmax= Kératométrie maximale (Dioptries).

Tableau 1 : Données descriptives pré et post opératoires : Acuité visuelle avec et sans correction exprimée en LogMAR, données kératométriques et pachymétrie minimale

3.3.2 Acuité visuelle

Aucune différence significative (p>0,05) n'était retrouvée concernant l'acuité visuelle non corrigée pré-opératoire exprimée en Log MAR (LogMARAVSC) et les données post opératoires (M1, M3, M6 M12, M24, M36) sur les paires testées (n= respectivement 31 ; 32, 42, 22, 23 et 17 paires).

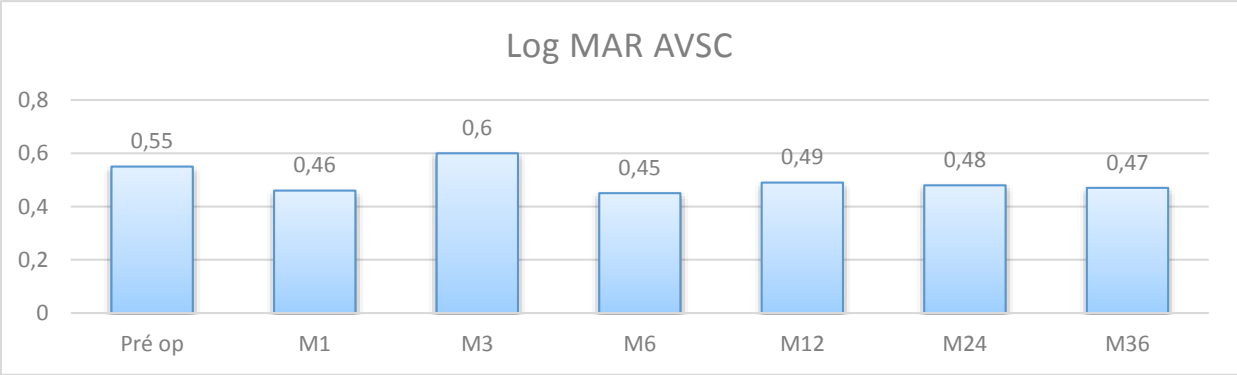

Figure 11 : Log MAR acuité visuelle sans correction optique en pré opératoire, puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

En revanche, il existait une différence statistiquement significative sur les paires testées (n=47) concernant l'acuité visuelle corrigée pré-opératoire (AVClogMAR pré op) et celle à 6 mois post opératoire (AVClogMAR M6) avec une amélioration modeste de l'ordre de 0,074 ± 0,21logMAR (p=0,034). Cette différence n'était pas retrouvée aux autres temps post opératoires à 1, 3, 12, 24 et 36 mois. (n= respectivement 37 ; 39 ; 28 ; 35 et 24 paires testées).

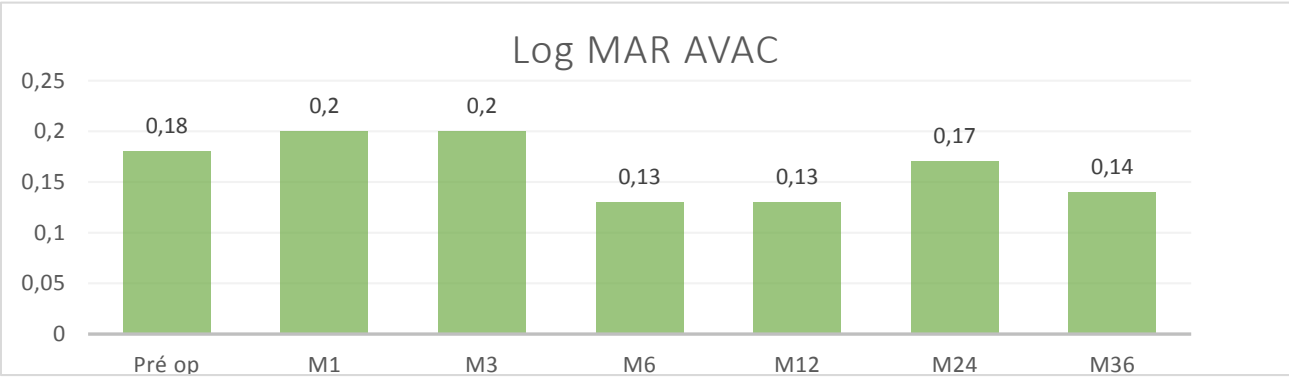

Figure 12 : Log MAR acuité visuelle avec correction optique en pré opératoire, puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.3 Pachymétrie

Il existait une différence (diminution) statistiquement significative (p<0,001) entre pachymétrie minimale pré opératoire (en µm) et les données retrouvées en post opératoire à M1, M3 M6 et M12 (Paires testées n= respectivement 47 ; 49 ; 64 et 34)

A M12, la diminution moyenne de l'épaisseur cornéenne par rapport aux valeurs pré opératoires était de l'ordre de 11,6 ± 12,8 µm (p<0,001).

Cette différence n'était plus retrouvée de façon significative à M24 et M36.

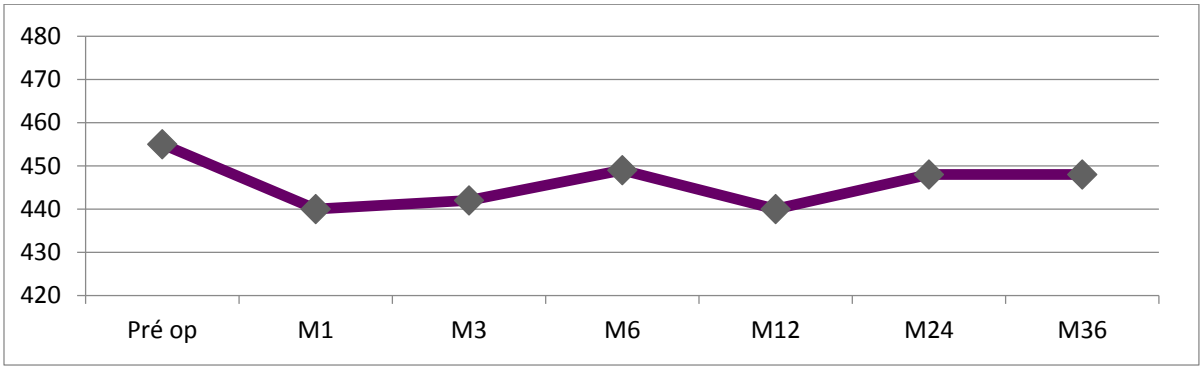

Figure 13 : Évolution de la pachymétrie minimale moyenne (µm) en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives

3.3.4 Topographie cornéenne

3.3.4.1 Kératométrie moyenne

Il n'existait aucune différence statistiquement significative concernant les variations de kératométrie moyenne entre les données pré et post opératoires (M1, M3, M6, M12, M24 et M36) sur les paires testées dans notre étude (respectivement 46 ; 49 et 65, 35, 43 et 28 paires).

En particulier à M12 la différence observée de kératométrie moyenne était non significative (p=0,8). **(Figure 14).**

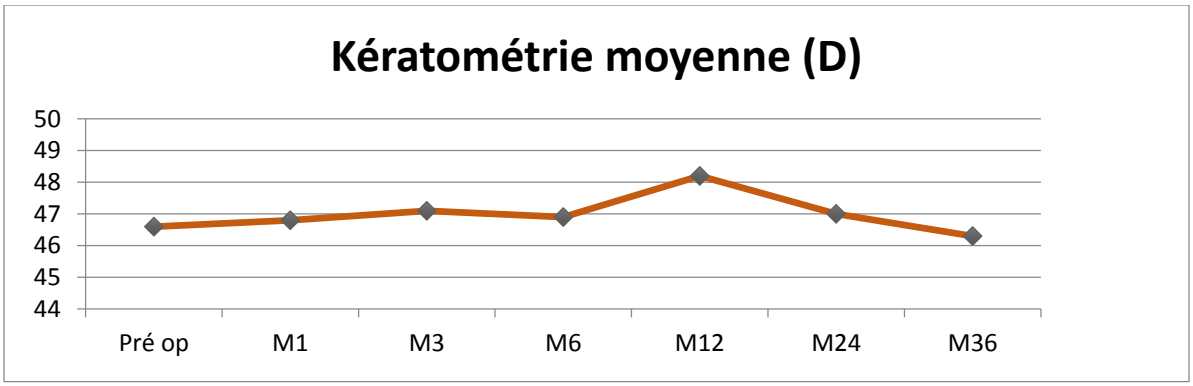

Figure 14 : Évolution de la kératométrie moyenne (Km) en dioptries en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.4.2 Kératométrie maximale

Il en était de même concernant les valeurs de kératométrie maximale en pré opératoire et post opératoire M1, M3 et M6 où aucune variation statistiquement significative n'était retrouvée (p>0,1) sur les paires testées (respectivement 46, 50 et 65 paires). **(Figure 15).**

A M12, on retrouvait une légère augmentation de la kératométrie maximale (0,57D) sur les 35 paires testées. Cette différence était statistiquement significative (p=0,009).

A M36, on notait une diminution de 1,6 dioptrie (p= 0,009) par rapport aux données pré-opératoires sur les 28 paires testées.

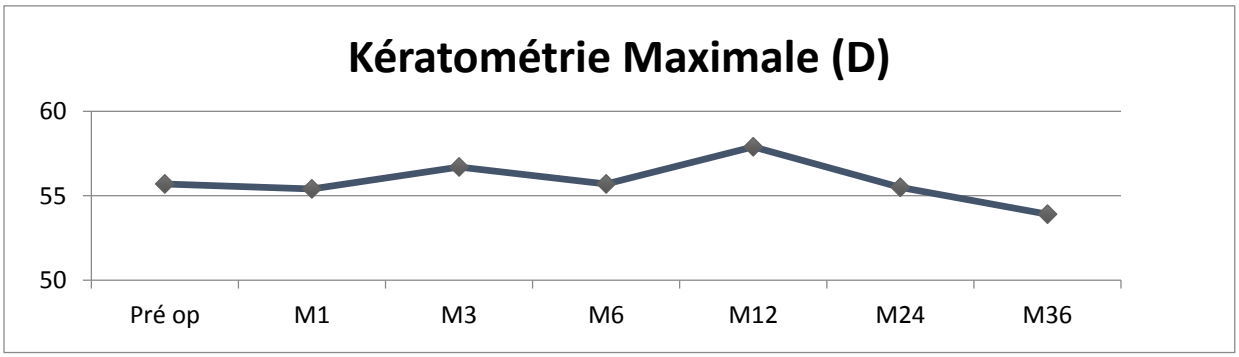

Figure 15 : Évolution de la kératométrie maximale (Kmax) en dioptries en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.5 Valeurs densitométriques

La densitométrie correspond à une mesure de la transparence cornéenne. Le phénomène de remodelage et haze cornéen post cross linking sont bien connus. La mesure de ces valeurs densitométriques permet donc une estimation du temps ainsi que de la qualité de la cicatrisation cornéenne après une telle procédure.

Les données descriptives des valeurs densitométriques pré et post opératoires sont représentées dans le **tableau 2.**

Tableau 2 : Données descriptives densitométriques pré et post opératoires. n=110

Paramètre	Moyenne +/- écart type						
	Pré op	Post op M1	Post op M3	Post op M6	Post op M12	Post op M24	Post op M36
Densitométrie antérieure (120µm)							
0-2mm	24,1 ±2,8	32,9 ±7,3	31,0 ±5,9	25,4 ±3,6	26,0 ±5,1	25,0 ±6,2	30,3 ±5,6
2-6mm	20,6 ±2,5	26,2 ±4,1	24,3 ±3,4	20,6 ±1,8	21,3 ±3,8	20,1 ±4,6	24,8 ±3,5
6-10mm	16,9 ±2,9	18,1 ±2,8	17,4 ±2,3	16,5 ±1,9	16,7 ±2,8	15,8 ±3,1	20,0 ±3,3
10-12mm	26,6 ±9,9	26,2 ±11	24,3 ±8,3	28,3 ±9,9	26,9 ±7,9	25,9 ±9,4	29,6 ±8,6
Totale	20,8 ±2,7	24,6 ±3,6	23,1 ±2,9	21,2 ±2,1	21,4 ±3,0	20,6 ±4,1	24,8 ±3,5
Densitométrie centrale :							
0-2mm	14,6 ±1,3	18,6 ±3,8	17,6 ±3,2	14,8 ±1,3	14,8 ±2,1	14,1 ±2,5	16,6 ±2,0
2-6mm	12,8 ±1,6	15,2 ±2,5	14,4 ±2,2	12,4 ±0,8	12,6 ±1,7	12,3 ±2,2	14,5 ±1,3
6-10mm	11,4 ±1,7	11,9 ±2,2	11,7 ±1,5	11,1 ±1,0	11,2 ±1,5	10,6 ±1,5	13,2 ±1,7
10-12mm	16,7 ±5,4	16,5 ±4,8	15,9 ±4,7	17,3 ±5,1	16,5 ±3,1	16,4 ±5,9	18,5 ±3,6
Totale	13,2 ±1,6	14,8 ±2,3	14,2 ±1,8	13,1 ±1,0	13,1 ±1,4	12,7 ±1,9	15,0 ±1,7
Densitométrie postérieure (60 µm)							
0-2mm	11,5 ±1,3	13,3 ±3,1	12,7 ±2,6	11,2 ±1,1	11,1 ±1,4	10,8 ±1,8	12,6 ±1,8
2-6mm	11,2 ±1,3	12,1 ±2,0	12,1 ±1,7	10,9 ±0,8	11,2 ±1,5	10,9 ±1,8	12,7 ±1,7
6-10mm	10,5 ±1,3	10,9 ±2,2	10,8 ±1,3	10,3 ±0,9	10,3 ±1,3	9,9 ±1,4	11,9 ±1,5
10-12mm	14,0 ±3,6	14,3 ±4,1	13,9 ±3,7	14,3 ±3,5	13,8 ±2,5	13,8 ±3,7	15,9 ±3,5
Totale	11,4 ±1,2	12,2 ±2,2	12,0 ±1,5	11,3 ±0,9	11,3 ±1,2	11,0 ±1,5	12,9 ±1,5
Densitométrie totale							
0-2mm	16,7 ±1,6	21,6 ±3,9	20,4 ±3,2	17,2 ±1,6	17,3 ±2,6	16,7 ±3,4	19,8 ±2,8
2-6mm	14,9 ±1,7	17,9 ±2,5	16,9 ±2,1	14,7 ±1,0	15,1 ±2,3	14,6 ±2,8	17,3 ±2,2
6-10mm	13,0 ±1,9	13,6 ±2,3	13,3 ±1,6	12,6 ±1,2	12,7 ±1,8	12,1 ±2,0	15,0 ±2,1
10-12mm	19,1 ±6,0	19,0 ±6,2	18,1 ±5,2	20,0 ±5,6	19,0 ±3,9	18,7 ±6,0	21,4 ±4,4
Totale	15,2 ±1,8	17,2 ±2,4	16,4 ±1,8	15,2 ±1,2	15,2 ±1,8	14,8 ±2,4	17,6 ±2,1

3.3.5.1 Densitométrie antérieure

Concernant les mesures de densitométrie antérieure (120 µm), on retrouvait une différence statistiquement significative (augmentation densitométrique) dans l'aire 0-2mm sur les mesures pré et post opératoires (M1, M3, M6 et M12) avec p<0,002.

Dans l'aire 2-6mm, seules les données à M1 et M3 variaient de façon significative. Cette différence n'était plus retrouvée à M6, 12 et 24 mais on retrouvait une augmentation de densitométrie significative à M36.

Concernant l'aire 6-10mm, il existait une telle différence concernant toutes les mesures post opératoires (p<0,02). La densitométrie antérieure dans l'aire 10 à 12 mm était également augmentée de façon significative à M3 par rapport à celle pré opératoire (P<0,01).

Enfin la densitométrie antérieure totale était également augmentée (p<0,001) à M1 et M3 post opératoire, plus de façon significative à M6 ni M12 et M24 mais de nouveau augmentée à M36. (p<0,05).

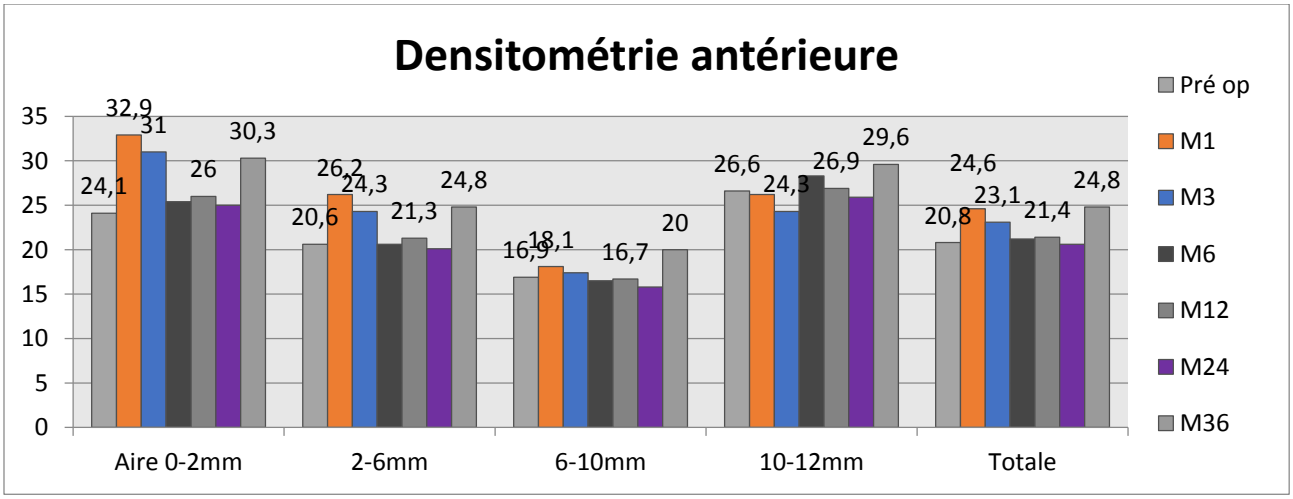

Figure 16: Évolution de la Densitométrie antérieure en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.5.2 Densitométrie centrale

Au niveau de la densitométrie centrale, celle-ci variait également de façon significative dans l'aire 0-2mm et 2-6mm à M1 et M3 mais pas à M6, M12 et M24.
On retrouvait de nouveau une augmentation statistiquement significative à M36 cependant.

Dans les 6-10mm centraux, on retrouvait une différence à M1 et M6, alors que celle-ci n'était pas significative pour l'aire 10-12mm. Encore une fois, à M36, une augmentation était notée (p<0,02).

Il existait concernant la densitométrie centrale totale, une différence statistiquement significative entre données pré et post opératoires à M1 et M3 (p<0,001) mais pas à M6, M12 et M24.

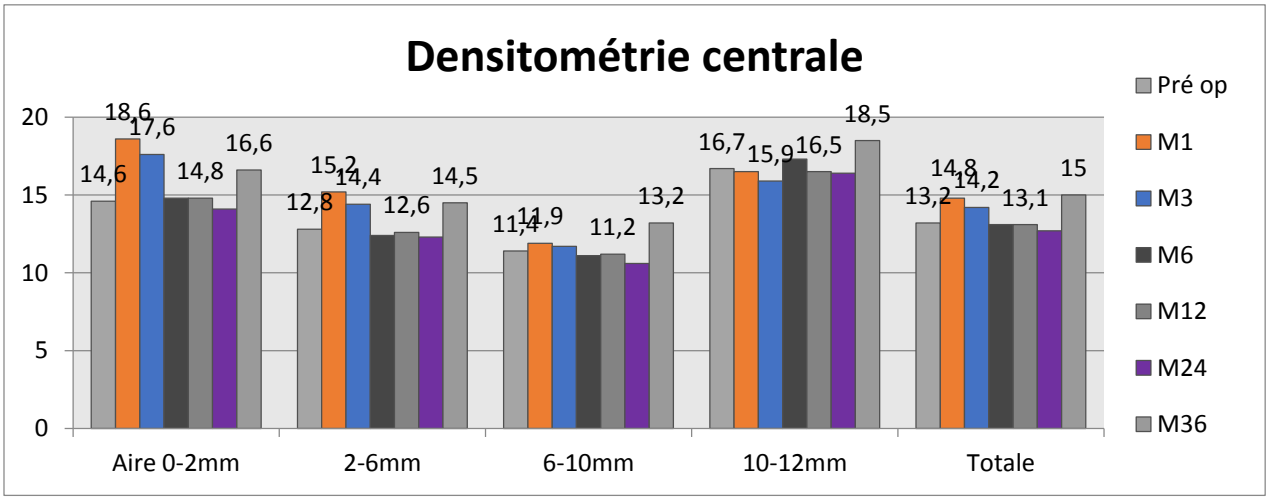

Figure 17: Évolution de la Densitométrie centrale en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.5.3 Densitométrie postérieure

La densitométrie postérieure (60 µm postérieurs) variait également de façon significative dans l'aire 0-2mm et 2-6mm à M1, M3 et M6 ($p<0,02$) puis à M24 et M36 ($p<0,01$).

Dans l'aire 6-10mm, seule une différence à M6 puis à M36 était observée ($p<0,02$). Il n'existait pas de telle différence concernant les données sur l'aire 10-12mm en dehors de M36.

La densitométrie postérieure totale variait de façon statistiquement significative à M1, M3 et M6 par rapport aux valeurs pré opératoires ($p<0,02$).

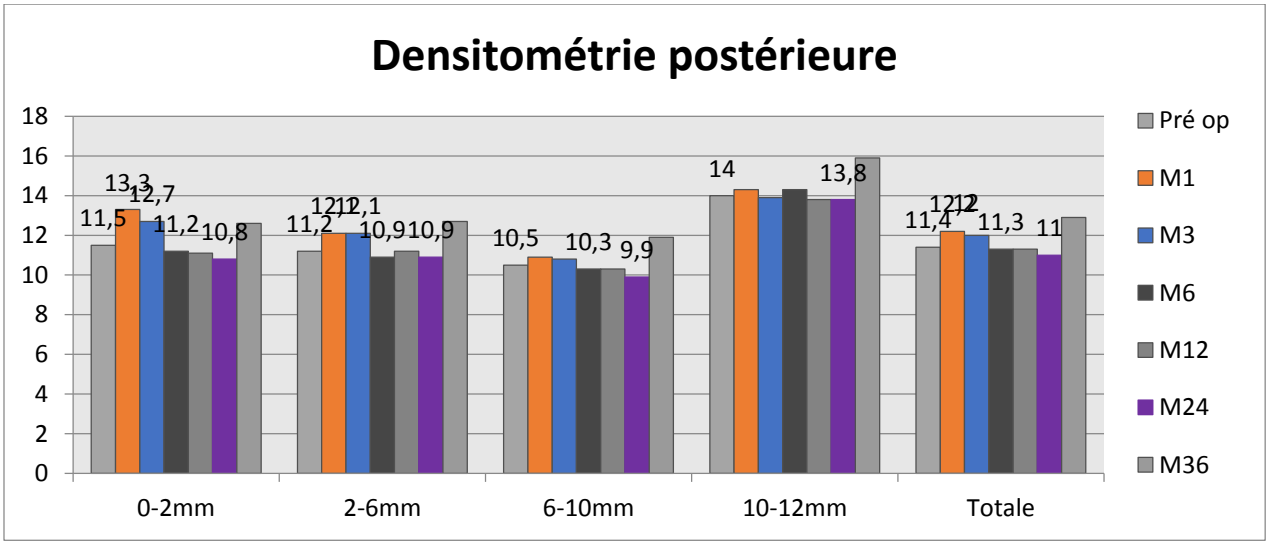

Figure 18: Évolution de la Densitométrie postérieure en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.5.4 Densitométrie totale

Enfin, il existait une différence de densitométrie cornéenne totale dans l'aire 0-2mm et 2-6 à M1 et M3, statistiquement significative (p<0,001).

De même, dans l'aire 6-10mm, une telle différence était retrouvée à M1, M3 et M6 alors que celle-ci n'existait pour l'aire 10-12mm qu'à M3 (p=0,007).

Une nouvelle fois, ces valeurs ne variaient pas de façon significative à M12 et M24 mais une légère augmentation était retrouvée à M36 (p<0,01).

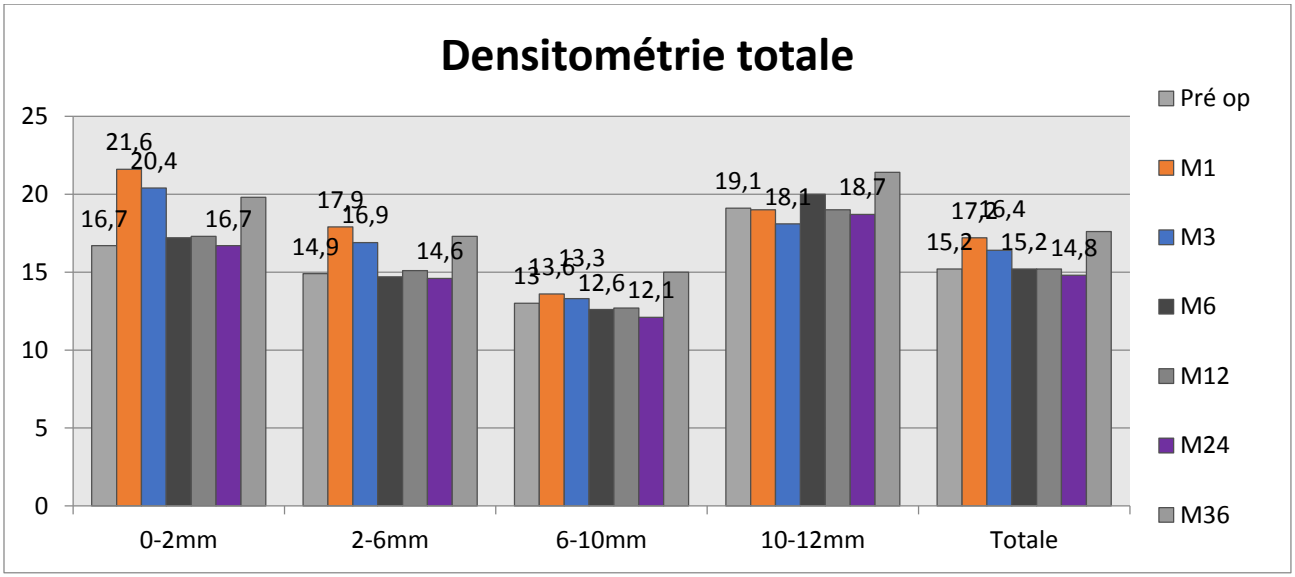

Figure 19: Évolution de la Densitométrie totale en pré opératoire puis à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post opératoires. Données descriptives.

3.3.6 Evaluation de la sûreté : Complications et effets indésirables.

Nous rapportons dans cette étude, en dehors des cas classiques de haze d'intensité variable et fréquents dans les suites du cross linking, 2 cas d'effets indésirables graves ou complications post opératoires.
Leurs données (AV, kératométrie, densitométrie etc) n'ont pas été analysées avec celles des autres patients.

Il s'agit dans le premier cas d'une kératite infectieuse survenue en post opératoire immédiat (48heures). L'épisode infectieux a pu être contrôlé après hospitalisation pour instillation de collyres antibiotiques renforcés. Propionibacterium acnes était le germe retrouvé après analyse bactériologique des prélèvements effectués.

Le second cas concerne l'apparition d'une uvéite antérieure aigüe non granulomateuse, non hypertensive et non synéchiante apparue dans les suites du cross linking (dépistage à la visite de contrôle M1), résolutive sous corticothérapie topique et dont le bilan étiologique (sérologies, ponction de chambre antérieure) est revenu négatif chez une patiente sans antécédents connus d'uvéite ni d'herpès oculaire. Un érythème noueux des membres inférieurs avait cependant été diagnostiqué par les internistes quelques mois avant la réalisation du cross linking.

3.4 Discussion

3.4.1 Données topographiques

Dans notre étude, nous retrouvons une stabilisation de l'évolution du kératocône après cross linking confirmée par l'absence d'évolutivité des données topographiques (Pentacam oculus HR). En effet, nous n'observions pas de différence statistiquement significative en termes de kératométrie moyenne (Kmoy) entre données pré opératoires et post opératoires jusqu'à M36.

Concernant la kératométrie maximale (Kmax), il n'était pas noté non plus de différence significative à M1, M3 et M6. Une légère augmentation de 0,57 dioptrie était retrouvée à M24 (p=0,009) mais plus à M36, laissant à penser que cette augmentation relevait plutôt d'une fluctuation d'échantillon.

De nombreuses études antérieures ont également fait part de cette observation avec une tendance à une stabilisation de la kératométrie à distance de la procédure opératoire voire d'une légère diminution des valeurs kératométriques. (68) (64)
Bien que nos résultats appariés ne retrouvent pas dans cette étude de régression kératométrique statistiquement significative, nous observions sur les données descriptives à M36 la même tendance, avec une diminution kératométrique de 1,6D.

Cependant, plusieurs études, dont certaines prospectives et comparatives ont déjà mis en évidence la stabilité de tels résultats dans le temps sur des périodes plus longues, allant de 3 jusqu'à 10 ans après cross linking conventionnel. (69)(70)(71)

En outre, de plus récentes études tendent à confirmer des résultats en terme de stabilisation de la topographie cornéenne obtenus après protocoles dits « accélérés » (High fluence) par rapport aux protocoles dits « conventionnels ». (72)(73)(74)(75)(76)

3.4.2 Acuité visuelle

Concernant l'évolution de l'acuité visuelle, nous ne retrouvions aucune différence significative de l'acuité visuelle non corrigée à 6 mois. En revanche, l'acuité visuelle corrigée à 6 mois était légèrement améliorée de l'ordre de 0,074 ± 0,21logMAR par rapport aux valeurs pré opératoires, statistiquement significatif (p=0,034).

De tels résultats ont également été observés au cours d'autres études. Cette amélioration de l'acuité visuelle est généralement expliquée par la réduction des valeurs kératométriques (Kmax, Kmoy) observée après cross linking. (77)(78)(79)

Dans notre étude, nous n'observions pas de réelle régression de ces paramètres expliquant l'amélioration visuelle à M24 ou M36. L'une des possibilités pour expliquer nos résultats est le fait que les données rétrospectives concernant les acuités visuelles étaient partielles et ne concernaient pas forcément les mêmes patients que ceux pour lesquels nous avons obtenus les analyses des valeurs kératométriques.

Enfin à M24 et M36, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, un certain nombre de données étaient manquantes.

3.4.3 Pachymétrie

La pachymétrie post opératoire était légèrement diminuée. Il existait en effet une différence statistiquement significative (p<0,001) entre données pré opératoire et les données retrouvées en post opératoire à M1, M3, M6 et M12.

A M12, la diminution moyenne de l'épaisseur cornéenne par rapport aux valeurs pré opératoires était de l'ordre de 11,6 ± 12,8 µm (p<0,001).
Ceci est aisément expliqué lors des contrôles précoces (M1 et M3) par la nature même de la procédure de cross linking dont la première étape consiste en la désépithélialisation. (80)

Cette diminution de la pachymétrie post opératoire s'atténue à distance de la procédure opératoire. A M24 et M36, on ne retrouvait plus de différence statistiquement significative par rapport aux données pré-opératoires ($p>0,05$).

Un amincissement cornéen modéré était également rapporté après cross linking lors d'études précédentes et persistait dans le temps parfois même après de plus longues périodes (69)(81) alors qu'il n'était cependant pas retrouvé dans d'autres études. (82)(83)

3.4.4 Densitométrie

La densitométrie est une mesure de la densité optique de la cornée. Elle est exprimée en pourcentage d'atténuation de la lumière, 0 correspondant à un milieu parfaitement transparent et 100 à un milieu totalement opaque.

Concernant les mesures de densitométrie antérieure (120 µm antérieurs), on retrouvait une augmentation densitométrique dans l'aire la plus centrale 0-2mm qui persistait à 6 mois. En revanche, dans les plus grands rayons et pour la densitométrie antérieure totale, cette élévation densitométrique était observée à M1 et M3 mais pas à 6, 12 et 24 mois post opératoire.

La densitométrie centro cornéenne variait également de façon significative dans les aires centrales (0-2 et 2-6mm) à M1 et M3 mais pas à M6, M12 et M24. Dans les 6-10mm centraux, on retrouvait une différence à M1 et M6, alors que celle-ci n'était pas significative pour l'aire 10-12mm. Enfin concernant la densitométrie centrale totale, on retrouvait également une différence statistiquement significative entre données pré et post opératoires à M1 et M3 ($p<0,001$) mais pas à M6, M12 et M24.

De tels résultats d'augmentation densitométrique centrale, prédominant dans les couches antérieures étaient également retrouvés dans d'autres études, parfois persistant même jusqu'à 6 mois voire 1 an post opératoire. (84)(85)

Ces phénomènes de variation (augmentation) densitométrique antérieure et centrale peuvent être expliqués par les phénomènes de remodelage, cicatrisation et haze post cross linking qui aboutissent parfois également à une limitation de la récupération de l'acuité visuelle.
Ils ne sont pour la plupart plus retrouvés après M12 témoignant de la fin de la cicatrisation cornéenne. (86)

La densitométrie postérieure (60 µm postérieurs) était également augmentée de façon significative dans les aires de petit diamètre (0-2mm et 2-6mm) à M1, M3 et M6. ($p<0,02$), mais moins dans les aires de plus grand diamètre Dans l'aire 6-10mm, seule une différence a M6 était observée ($p<0,02$).
La densitométrie postérieure totale variait de façon statistiquement significative à M1, M3 et M6 par rapport aux valeurs pré opératoires ($p<0,02$).

Cette dernière donnée est intéressante. En effet plusieurs études ayant utilisé l'analyse morphologique de la cornée en post cross linking par méthode d'imagerie (OCT SA, microscopie confocale notamment), mettent en évidence une profondeur de pénétration de la riboflavine limitée ainsi qu'une ligne de démarcation d'une profondeur allant de 300 à 380 micron, voire même plus superficielle, inférieur à 300 microns en cas de protocole accéléré et qui donc à priori n'intéresserait pas ou peu la cornée postérieure. (87)(88)(89)

Il serait donc sans doute intéressant de croiser ces données de l'imagerie à celles de la densitométrie pour une analyse plus fine des transformations morphologiques induites en profondeur dans la cornée.

Il est à noter également que plusieurs études se sont intéressées à l'évolution de la densité des cellules endothéliales avant et après cross linking.

La majorité de ces études ne retrouvait pas de différence statistiquement significative dans le décompte cellulaire en pré et post cross linking,(90)(91)(92) ou une légère diminution du comptage cellulaire. (93)

Ceci semble donc indiquer une limite en profondeur de l'action cytotoxique induite par la réaction riboflavine et UVA, qui sans atteindre jusqu'à l'endothélium, pourrait néanmoins dans certains cas de cornée fines (proches des 400 microns), entrainer une réaction au niveau stromal profond.

Se pose probablement également ici la capacité discriminative des méthodes de mesure (Pentacam HR) quant à la mesure exacte de la densitométrie en profondeur. En effet, ces données sont à interpréter de façon prudente, une étude récente tendant à démontrer que les mesures de densitométrie post cross linking ne sont pas toujours très reproductibles, surtout concernant les couches profondes. (94)

Enfin, de façon plus surprenante, la grande majorité des données densitométriques qu'elles soient antérieures ou postérieures, centrales ou périphériques variaient à M36 de façon significative dans le sens d'une augmentation par rapport aux données pré opératoires.
Cependant, ces variations n'étaient pas observées à M12 et M24, laissant donc à penser que ces résultats sont d'avantages dus à des fluctuations d'échantillon sur des effectifs faibles (peu de données appariées à M36) avec des écarts types importants.

3.5 Conclusions

Bien qu'aucune étude par le biais des méthodes de mesure actuelles (Ocular Response Analyzer, Corvis ST, Scheimpflug...), n'ait toujours pas réussi à démontrer formellement de changements dans la biomécanique cornéenne post cross linking in vivo, de nombreuses études dont méta analyses (79)(95) semblent démontrer une stabilisation de l'évolution voire une légère amélioration dans le temps des données topographiques et de l'acuité visuelle chez les patients atteint de kératocône après une telle procédure.

S'il est toujours possible qu'il existe un certain nombre de facteurs confondants (limitation des frottements oculaires après temps opératoire notamment), il semble pourtant que le cross linking soit efficace pour prévenir l'évolution ultérieure du kératocône ainsi que l'apparition de ses complications. (79)(95)

Les derniers résultats concernant l'évaluation des procédures accélérées de cross linking vont dans le sens d'une équivalence en termes d'efficacité et de sûreté entre les deux méthodes : protocole dit classique (Dresden) et accéléré à plus forte intensité d'exposition aux UVA. (96)

Notre étude confirme ces observations déjà établies précédemment sur un nombre important de patients et un recul de 3 ans.

Ces données devront cependant être confirmées par d'autres études, prospectives, avec un plus grand nombre de patients ainsi qu'un suivi prolongé et prendre en compte, à terme la réduction du nombre de sujets bénéficiant d'une chirurgie type greffe cornéenne.

CONFLITS D'INTERETS : aucun

4 Références bibliographiques

1. Allouch-Nahmias C, Goldschmit P, Borderie V, Touzeau O, Gaujoux T, Laroche L, et al. Anatomie de la cornée. EMC - Ophtalmol. janv 2011;8(3):1‑16. Anatomie de la cornée [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/292150/anatomie-de-la-cornee

2. D Rigal-Verneil : Professeur d'Ophtalmologie, CHR, Clermont-Ferrand France, C Paul-Buclon : Interne des Hôpitaux, Service d'Ophtalmologie (Professeur Solé, chef de service), CHR, Clermont-Ferrand France, Ph Sampoux : Interne des Hôpitaux, Service d'Ophtalmologie France, et al. Physiologie de la cornée [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/7598/physiologie-de-la-cornee

3. Docteur Damien Gatinel NB Studio. La cornée [Internet]. [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/

4. Tribout B, Gras-Champel V, Pannier M, Andréjak M. [Physiology and pharmacology of lacrymal and salivary secretions]. Rev Prat. 31 janv 2001;51(2):133‑9.

5. Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. J Ophthalmol. 2016;2016:7542929.

6. Thanh Hoang-Xuan : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 750 18 Paris France, Masson E. Altérations limbiques cornéennes [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/7668/alterations-limbiques-corneennes

7. FNRO. Martine Santallier. Anatomie de l'Œil : la cornée [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Cornee/AnatOE_Cornee.html

8. Raghunathan VK, Thomasy SM, Strøm P, Yañez-Soto B, Garland SP, Sermeno J, et al. Tissue and cellular biomechanics during corneal wound injury and repair. Acta Biomater. août 2017;58:291‑301.

9. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol. févr 2018;66(2):190‑4.

10. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology. sept 2013;120(9):1778‑85.

11. Dua HS, Said DG. Clinical evidence of the pre-Descemets layer (Dua's layer) in corneal pathology. Eye Lond Engl. août 2016;30(8):1144‑5.

12. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. mars 2011;37(3):588‑98.

13. Bourne WM. Corneal endothelium--past, present, and future. Eye Contact Lens. sept 2010;36(5):310‑4.

14. Zavala J, López Jaime GR, Rodríguez Barrientos CA, Valdez-Garcia J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. Eye Lond Engl. mai 2013;27(5):579‑88.

15. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Fuchs Corneal Dystrophy. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;134:79‑97.

16. O. Touzeau, C. Allouch, V. Borderie, R. Kopito, L. Laroche, Masson E. Corrélation entre la réfraction et la biométrie oculaire Doi : JFO-04-2003-26-4-0181-5512-101019-ART5 - 08/03/08 [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/112575/correlation-entre-la-refraction-et-la-biometrie-oc

17. - Docteur Damien Gatinel NB Studio. Géométrie de la cornée [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/geometrie-de-la-cornee/

18. Docteur Damien Gatinel NB Studio. Asphéricité - [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: https://www.gatinel.com/recherche-formation/asphericite/

19. Ying J, Wang B, Shi M. Anterior corneal asphericity calculated by the tangential radius of curvature. J Biomed Opt. juill 2012;17(7):075005.

20. Smadja D, Santhiago MR, Mello GR, Krueger RR, Colin J, Touboul D. Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. avr 2013;29(4):274‑81.

21. Gatinel D. Topographie cornéenne [Internet]. 2014 [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1790893

22. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alio JL. Correlation of the corneal toricity between anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. Cornea. juin 2013;32(6):791‑8.

23. Saad A, Guilbert E, Gatinel D. Corneal enantiomorphism in normal and keratoconic eyes. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. août 2014;30(8):542‑7.

24. Galletti JD, Ruiseñor Vázquez PR, Minguez N, Delrivo M, Bonthoux FF, Pförtner T, et al. Corneal asymmetry analysis by pentacam scheimpflug tomography for keratoconus diagnosis. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. févr 2015;31(2):116‑23.

25. Gatinel D, Azar DT, Dumas L, Malet J. Effect of anterior corneal surface asphericity modification on fourth-order zernike spherical aberrations. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. oct 2014;30(10):708‑15.

26. Tan B, Baker K, Chen Y-L, Lewis JWL, Shi L, Swartz T, et al. How keratoconus influences optical performance of the eye. J Vis. 28 févr 2008;8(2):13.1-10.

27. Gordon-Shaag A, Millodot M, Ifrah R, Shneor E. Aberrations and topography in normal, keratoconus-suspect, and keratoconic eyes. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. avr 2012;89(4):411‑8.

28. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol. févr 1998;42(4):297‑319.

29. Kok YO, Tan GFL, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. Cornea. mai 2012;31(5):581‑93.

30. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? Eye Lond Engl. juill 2015;29(7):843‑59.

31. Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. Acta Biochim Pol. 2014;61(1):55‑62.

32. Fournié P, Touboul D, Arné J-L, Colin J, Malecaze F. [Keratoconus]. J Fr Ophtalmol. sept 2013;36(7):618‑26.

33. Soiberman U, Foster JW, Jun AS, Chakravarti S. Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today. Open Ophthalmol J. 2017;11:252‑61.

34. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. BioMed Res Int. 2015;2015:795738.

35. Avetisov SÉ, Novikov IA, Pateiuk LS. [Keratoconus: etiological factors and accompanying manifestations]. Vestn Oftalmol. août 2014;130(4):110‑6.

36. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Heath Care Claims Database. Ophthalmology. mars 2016;123(3):457‑465.e2.

37. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. Cornea. nov 2010;29(11):1261‑4.

38. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. Ophthalmol Clin N Am. déc 2003;16(4):607‑620, vii.

39. Kriszt Á, Losonczy G, Berta A, Takács L. Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls. Int J Ophthalmol. 2015;8(5):922‑7.

40. Bouheraoua N, Sandali O, Temstet C, Labbé A, Borderie V, Laroche L. [Imaging of Vogt's striae]. J Fr Ophtalmol. mars 2015;38(3):272‑3.

41. Ramírez Fernández M, Hernández Quintela E, Naranjo Tackman R. Comparison of stromal corneal nerves between normal and keratoconus patients using confocal microscopy. Arch Soc Espanola Oftalmol. août 2014;89(8):308‑12.

42. Gatinel D, Malet J, Hoang-Xuan T, Azar DT. Corneal elevation topography: best fit sphere, elevation distance, asphericity, toricity, and clinical implications. Cornea. mai 2011;30(5):508‑15.

43. Muftuoglu O, Ayar O, Ozulken K, Ozyol E, Akıncı A. Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients. J Cataract Refract Surg. sept 2013;39(9):1348‑57.

44. Dienes L, Kránitz K, Juhász E, Gyenes A, Takács A, Miháltz K, et al. Evaluation of intereye corneal asymmetry in patients with keratoconus. A scheimpflug imaging study. PloS One. 2014;9(10):e108882.

45. Kalin NS, Maeda N, Klyce SD, Hargrave S, Wilson SE. Automated topographic screening for keratoconus in refractive surgery candidates. CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc. juill 1996;22(3):164‑7.

46. Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A, Hülle J, Druchkiv V, Richard G, et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in « normal », « subclinical », « keratoconus-suspect » and « clinically manifest » keratoconus eyes. Acta Ophthalmol (Copenh). mai 2015;93(3):e199-207.

47. Kumar M, Shetty R, Jayadev C, Dutta D. Comparability and repeatability of pachymetry in keratoconus using four noncontact techniques. Indian J Ophthalmol. sept 2015;63(9):722‑7.

48. Dutta D, Rao HL, Addepalli UK, Vaddavalli PK. Corneal thickness in keratoconus: comparing optical, ultrasound, and optical coherence tomography pachymetry. Ophthalmology. mars 2013;120(3):457‑63.

49. Ventura BV, Machado AP, Ambrósio R, Ribeiro G, Araújo LN, Luz A, et al. Analysis of waveform-derived ORA parameters in early forms of keratoconus and normal corneas. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. sept 2013;29(9):637‑43.

50. Luz A, Fontes BM, Lopes B, Ramos I, Schor P, Ambrósio R. ORA waveform-derived biomechanical parameters to distinguish normal from keratoconic eyes. Arq Bras Oftalmol. avr 2013;76(2):111‑7.

51. Colak HN, Kantarci FA, Yildirim A, Tatar MG, Goker H, Uslu H, et al. Comparison of corneal topographic measurements and high order aberrations in keratoconus and normal eyes. Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc. oct 2016;39(5):380‑4.

52. Delgado S, Velazco J, Delgado Pelayo RM, Ruiz-Quintero N. Correlation of higher order aberrations in the anterior corneal surface and degree of keratoconus measured with a Scheimpflug camera. Arch Soc Espanola Oftalmol. juill 2016;91(7):316‑9.

53. Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. Ophthalmology. févr 2003;110(2):267‑75.

54. Bühren J, Schäffeler T, Kohnen T. Preoperative topographic characteristics of eyes that developed postoperative LASIK keratectasia. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. août 2013;29(8):540‑9.

55. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. Br J Ophthalmol. avr 2014;98(4):459‑63.

56. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. juin 2006;22(6):539‑45.

57. Maier P, Reinhard T. [Riboflavin UVA cross-linking for keratoconus]. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. sept 2013;110(9):818‑22.

58. Jouve L, Borderie V, Temstet C, Labbé A, Trinh L, Sandali O, et al. [Corneal collagen crosslinking in keratoconus]. J Fr Ophtalmol. mai 2015;38(5):445‑62.

59. Gatinel D. Effectiveness of corneal collagen crosslinking in vivo for corneal stiffening. J Cataract Refract Surg. nov 2014;40(11):1943‑4.

60. Alio JL, Vega-Estrada A, Esperanza S, Barraquer RI, Teus MA, Murta J. Intrastromal corneal ring segments: how successful is the surgical treatment of keratoconus? Middle East Afr J Ophthalmol. mars 2014;21(1):3‑9.

61. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, Cunha L, Araujo LPN, Machado AP, et al. Intrastromal corneal ring segments implantation in patients with keratoconus: 10-year follow-up. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. janv 2014;30(1):22‑6.

62. Two-year accelerated corneal cross-linking outcome in patients with progressive keratoconus. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629044

63. Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 2014;8:1435‑40.

64. Ng ALK, Chan TCY, Cheng ACK. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. Clin Experiment Ophthalmol. févr 2016;44(1):8‑14.

65. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. Surv Ophthalmol. déc 2015;60(6):509‑23.

66. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. J Cataract Refract Surg. janv 2015;41(1):41‑6.

67. Mohammadpour M, Masoumi A, Mirghorbani M, Shahraki K, Hashemi H. Updates on corneal collagen cross-linking: Indications, techniques and clinical outcomes. J Curr Ophthalmol. déc 2017;29(4):235‑47.

68. O'Brart DPS, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. Am J Ophthalmol. déc 2015;160(6):1154‑63.

69. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology. avr 2014;121(4):812‑21.

70. Poli M, Lefevre A, Auxenfans C, Burillon C. Corneal Collagen Cross-linking for the Treatment of Progressive Corneal Ectasia: 6-Year Prospective Outcome in a French Population. Am J Ophthalmol. oct 2015;160(4):654‑662.e1.

71. O'Brart DPS, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. Am J Ophthalmol. déc 2015;160(6):1154‑63.

72. Kurt T, Ozgurhan EB, Yildirim Y, Akcay BIS, Cosar MG, Bozkurt E, et al. Accelerated (18 mW/cm(2)) Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: 18-Month Results. J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther. mai 2016;32(4):186‑91.

73. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MRR, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L. Accelerated (18 mW/cm^2) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. Cornea. nov 2015;34(11):1427‑31.

74. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E, Mrochen M. Optimizing Corneal Cross-Linking in the Treatment of Keratoconus: A Comparison of Outcomes After Standard- and High-Intensity Protocols. Cornea. juin 2016;35(6):814‑22.

75. Woo JH, Iyer JV, Lim L, Hla MH, Mehta JS, Chan CM, et al. Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Comparison of Visual, Refractive, Topographic and Biomechanical Outcomes. Open Ophthalmol J. 2017;11:262‑72.

76. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. juin 2014;40(6):1013‑20.

77. De Bernardo M, Capasso L, Lanza M, Tortori A, Iaccarino S, Cennamo M, et al. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. J Optom. sept 2015;8(3):180‑6.

78. Goldich Y, Barkana Y, Wussuku Lior O, Marcovich AL, Hirsh A, Avni I, et al. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: 3-year prospective outcome. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. févr 2014;49(1):54‑9.

79. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 10 juill 2014;4:5652.

80. Sherif AM, El-Gheriany NA, Salah El-Din YM, Aly LS, Osman AA, Grentzelos MA, et al. Intraoperative Corneal Thickness Changes during Pulsed Accelerated Corneal Cross-Linking Using Isotonic Riboflavin with HPMC. J Ophthalmol. 2016;2016:1471807.

81. Mita M, Waring GO, Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. J Cataract Refract Surg. juin 2014;40(6):1032‑40.

82. Bubnova IA, Kuznetsov AV, Zelyanina EV, Bubnova IA, Kuznetsov AV, Zelyanina EV. [Long-term efficacy of corneal collagen cross-linking in patients with progressive keratoconus]. Vestn Oftalmol. oct 2015;131(5):38‑42.

83. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. Clin Experiment Ophthalmol. août 2013;41(6):531‑6.

84. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L. Changes in Corneal Transparency After Cross-linking for Progressive Keratoconus: Long-term Follow-up. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. sept 2015;31(9):614‑8.

85. Pircher N, Pachala M, Prager F, Pieh S, Schmidinger G. Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. mai 2015;41(5):1038‑43.

86. Gutiérrez R, Lopez I, Villa-Collar C, González-Méijome JM. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. J Refract Surg Thorofare NJ 1995. nov 2012;28(11):781‑6.

87. Ng ALK, Chan TCY, Lai JSM, Cheng ACK. Comparison of the Central and Peripheral Corneal Stromal Demarcation Line Depth in Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking. Cornea. nov 2015;34(11):1432‑6.

88. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. Am J Ophthalmol. oct 2014;158(4):671‑675.e1.

89. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2 déc 2014;55(12):8371‑6.

90. 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 Thorofare NJ 1995. déc 2014;30(12):837‑42.

91. Aminifard M-N, Khallaghi H, Mohammadi M, Jafarzadeh R. Comparison of corneal keratocytes before and after corneal collagen cross-linking in keratoconus patients. Int Ophthalmol. déc 2015;35(6):785‑92.

92. Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CNJ. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. Ophthalmology. févr 2014;121(2):469‑74.

93. Razmjoo H, Ghoreishi SM, Mohammadi Z, Salam H, Nasrollahi K, Peyman A. Comparison of the findings of endothelial specular microscopy before and after corneal cross-linking. Adv Biomed Res. 2015;4:52.

94. Pahuja N, Shetty R, Subbiah P, Nagaraja H, Nuijts RMMA, Jayadev C. Corneal Densitometry: Repeatability in Eyes With Keratoconus and Postcollagen Cross-Linking. Cornea. juin 2016;35(6):833‑7.

95. Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, Sarig T, Shenhav L, Varssano D. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cornea. mars 2016;35(3):417‑28.

96. Hashemi H, Miraftab M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahrmandy H, Heidarian S, et al. Long-term Results of an Accelerated Corneal Cross-linking Protocol (18 mW/cm2) for the Treatment of Progressive Keratoconus. Am J Ophthalmol. déc 2015;160(6):1164‑1170.e1.

5 Liste des abréviations

-SA : Semaine aménorrhée

-ATP : Adénosine tri phosphate

-M.E.C : Matrice extra cellulaire

-GAGs : Glycosaminoglycannes.

-LRPO : Lentilles de contact rigides perméables à l'oxygène.

- DALK : Deep Anterior Lamellar Keratoplasty : Keratoplastie lamellaire antérieure profonde.

-LASIK : Laser In Situ Keratomileusis

- BFS: Best Fit Sphere

-CRF : Facteur de résistance cornéenne

- CH : Hystérèse cornéenne

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Étude rétrospective concernant le cross-linking cornéen accéléré avec haute irradiance dans le cadre du traitement du kératocône.

High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus : A retrospective study.

Mots clefs: Kératôcone ; cross-linking ; accéléré ; keratoconus ; accelerated ; hight-irradiance

RESUME

OBJECTIFS
Évaluer l'efficacité et la sureté d'un protocole de crosslinking du collagène cornéen rapide dans le cadre de la prévention de l'évolution du kératocône.

MATERIEL ET METHODE
Étude rétrospective incluant les patients présentant un kératocône évolutif et ayant bénéficié d'un crosslinking cornéen accéléré au CHU Timone Marseille entre Mars 2013 et Mars 2015 : Protocole 10 minutes d'imprégnation par Riboflavine 0,1% (Vibex Rapide®) puis exposition aux UVA (AVEDRO KXL, Puissance : 30mW/cm^2, fluence : 7,20 J/cm^2) pendant 4 minutes.
Les évaluations pré et postopératoires (à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois) comprenaient : mesure de l'acuité visuelle de loin sans (AVSC) et avec correction, (AVC), examen biomicroscopique et topographie cornéenne d'élévation (kératométrie maximale, kératométrie moyenne, pachymétrie minimale, densitométrie) et recueil des effets indésirables.

RESULTATS
110 yeux de 84 patients ayant bénéficié d'un crosslinking cornéen ont été inclus.
Au 6ème mois postopératoire, on observait une augmentation de l'acuité visuelle de loin avec correction (AVC) avec une amélioration modeste de l'ordre de 0,074 ± 0,21logMAR (p=0,034) qui n'était cependant plus retrouvée par la suite à M12, M24 et M36.
L'acuité visuelle non corrigée était inchangée.
La pachymétrie cornéenne minimale moyenne préopératoire était de 455 µm. Il existait une légère diminution de ces valeurs à M1, M3, M6 et M12, statistiquement significative. A M24 et M36, cette différence n'était plus retrouvée.
Il n'existait aucune différence statistiquement significative concernant les variations de kératométrie moyennes entre les données pré et post opératoires.
Il en était de même concernant les valeurs de Kératométrie maximale en pré opératoire et post opératoire M1, M3 et M6, M12 et M36 (p>0,1).
Les valeurs densitométriques antérieures et centrales principalement étaient légèrement augmentées les premiers mois post opératoires, témoignant des phénomènes de cicatrisation cornéenne. On ne retrouvait plus de variations statistiquement significatives à M12 et M24.

Nous avons recensé un cas de kératite infectieuse postopératoire ainsi que l'induction d'une uvéite antérieure aigue non granulomateuse post crosslinking chez des patients sans antécédents opthalmologiques particuliers connus.

DISCUSSION
Les résultats observés après procédure de crosslinking accéléré au cours de notre étude sont similaires aux résultats rapportés dans la littérature avec le protocole de crosslinking conventionnel (protocole de Dresden).

CONCLUSIONS
Le crosslinking cornéen accéléré apparaît donc comme une alternative thérapeutique fiable et efficace d'avec les protocoles conventionnels pour une durée de réalisation raccourcie.