



M. ASSOULINE
Centre IénaVision, PARIS.
Clinique de la Vision, PARIS.
dr.assouline@gmail.com

Le kératocône est-il une pathologie rétinienne ?

Le kératocône est une pathologie cornéenne aussi fascinante et déroutante pour les scientifiques et les ophtalmologistes qu'elle peut être frustrante ou invalidante pour les patients qui en sont atteints.

L'histoire scientifique du kératocône pose à notre intelligence collective et à l'approche contemporaine d'une médecine scientifique un défi toujours renouvelé. En 1992, j'avais corédigé, avec mon maître Yves Pouliquen, une revue des connaissances sur le kératocône, publiée dans "*Current Opinion in Ophthalmology*" (Pouliquen & Assouline 1992). Quelque vingt ans plus tard, le paysage clinique et thérapeutique du kératocône s'est considérablement enrichi. La topographie d'élevation est née, apportant l'analyse de la face postérieure de la cornée. L'ectasie postLasik est apparue. De nouveaux traitements plus sûrs et moins risqués (segments intracornéens, *crosslinking*, chirurgie de l'astigmatisme sur greffe par laser femtoseconde, photoablation thérapeutique guidée par la topographie, tamponnement descemetique par gaz, etc.) se sont imposés avec succès, en même temps qu'on assistait à la renaissance des kératoplasties lamellaires profondes.

Malgré ces remarquables succès récents, la prise en charge du kératocône en 2015 est un exemple frappant d'échec de notre ambition d'une médecine fondée sur les preuves, sur le plan scientifique, médical et économique, du dépistage à la prise en charge par l'Assurance maladie, en passant par la compréhension de la pathogénie ou le consensus en matière de protocoles thérapeutiques.

Cette perplexité des soignants et de ceux qui les financent apparaît cruellement à la lecture de la note de cadrage administrative de la Haute Autorité de Santé, éditée en décembre 2014 avec le concours de nos collègues Pierre Fournié et Béatrice Cochener. Cette louable "photographie" des pratiques professionnelles, bien documentée sur la littérature récente, échoue pour l'instant à convaincre nos autorités de tutelle de la réalité du handicap

visuel (distinct de celui des amétropies classiques) vécu par les patients, et surtout de l'efficacité clinique avérée des segments intracornéens, tout en soulignant le caractère encore incertain du rapport bénéfice/risque du *crosslinking* et de la photoablation guidée par la topographie de type *topolink*.

Le kératocône est un enjeu de santé publique méconnu. Le surcoût économique au cours de la vie d'un patient atteint d'un kératocône par rapport à une myopie a été estimé à 25 168\$ en moyenne, et cette différence est particulièrement significative lorsque le patient arrive au stade de greffe de cornée ou que les traitements doivent être combinés.

Cinq questions importantes dans le traitement du kératocône

- 1 – **L'incidence et la prévalence réelles de la maladie** justifient-elles des moyens plus adaptés à sa prévention et son traitement ?
- 2 – Traitons-nous **la cause ou la conséquence** de la maladie ; quel en est le mécanisme réel ?
- 3 – Comment **quantifier l'efficacité du traitement** ?
 - Amélioration de la topographie de la cornée ?
 - Amélioration du front d'onde cornéen ou oculaire ?
 - Gain d'acuité visuelle corrigée et non corrigée ?
 - Amélioration réfractive et indépendance vis-à-vis d'une correction ?
 - Gain en qualité de vision (contrastes, distorsions, fluctuations visuelles, éblouissement, halos, fatigue visuelle) ?
 - Limitation de l'amincissement de la cornée ?
 - Limitation de sa dégradation biomécanique ?
 - Capacité à retarder ou éviter la greffe de la cornée ou améliorer le pronostic ?
 - Évolution de la tolérance ultérieure aux lentilles de contact ?
 - Amélioration de la qualité de vie ?
 - Satisfaction subjective exprimée par le patient ?

4 – Quelle est la **meilleure séquence combinant les traitements possibles** ?

5 – Quelle est la **sécurité à long terme** des traitements ?

Pour répondre à ces questions, nous nous contentons le plus souvent d'une opinion personnelle ou consensuelle d'un groupe d'experts auxquels nous faisons confiance. Idéalement, cependant, tout nouveau traitement du kératocône devrait résulter de la démonstration de son efficacité et de son innocuité au cours d'un essai clinique randomisé comparant en simple ou double insu l'effet de ce traitement aux modalités habituelles de prise en charge ou à une simulation de traitement type placebo. L'effort scientifique des cinquante dernières années paraît décevant vis-à-vis de cet idéal : 23 études contrôlées sur 4613, dont seulement 11 ayant permis une conclusion significative (**tableau 1**).

Nombre de publication au 1/10/14	4613
Épidémiologie	
Incidence	382
Prévalence	301
Histoire naturelle	16
Pathogénie	
Protéines	794
Génétique	361
Trisomie 21 (Down's syndrome)	88
Allergie	126
Inflammation	73
Lasik/Ectasie	271
Rétine/Nerf optique	79
Diagnostic	
Topographie	1204
Classification	147
Traitement	
Kératoplastie	1768
Kératoplastie lamellaire prédescemétique DALK	131
<i>Crosslinking</i>	614
Segments intracornéens	292
PRK	92
PTK	21
Longitudinal	94
Séquentiel	31
Études randomisées (23) dont positives	11

Tableau 1 : Analyse de la littérature scientifique sur le kératocône (nombre de publications par thème).

J'ai tenté, lors de la dernière session du groupe de consensus international "Keratoconus Management Expert Meeting" (septembre 2014, Londres), de faire le point des limites scientifiques spécifiques de la prise en charge de la maladie en l'état actuel des connaissances. De nombreux facteurs "psychologiques" limitent également l'aptitude des praticiens, chercheurs, enseignants ou organismes payeurs à adhérer aux évolutions conceptuelles et thérapeutiques qui se présentent (**tableau 2**).

Pathophysiologie & génétique

- Absence de cause ou de mécanisme clairement identifié = absence de stratégies thérapeutiques étiologiques.
- Absence de marqueur biologique ou génétique certain de la maladie = diagnostic de certitude précoce impossible avant la constatation tardive d'une évolution de la déformation cornéenne.
- Absence de preuve scientifique des facteurs de risque présumés (PKR, Lasik, frottement oculaire, allergie) = limitation des démarches préventives.

Diagnostic & épidémiologie

- Absence de critère diagnostic décisif hors changement de forme de la cornée au cours du temps = la négativité d'un test ne permet jamais d'exclure la maladie, ce qui exigerait un suivi longitudinal des cohortes sur plusieurs années (décennies ? vie entière ?).
- Incidence & prévalence erronée ou spéculatives = aucune courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*) ne permet de valider des tests de dépistage ou de diagnostic en termes de sensibilité ou de spécificité.

Suivi clinique et paraclinique

- Histoire naturelle de la maladie imprévisible et variance importante du rythme évolutif, intraindividuel et interindividuel = impossibilité d'analyser l'impact des facteurs de risque (frottement) ou des traitements à long terme (Rien ne permet d'affirmer formellement que le *crosslinking* ou les anneaux intracornéens sont efficaces ou même plus efficaces que l'arrêt du frottement oculaire ou le port de lentilles rigides pour stabiliser la déformation cornéenne).
- Difficultés du suivi longitudinal à long terme (mobilité géographique des patients et des praticiens, obsolescence des méthodes et des matériels de mesure) = impossibilité d'analyser les facteurs de risque ou l'efficacité des traitements.

Stratégies thérapeutiques

- Limites théoriques et pratiques des traitements ciblant exclusivement les conséquences visuelles ou anatomiques de la maladie plutôt que ses causes = le tissu cornéen est renouvelé en 5 ans mais les causes de la déformation cornéenne persistent.
- Traitements empiriques résultants principalement des conférences de consensus sur les pratiques cliniques (*Keratoconus Management Expert Meeting, EuCornea, EuKC...*)
- Impossibilité de conduire des essais cliniques conventionnels prospectifs et randomisés du fait de :
 - Difficulté de définir une variable dépendante commune (*outcome variable*) consensuelle matérialisant clairement l'efficacité des traitements (acuité ? réfraction ? topographie ? aberrométrie ? qualité de vision subjective ?) ;
 - Trop grande variété des moyens thérapeutiques et de leurs combinaisons possibles dans le temps ;
 - Faiblesse des effectifs des cohortes de patients traités (l'effectif nécessaire pour un test statistique croît exponentiellement avec le nombre de traitements étudiés) ;
 - Difficulté du suivi longitudinal à long terme ;
 - Absence de débouché financier significatif pour l'industrie, donc de financement.
- Difficulté d'analyse comparative des séries publiées (méta-analyse) du fait de la diversité des moyens mis en œuvre et des critères d'efficacité retenus.

Facteur de résistance à l'examen ou l'adoption de nouveaux concepts et méthodes

- Nous sommes éduqués et enseignés de la même façon.
- Nous écoutons et lisons les mêmes choses.
- Nous pensons tous de la même façon.
- Nous suivons les tendances.
- Nous n'aimons pas manipuler des concepts qui ne nous sont pas familiers.
- Nous nous concentrons sur ce qui est simple et paraît évident.
- Nous proposons plus facilement une variante d'une idée acceptée qu'une idée nouvelle.
- Nous nous méfions volontiers de ce qui est compliqué, non conventionnel ou non orthodoxe.
- Nous préférons une solution rapide d'un examen approfondi des possibilités.
- Nous hésitons à partager des idées nouvelles avant qu'elles nous soient créditées ou qu'elles deviennent acceptables pour les autres.
- Nous hésitons à adhérer à une recherche collective que nous n'avons pas initiée ou que nous ne maîtrisons pas.

Tableau 2 : Limites scientifiques de la prise en charge du kératocône.

II DIAGNOSTIC : ÉCHEC DU DÉPISTAGE AUTOMATISÉ ?

Le diagnostic du kératocône est en apparence simple : une déformation de la cornée évidente, immédiatement décelable à l'œil nu ou avec des instruments assez rudimentaires inventés au 19^e siècle (skiascope, Javal, Placido). Il m'arrive pourtant plusieurs fois par an de poser le diagnostic d'un kératocône chez des patients dont l'insuffisance visuelle a déjà fait depuis plusieurs mois l'objet d'un bilan neurosensoriel extensif, aussi inquiétant pour le sujet que coûteux et inutile (OCT rétinien, champ visuel, IRM des voies optiques, consultation neurologique) car la topographie cornéenne est rarement prescrite en premier !

>>> Réfraction et Acuité

Quelques règles simples permettent d'éviter de grossières erreurs dans la mesure de la réfraction et de l'acuité chez les patients atteints ou suspects de kératocône.

- Arrêter les lentilles souples 3 jours avant et les rigides 8 jours avant.
- Ne jamais tenir compte de la réfractométrie automatique.
- Se méfier de la correction antérieure.
- Éviter absolument la réfraction à pupille dilatée.
- Toujours commencer par l'acuité sans correction de loin et de près. Elle est souvent bien meilleure que celle attendue en fonction de l'amétropie, ce qui est un signe indirect de la maladie. En déduire la plage de correction sphérique probable.
- Observer attentivement la déformation de la mire du kératomètre automatique pour identifier l'axe du cône (qui est responsable d'un astigmatisme myopique "à une seule branche" de l'hémicornée concernée).
- Déterminer la meilleure sphère sur un optotype composé d'un simple nuage de points ou sur un point lumineux à 3 m (diode), puis sur une échelle de Monoyer, enfin par le test duochrome.
- Essayer un cylindre de -1D pour déterminer le meilleur axe subjectif sur le nuage de points puis sur la diode lumineuse.
- Ajuster la valeur du cylindre en gardant l'équivalent sphérique constant sur le nuage de points puis sur la diode lumineuse puis sur l'échelle de Monoyer.
- Vérifier l'amélioration subjective de la vision par rapport à l'ancienne correction.
- Vérifier l'absence d'amélioration possible significative avec un trou sténopéique.

II ÉCHEC DU DIAGNOSTIC DE CERTITUDE PAR LA TOPOGRAPHIE CORNÉENNE

Si le diagnostic des formes avancées est évident en topographie, le dépistage, c'est-à-dire le diagnostic fiable de la

maladie à un stade précoce, crucial en principe pour la contre-indication des kératochirurgies réfractives, reste impossible. Après 30 ans de recherche intensive sur la forme cornéenne topographique au moyen des techniques d'imagerie et d'analyse statistique les plus sophistiquées, il persiste une fraction de cas non identifiables. Il est donc important de reconnaître avant tout l'impossibilité théorique de détecter la maladie avant l'apparition d'une déformation de la cornée, laquelle survient souvent avant 2 ans, en réalité à tout âge. Une topographie cornéenne normale avant l'âge de 25 ans n'a probablement aucune valeur de dépistage.

L'autre écueil du diagnostic objectif (ou automatisé) du kératocône est que, indépendamment de toute technique d'imagerie ou de méthode statistique, c'est seulement le jugement subjectif d'experts cliniques, entaché de préjugés ou d'erreurs, qui fixe initialement les règles d'interprétation (éventuellement dictées par un procédé algorithmique à un automate). Pour s'affranchir de la subjectivité du "jugement d'experts", j'ai proposé en 2003 deux concepts originaux, clés d'un diagnostic objectif :

- 1 – Seule la topographie préopératoire d'une cornée indemne d'ectasie plusieurs années (4 ans au minimum) après Lasik pourrait être considérée comme normale.
- 2 – Seule la topographie de la cornée controlatérale en apparence normale d'un œil atteint offre à l'analyse un raccourci temporel intraindividuel, essentiel pour détecter avec certitude les formes précoces et "court-circuiter" une impossible étude longitudinale.

Grace à cette démarche, nous avons montré, à propos de 3 000 cas de topographie Orbscan, par une analyse univariable séquentielle de topographie répondant à ces critères que les paramètres de forme de la cornée les plus importants pour le dépistage étaient :

- la différence (critère de Roush) d'élévation antérieure absolue ;
- l'élévation antérieure maximale absolue par rapport à une sphère de référence ;
- l'élévation postérieure relative à une forme aconique, la pachymétrie ;
- la déviation standard du rapport local "courbure sur pachymétrie" (Angot & Assouline 2004, Assouline et Angot 2005a & b).

Saad et Gatinel ont poursuivi notre travail à la Fondation Rothschild et proposé récemment le logiciel Score pour l'Orbscan : une des formes les plus abouties de ces tentatives vouées à l'échec d'un dépistage automatisé objectif du kératocône. Les auteurs ont repris à leur compte, en se l'attribuant indûment, ma proposition originale de choisir la cohorte de validation objective de leur test de dépistage comme suit :

- **comme “vrai négatif”** : une population de patients ayant subi un Lasik et n’ayant pas développé d’ectasie deux ans après l’intervention ;
- **comme “vrai positif”** : une population de patients porteurs d’un kératocône topographique unilatéral avéré dont l’examen subjectif laisse penser que l’œil non atteint est également porteur de la maladie et simplement en retard dans son évolution.

En appliquant une méthode statistique d’analyse linéaire discriminante multivariable aux données de la topographie Orbscan II concernant ce type de cohortes (pour identifier automatiquement les combinaisons de variables les plus corrélées à la probabilité de kératocône), Saad et Gatinel ont édité des courbes de spécificité et de sensibilité (ROC *curve*) de leur score de dépistage. Ils ont mis l’accent sur l’importance :

- de ne tenir compte des modifications de la forme antérieure de la cornée que si elles s’accompagnent d’anomalies conjointes de la face postérieure et de la pachymétrie ;
- d’analyser la variation d’épaisseur, de courbures antérieure et postérieure du point le plus mince vers la périphérie (un principe originellement développé dans le logiciel Belin-Ambrosio pour le Pentacam).

La validité du logiciel Score et du logiciel Belin-Ambrosio, qui facilitent le diagnostic positif pour le praticien, est cependant compromise dans l’absolu par l’absence de déformation cornéenne à un stade précoce. La pertinence du logiciel Score est également sérieusement limitée par les limites physiques de la technologie Orbscan (sensibilité importante à l’étalement du film lacrymal et à la transparence du stroma, sources d’artefacts importants et de fréquentes erreurs d’interprétation), pour lesquels le Pentacam apparaît nettement supérieur.

II APPROCHES COMPLÉMENTAIRES DE LA TOPOGRAPHIE CORNÉENNE

L’analyse de la résistance mécanique cornéenne par le système ORA (Reichert) semble, pour l’instant et isolément, toujours moins performante que la topographie cornéenne (Mussig 2014) ; mais des variables secondaires permettent d’affiner de façon déterminante sa contribution globale au diagnostic (Hallahan 2014).

>>> **Des valeurs d’hystérèse (CH) ou de résistance (CRF)** inférieures à 8, une perte d’amplitude de réponse des courbes, la présence d’harmoniques sur la courbe de réponse, et une valeur de CRF inférieure à celle du CH, sont en faveur d’un kératocône et doivent être confrontées aux données topographiques.

>>> **L’aberrométrie du front d’onde oculaire ou cornéen** est également contributive. Une majoration significative de l’aberration sphérique, de la coma (notamment verticale) et du *trefoil*, est fortement suspecte lorsqu’elle est associée à une topographie douteuse.

>>> **La déformation du front d’onde cornéen** est également une piste prometteuse. Reprenant également notre proposition de cohortes témoins objectives (“sujets opérés de Lasik indemnes d’ectasie” et “œil adelphe normal d’un œil atteint”), l’équipe de notre ami Thomas Kohnen a montré que les termes “coma antérieure”, “5e ordres antérieur et postérieur”, combiné aux informations pachymétriques, étaient les plus discriminants (Bühren 2014).

>>> **Lorsqu’on ne dispose pas d’un aberromètre**, l’un des tests de dépistage les plus sensibles (le moins coûteux et le plus rarement mis en œuvre) est la perception par le sujet lui-même d’une déformation vers le bas, “en queue de comète”, d’un point lumineux vu dans l’obscurité avec sa meilleure correction : traduction très précise de la fonction de dispersion d’un point liée à la déformation du front d’onde caractérisant une coma, et sensibilisée par l’augmentation scotopique du diamètre de la pupille. Cette déformation de l’image est par ailleurs le principal objectif du traitement (en dehors de la correction et de la stabilisation de la forme de la cornée), les objectifs réfractifs et d’acuité non corrigée étant en définitive secondaires.

L’analyse ultrasonique UBM 3D ou OCT (3D Fourier domain) de la cartographie de l’épaisseur de l’épithélium cornéen compensatrice, à un stade précoce, de la déformation cornéenne et montrant une augmentation de l’épaisseur du film épithélial et surtout de sa variance, est peut être une voie d’avenir importante pour le dépistage (Reinstein 2010, Li 2012). Une valeur inférieure à 52 μm au point cornéen le plus mince (souvent conjoint à celui dont l’élévation postérieure est maximale) aurait une signification diagnostic (Temstet 2015).

II POUR LA PRATIQUE, ON RETIENDRA...

Deux notions importantes ont donc émergé en 25 ans de chirurgie réfractive en dépistage du kératocône :

- une topographie normale et sa stabilité à deux ans n’excluent en aucun cas la possibilité d’un kératocône ;
- l’interprétation clinique méticuleuse et la confrontation critique des résultats et du contexte (âge, famille, réfraction, film lacrymal, transparence cornéenne effective, aberrométrie,

résistance mécanique de la cornée) sont souvent plus importantes pour l'interprétation d'une topographie douteuse que l'image topographique ou l'analyse numérique elles-mêmes.

Nous confrontons donc systématiquement avant toute chirurgie réfractive les données :

- de l'Orbscan (plus fin pour l'analyse de courbure antérieure, à condition de vérifier la qualité des mires réfléchies par le film lacrymal et son ménisque palpébral);
- du Pentacam (plus fiable pour les données d'élévation antérieure et postérieure);
- de l'hystérèse et de la résistance cornéenne;
- de l'aberrométrie Zywave (éventuellement Oqas et KRW1).

à l'histoire clinique personnelle et familiale du patient avant de juger de l'opérabilité. En sachant qu'aucune de ces informations ne permet d'exclure un kératocône latent, et qu'un contrôle à 1 ou 2 ans peut aider à confirmer la stabilité de la forme cornéenne en cas de doute.

II ÉPIDÉMIOLOGIE : UN ÉPICENTRE MOYEN-ORIENTAL ?

L'épidémiologie du kératocône, sagement recopiée de chapitres de livres en articles de revues de synthèse, semblait, elle aussi, assez évidente depuis 50 ans. Selon les conceptions classiques, le kératocône est une maladie touchant moins d'un cas pour 2000. Au point que les conseillers des pouvoirs publics l'ont fait classer comme maladie orpheline, justifiant une prise en charge exclusive hospitalo-universitaire et par l'Assurance maladie dans deux centres de référence du sud-ouest de la France...

Classiquement le kératocône est associé à diverses maladies génétiques bien connues (trisomie 21, maladie d'Elhers-Danlhos, valvulopathie mitrale) débutant avant 18 ans et n'évoluant plus après 35 ans. Les travaux scientifiques récents suggèrent cependant que la maladie est beaucoup plus fréquente (0,5 % en France, 3 % au Moyen-Orient, et 5 à 11 % chez les candidats à une chirurgie réfractive en Occident). La prévalence chez les trisomiques ou les sujets porteurs d'anomalie du collagène peut être de 0 %, et l'apparition ou l'évolution de la maladie peuvent être constatées à 50 ou 75 ans... Le risque d'un kératocône serait 15 à 67 fois supérieur chez les apparentés au 1^{er} degré d'un patient atteint : 50 % de ces apparentés présenteraient des anomalies topographiques.

Les kératocônes révélés après Lasik représentent environ 1 cas sur 2000 après découpe au microkératome ; probablement moins

d'un cas sur 10 000 depuis la découpe au laser femtoseconde, mais l'ectasie peut survenir plus de 10 ans après l'intervention.

Qu'il existe presque autant de méthodes de détection du kératocône que d'études épidémiologiques défie tout travail de synthèse valable. Nous avons cependant compilé 304 études épidémiologiques publiées sur le kératocône pour construire le **tableau 3**, qui indique par ordre de fréquence décroissante la prévalence du kératocône en fonction de l'effectif de la population et du site géographique de la population de référence, du type ethnique indiqué parfois dans l'étude et de la méthode diagnostique utilisée (étude présentée au *Vth Keratoconus Expert Group meeting*, Londres, septembre 2014 © Assouline).

II POUR LA PRATIQUE ON RETIENDRA...

Notre analyse révèle deux phénomènes particulièrement intéressants.

1 – Une répartition géographique qui indique clairement un "épicode" mondial du kératocône autour de la Mésopotamie (berceau de la civilisation et site d'émergence de l'écriture).

2 – Un effet notable des grandes migrations sur les prévalences comparées entre natifs et migrants d'origine indienne en Grande-Bretagne, ou entre natifs et migrants d'origine anglo-saxonne en Australie, confortant la notion d'un foyer originel moyen-oriental (éventuellement oriental) (*fig. 1*).

II PATHOGÉNIE : LE KÉRATOCÔNE EST-IL UNE MALADIE RÉTINIENNE ?

Malgré de nombreux travaux (1 400 publications), les concepts pathogéniques du kératocône semblent immuables depuis 50 ans. Aucune idée nouvelle, aucun résultat probant n'a émergé pour expliquer le kératocône de façon satisfaisante. (McGhee 2009, Sugar 2012, McMonnies 2014, Abu-Amro 2014). Je propose ici quelques hypothèses personnelles. Ces hypothèses volontairement iconoclastes ne sont pas le résultat d'une démarche expérimentale comme il se devrait, mais simplement le fruit d'une réflexion approfondie dans le temps, alimentée par l'analyse critique de la littérature et confrontée à mon expérience clinique de plus de 1 500 cas.

>>> La biologie contemporaine a échoué à identifier dans le tissu cornéen la cause première du kératocône.

L'incapacité à comprendre la pathogénie réelle d'une maladie structurelle d'un tissu aussi "simple" que la cornée est l'un des constats cuisants de la biologie contemporaine. Une

Prévalence %	Author	Year	n	Age	Method	Geographic Site	Ethnic	Specific Criteria
53,30	Steele	2008	44		Orbiscan	Australia (Melbourne)		Family relative
26,80	Totan	2010	82		K > 47.2, I/S > 1.4	Turkey (Matalya)	Semitic	Vernal Conjunctivitis
21,30	Karimian	2008	150		Rabinowitz	Iran (Teheran)	Semitic	Family relative
11,00	Kaya	2008	72		Topo	Turkey (Istanbul)	Semitic	Family relative 1st
9,06	Khan	1988	530	"10-30"	Clinical	Pakistan (Peshawar)	Indian / Asian	Vernal conjunctivitis
9,00	Kanellopoulos	2013			Topo	Cyprus	Mediterranean	
7,90	Hashemi	2013	442	29	Orscann	Iran (Teheran)	Semitic	Non persian
6,00	Saboo	2013	468		Topo	India	Indian / Asian	Vernal conjunctivitis
3,36	Wang	2000	1 226	"15-22"	TMS1 KISA index	USA		Family relative 1st
3,32	Wang	2000	1 226		Topo	USA (Los Angeles)		Family relative 1st
3,30	Waked	2011	110	"18-25"	Topo	Lebanon (Beyrouth)	Semitic	Medical student
3,13	Khandekar	2004	32	< 18	Clinical	Oman	Semitic	Congenital Rubella
2,50	Hashemi	2014	1 280	26	TMS4, Orbiscan	Iran (Rural)	Persian	Multicenter
2,50	Hashemi	2013	442	29	Orscann	Iran (Teheran)	Persian	
2,50	Georgiou	2004	30 051		Clinical	UK (Yorksire)	Indian / Asian	
2,34	Milodot	2011	981		Topo	Israel (jerusalem)	Semitic	College students
2,30	Jonas	2009	4667	> 30	K > 48 D	Central India	Indian / Asian	
2,00	Doyle	1998	50	"10-44"	Topo	UK (Manchester)		Down Syndrome
1,30	Karlica	2011	153	< 18	Clinical	Dalmatia (Split)		Down Syndrome
1,30	Ohmachi	1994	240		Clinical	Japan (Osaka)	Indian / Asian	Atopic dermatitis
1,20	Owens	2007	198	< 18	Topo	New Zealand	Indian / Asian	Maori / Polynesian
0,90	Xu	2011	3 468	"50-93"	Clinical	China (Beijing)	Indian / Asian	
0,90	Ambrosio	2003	1 392		Topo	USA (New Orleans)		Candidates to lasik
0,80	Condon	2009	140		Topo	Ireland	Caucasian	Post Lasik
0,79	Hashemi	2013	4 592	42	Pentacam	Iran (Sharoud)	Persian	female
0,72	Hashemi	2013	4 592	42	Pentacam	Iran (Sharoud)	Persian	male
0,66	Pallikaris	2009	2 873		Topo	Greece	Mediterranean	Post Lasik
0,60	Jonas	2009	4 667	> 30	K > 49 D	Central India	Indian / Asian	
0,60	Jonas	2009	4 711		Clinical	India	Indian / Asian	Rural central India
0,60	Hoffstetter	1959	13 395		Placido	USA		
0,50	Fong	2013	91	> 30	Clinical	Hong Kong	Indian / Asian	Down Syndrome
0,50	Assouline	1997	690	"18-25"	TMS	France		Military screening
0,33	Georgiou	2004	144 954		Clinical	UK (Yorkshire)		Caucasian
0,24	Oliviera	2009	2 500		Topo	USA		Post Lasik
0,23	Pearson	2000	9 000 000	"10-44"	Clinical	UK (Midlands)	Indian / Asian	
0,20	Xu	2011	3 468	"50-93"	K > 49 D	China (Beijing)	Indian / Asian	
0,20	Rad	2009			Topo	USA (California)		Post Lasik
0,12	Reinstein	2009	5 212		Topo	UK		Post Lasik
0,10	Jonas	2009	4 667	> 30	K > 50 D	Central India	Indian / Asian	
0,090	Kansky	2009			Topo	USA		Post Lasik
0,086	Nielsen	2007	5 400 000		Clinical	Denmark	Caucasian	
0,080	Ajayeoba	2007	1 144	< 24	Clinical	Nigeria (Osun)	African	Children & Students
0,060	Binder	2009	9 700		Topo	USA (California)		Post Lasik
0,057	Pearson	2000	9 000 000	"10-44"	Clinical	UK (Midlands)	Caucasian	
0,057	Ziaeh	2012	990 818		Clinical	Iran (Yadz)	Persian	
0,054	Kennedy	1986	117 000		Skiascopy / K	USA (Minesota, Olmsted)		1935-1982
0,050	Grünauer-Kloevkorn	2006			Clinical	Germany	Caucasian	
0,050	Sergey	2009	23 990		Topo	USA		Post Lasik
0,020	Assiri	2005	500 000		Clinical	Saudi Arabia (Asir)	Semitic	
0,020	Stulting	2009			Topo	USA Meta		Post Lasik
0,017	Reeves	2009	2 000 000	> 60	Topo	USA		Medicare
0,010	Current	2009	9 283		Topo	USA		Post Lasik
0,002	Ihalainen	1986	260 000		Clinical	Finland	Caucasian	
0,000	Gorskova	1998			Clinical	Russia (Cheylabinsk)	Caucasian	
0,000	Gorskova	1998			Clinical	Russia (Urrals)	Caucasian	
0	Owens	2007	243	< 18	Topo	New Zealand	Caucasian	
0	Fimiani	2007	157	< 18	Clinical	Italy (Napoli)	Mediterranean	Down Syndrome
0	Wong	1997	140	"10-44"	Clinical	China (Hong Kong)	Indian / Asian	Down Syndrome

Tableau 3 : Prévalence du kératocône compilée à partir de 304 études publiées (présentée au ^{Vth} Keratoconus Expert group meeting, Londres, (©) Assouline 2014).

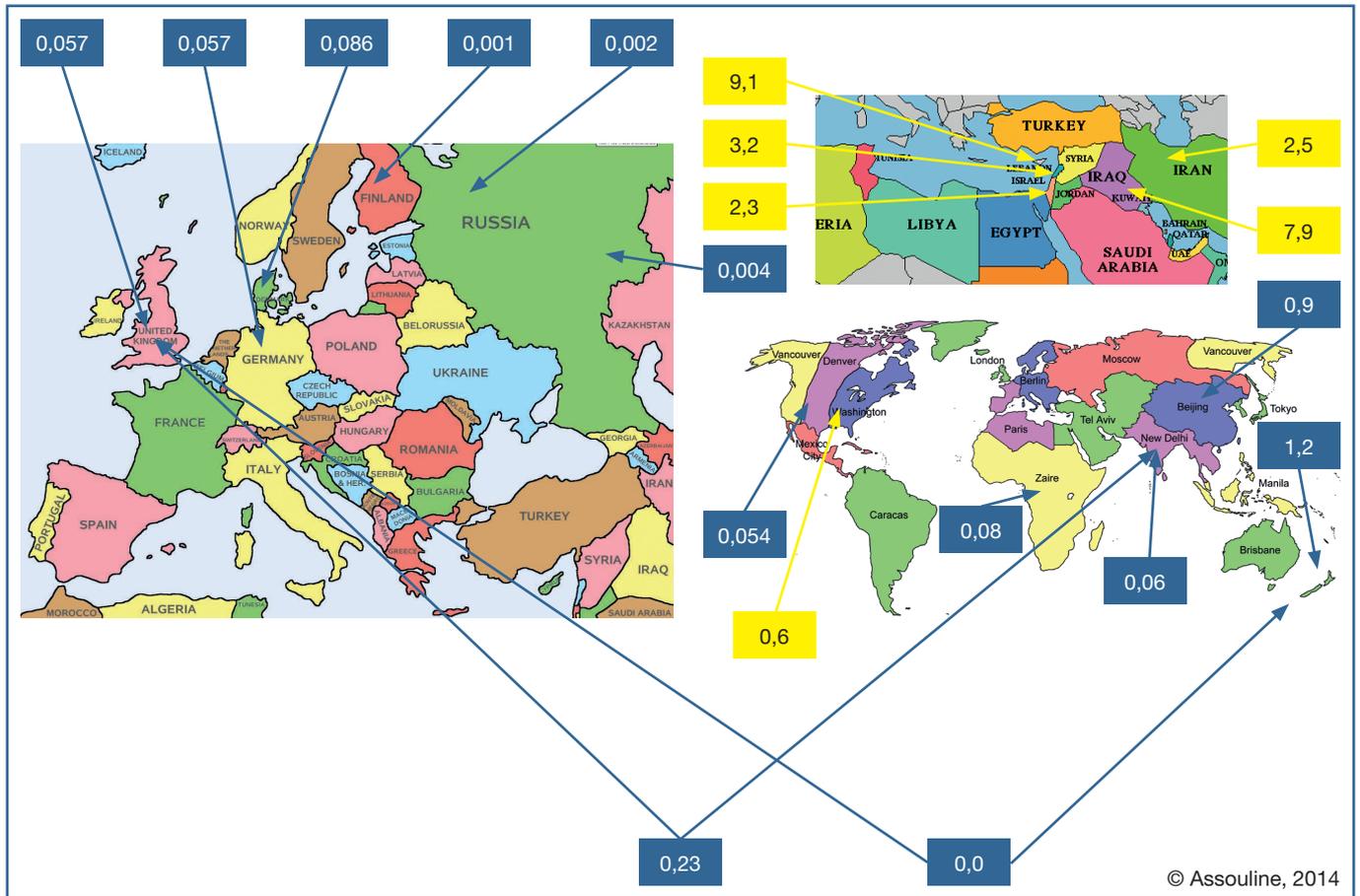


Fig. 1: La géographie du kératocône suggère un épïcentre moyen-oriental et révèle l'effet des grandes migrations (flèches). Les chiffres donnent les prévalences.

préconception unique prévaut depuis l'origine pour expliquer la maladie kératocônique. Le kératocône serait une maladie de la cornée causée par une déficience intrinsèque du tissu cornéen, dont la déformation progressive au cours du temps révélerait l'insuffisance de résistance mécanique. L'image mentale théorique qui a sous-tendu l'ensemble des recherches est donc celle, un peu simpliste, de la différence entre une planche de pin et une planche de chêne.

Cependant, après 50 ans d'études ultrastructurales, de polarimétrie, d'élastométrie, de diffractométrie des fibres de collagène, de comptage des lamelles et des cellules, de biochimie, de protéomique, de génétique ou de génomique moléculaire, aucune différence de structure n'a pu être clairement identifiée comme étant primitivement la cause de la maladie. Classiquement, on constate une élévation des collagénases de type métalloprotéinase dans la cornée, une réduction de leurs inhibiteurs (TIMP1), une augmentation des médiateurs de l'inflammation (interleukine 1, TNF, cathepsine) impliqués dans l'activation des protéinases.

L'approche la plus récente, et probablement la plus puissante, a consisté à analyser statistiquement les anomalies des protéines cornéennes dans leur ensemble. Le protéome du kératocône (enzymes, peptidases, kinases, transporteurs, récepteurs transmembranaires, régulateurs de traduction) n'a révélé que de simples pertes d'intégrité épithéliale et dégénérescence stromale non spécifiques (Chaerkady, 2013). Toutes les anomalies structurales ou biochimiques constatées dans les boutons cornéens prélevés après greffe de cornée dans des formes avancées posent la question récurrente de "la poule ou de l'œuf", restée sans réponse : ce que l'on constate est-il la cause ou la conséquence de la déformation et de l'amincissement de la cornée ?

>>> **J'avance l'hypothèse que la défaillance structurelle mécanique du tissu cornéen serait un phénomène secondaire à la déformation de la cornée et non pas primitif.**

Après plus d'un demi-siècle de recherche fondamentale infructueuse sur le tissu cornéen, il n'est pas illogique de se

poser la question d'une cause extracornéenne au kératocône. Ce que j'ai tenté récemment devant le collège d'expert internationaux auquel je contribue (*Vth Keratoconus Management Expert Group annual meeting*, Londres, septembre 2014 © Assouline). Deux études personnelles m'ont incité à remettre en question l'hypothèse prévalente d'une maladie cornéenne primitive contredite par mes résultats.

1 – On pourrait s'attendre à ce que la mesure directe de la résistance cornéenne soit clairement pathologique dans le kératocône débutant. Or, dans notre étude de la résistance mécanique de la cornée par le système ORA (Reichert) chez 320 sujets, nous avons montré **qu'il n'existait pas de différence objective significative "seuil" pour les paramètres d'hystérèse et de résistance cornéenne entre la population normale et la population des sujets porteurs d'un kératocône (fig. 2)**. Il n'y a pas donc de discontinuité claire entre cornées normales et kératocôniques sur le plan mécanique. Cette constatation surprenante a été confirmée par plusieurs publications (Mussig 2014).

2 – On attendrait également que la déformation cornéenne observée soit physiquement caractéristique d'un défaut de

structure mécanique du tissu cornéen. Pourtant, dans notre étude topographique quantitative nous avons constaté que :

- la courbure et l'épaisseur de la cornée normale sont très variables entre individus "normaux" (38 à 47 dioptries, 480 à 640 μm), sans discontinuité évidente avec les cornées kératocôniques ;

- **certains paramètres de forme tels que le rapport des sphères de référence antérieure et postérieure de la topographie d'élevation (valeur relativement constante de 1.23) ou le rapport courbure/pachymétrie local (ratio K/pach en chaque point de la cornée) semblent au contraire très finement régulés et constants** (Assouline & Angot, 2005 a & b).

J'ai donc avancé l'hypothèse que **le rapport courbure/pachymétrie local obéissait avant tout à une contrainte physique dictée par la loi de Laplace** (ou Laplace-Young-Gauss, décrivant la mécanique des sphères à paroi mince). La loi de Laplace énonce **qu'à tension pariétale (T) et pression interne (P) constantes, plus le rayon de courbure (R) diminue plus l'épaisseur de la paroi (pach) s'amincit, et vice versa.**

$$2 R/pach = T/P$$

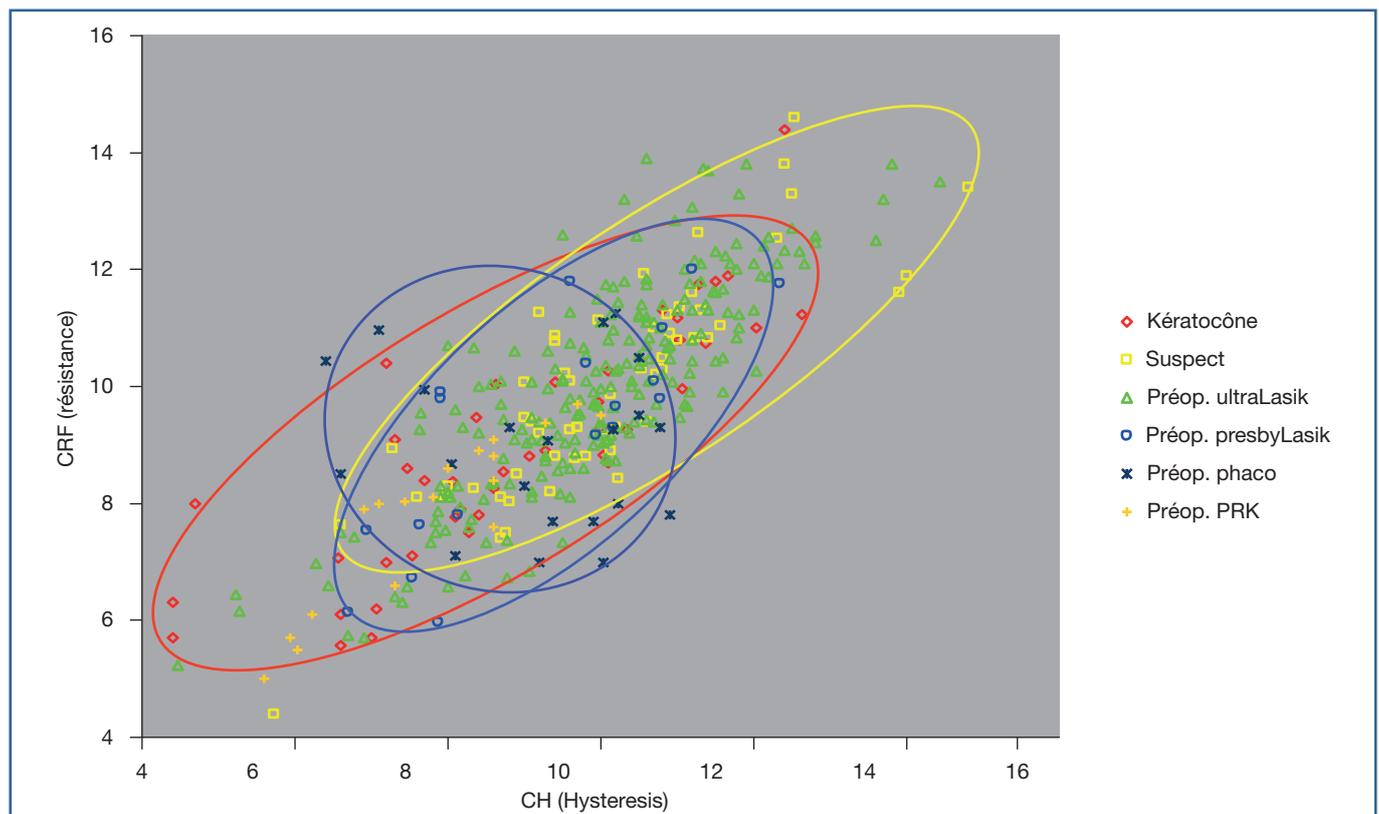


Fig. 2 : Étude de l'hystérèse et de la résistance cornéenne par l'ORA chez 320 yeux montrant l'absence de démarcation biomécanique seuil entre kératocône et cornée normale (Assouline M, Girard C *et al.* 2004).

La loi de Laplace décrit aussi bien ce que l'on observe pour le kératocône que pour un ballon de baudruche ou une bulle de savon. Cela explique, par exemple, que l'épaisseur de l'épithélium cornéen augmente localement après aplatissement d'une zone cornéenne et diminue au-dessus d'un bombement focalisé : ce que l'on constate facilement après chirurgie réfractive au laser Excimer ou dans le kératocône, et qui est confirmé par de nombreuses études.

La loi de Laplace permet de comprendre que la paroi d'une sphère peut devenir plus mince en même temps que son rayon de courbure diminue (augmentation de la cambrure) sans altération préalable du tissu en termes de tension pariétale (résistance mécanique) ou de pression interne. Elle suggère donc que **le tissu cornéen n'aurait pas besoin, jusqu'à un certain point, d'être pathologique pour expliquer les modifications anatomiques observées**. Quels que soient l'amincissement et l'augmentation de courbure de la cornée, le tissu cornéen peut être présumé normal si le rapport K/pach demeure constant. Au-delà d'un certain stade, la défaillance mécanique de la cornée modifie la tension pariétale et le rapport K/pach se modifie, localement (variance) puis de façon plus diffuse. Mon hypothèse ouvre donc **la perspective originale d'une cause initialement extracornéenne à la déformation cornéenne**.

Deux facteurs extracornéens principaux conjugués me semblent pouvoir expliquer l'apparition et l'évolution du kératocône en dehors de toute anomalie initiale du tissu :

- les microtraumatismes cornéens (frottement oculaire) ;
- les anomalies développementales de régulation de la forme de la cornée dans le contexte d'une défaillance d'origine neurosensorielle du processus emmétropisant de l'œil.

>>> Microtraumatismes cornéens

Les microtraumatismes, notamment le frottement oculaire, ont été reconnus depuis longtemps comme facteurs aggravants de l'évolution du kératocône et comme facteur de risque de sa forme aiguë (hydrops cornéen) (83 publications). Ces microtraumatismes sont associés à un certain nombre de pathologies inflammatoires favorisant le frottement oculaire (atopie, allergie oculaire, hyperexpression de l'interleukine 1 dans les larmes et le tissu cornéen, hyperexpression des protéases cornéennes et lacrymales). Cette expression des médiateurs de l'inflammation associée au kératocône laisse entrevoir un rôle de facteurs épigénétiques (expression dynamique des gènes liée à l'environnement) associé aux facteurs de risque génétiques classiques (variants mutés de gènes connus).

On retrouve également la notion de problèmes comportementaux (frottement oculaire compulsif, par exemple dans la trisomie 21 ou le syndrome de Gilles de la Tourette, ou appui sur les phalanges des doigts pendant le sommeil).

>>> Je postule que le facteur microtraumatique est un facteur codépendant de la déformation cornéenne qui serait donc un facteur codéclenchant ou "co-initiateur" à part entière de la maladie, en dehors d'un simple facteur aggravant classique.

En effet, le frottement oculaire est l'un des symptômes principaux de la fatigue visuelle par le biais de la blépharite accommodative qui lui est associée. Le frottement oculaire est la conséquence habituelle de l'absence de correction ou de la correction imparfaite d'une hypermétropie, d'un astigmatisme régulier ou irrégulier ou d'une myopie surcorrigée. Selon moi, la phase de latence du kératocône donne ainsi lieu à un cycle d'aggravation, spontanément amplifié :

- astigmatisme irrégulier modéré compatible avec une acuité normale ;
- absence de correction ;
- fatigue visuelle ;
- blépharite accommodative ;
- prurit palpébral ;
- frottement oculaire diurne et/ou nocturne ;
- majoration de la déformation cornéenne ;
- majoration de l'astigmatisme irrégulier ;
- correction imparfaite de l'astigmatisme et surcorrection myopique ;
- fatigue visuelle ;
- blépharite accommodative ;
- frottement oculaire, etc.

Le déclenchement de ce cycle serait initialement lié à l'apparition un astigmatisme irrégulier (coma) par défaillance du développement d'emmétropisation du globe analogue à celui de la myopie.

>>> Kératocône et myopie forte partagent des caractéristiques pathologiques communes

Partant de l'hypothèse d'une cause extracornéenne au kératocône, il nous a paru intéressant de rapprocher le kératocône de la myopie forte sur le plan pathogénique. Intrinsèquement, kératocône et myopie forte comportent une pathologie anatomique comparable :

- déformation des pôles antérieur ou postérieur de l'œil dans le sens d'une augmentation irrégulière de la courbure, respectivement de la cornée et de la sclère ;

- amincissement et diminution de la rigidité de la paroi oculaire, progressifs tout au long de la vie ;
- rupture habituelle et précoce de la couche mécaniquement significative de la structure multilamellaire, couche de Bowman et membrane de Bruch respectivement ;
- rupture exceptionnelle et tardive de la couche mécaniquement non significative de la structure, endothélio-Descemet et rétine respectivement ;
- effet amétropisant dans le sens d’une myopie et d’un astigmatisme évolutifs ;
- effet aberrométrique sur le front d’onde dans le sens d’une majoration de l’aberration sphérique et de la coma.

>>> Par analogie avec la pathogénie de la myopie forte, je postule que le kératocône résulterait d’une dysrégulation neurosensorielle du processus emmétropisant de l’œil.

Le processus emmétropisant de l’œil est l’un des mécanismes les plus fascinants de la biologie développementale, car il permet au cours de la croissance des tissus du globe la mise en place spontanée d’une harmonie géométrique exacte entre la courbure des dioptries successifs (faces antérieures et postérieures de la cornée et du cristallin) et la longueur axiale de l’œil, condition impérative de la focalisation de l’image sur la rétine.

La régulation de la longueur axiale de l’œil au cours de la croissance est relativement bien élucidée (Wallman 2004). Le signal visuel résultant de la focalisation précise des rayons lumineux incidents par le système optique de l’œil (cornée + cristallin) est capté par les photorécepteurs puis “interprétés” par les champs récepteurs rétiniens, avant transmission aux cellules ganglionnaires. L’activité régulatrice des cellules bipolaires rétinienne dopaminergiques, lesquelles jouent un rôle analogue à celui des microprocesseurs intégrés dans les capteurs vidéo-graphiques a été bien étudiée.

Il existe 11 types de cellules bipolaires selon leur morphologie, leurs marqueurs, leur réponse *on* ou *off* à la lumière, et leur connexion synaptique (*input*) avec les cônes ou les bâtonnets. Les connexions des cellules bipolaires au niveau de la plexiforme interne et avec les réseaux de cellules amacrines sont importantes pour l’intégration de la sensibilité au contraste et un prérequis essentiel pour une acuité visuelle de haute résolution (Chakraborty 2014). De très nombreux modèles expérimentaux (chez le poulet, le singe) ont démontré que la qualité de l’image rétinienne déterminait précisément la croissance axiale (ou même régionale) de l’œil. La privation sensorielle est ainsi le moteur primitif de la croissance axiale de l’œil, responsable de la forte myopie et de la déformation

sclérale, laquelle peut être considérée comme secondaire. Le mécanisme moléculaire présumé de ce mécanisme d’ajustement est la régulation, par les cellules bipolaires dopaminergiques, de la production du facteur de croissance (VEGF) favorisant l’inflation choroïdienne et l’expansion sclérale.

En revanche, il n’y a curieusement **aucune donnée scientifique disponible sur la régulation éventuelle de la forme de la cornée par le message visuel** ou son implication dans le processus emmétropisant de l’œil. Il paraît théoriquement impossible que cette régulation fasse défaut, la cornée représentant deux tiers de la puissance optique de l’œil. La régulation de la forme de la cornée par des facteurs moléculaires influençant l’expression des régulateurs du catabolisme cornéen (métalloprotéinase, TIMP1) a été démontrée.

>>> Je postule que l’intégration sensorielle de l’image visuelle, au niveau des cellules bipolaires par exemple, joue un rôle régulateur de la forme de la cornée au cours de son développement.

Certains cas cliniques signalent l’association d’affections rétinienne ou neurosensorielles au kératocône, mais ces associations pourraient être fortuites compte tenu de la prévalence élevée du kératocône. La maladie de Leber, certaines rétinites pigmentaires, ainsi que la dystrophie des cônes et des bâtonnets associée au kératocône, font intervenir le gène CRB1. Un kératocône unilatéral a été observé dans un cas de dysversion papillaire (Ciftci 2011). Des fossettes papillaires ont été notées dans un cas de kératocône bilatéral (Fasciani 2008).

Une étude systématique montre une plus grande taille de disque, une plus grande variation de hauteur de disque, une plus grande excavation et une profondeur d’excavation augmentée dans le kératocône (Cankaya AB. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2012;43:401-7).

D’autres études suggèrent une dysfonction rétinienne dans le kératocône. La qualité d’image y est réduite, à niveau d’aberrations optiques d’ordre supérieur identiques (Miháltz, 2011). La sensibilité au contraste ajustée pour les aberrations optiques (*Neural CSF*) est réduite (Michael, 2011). L’optique adaptative corrigeant les aberrations optiques d’ordre supérieur ne permet pas de normaliser la vision (Sabesan 2009). L’analyse en microERG montre une altération de la densité de la réponse rétinienne (Moschos 2013).

J’ai enfin observé, depuis 20 ans, une trentaine de cas d’hypermétropie forte (+7.00D ou plus) chez des femmes

de petite taille (inférieure à 153 cm), pour lesquelles une forte augmentation de courbure de la cornée (pseudokératocône, supérieur à 48D) a été notée, suggérant une relative adaptation de la forme de la cornée à l'insuffisance de croissance axiale du globe au cours du développement de l'œil.

>>> La génétique moléculaire vient étayer le rôle des cellules bipolaires dopaminergiques de la rétine dans la pathogénie du kératocône et de la myopie forte.

Les travaux de génétique moléculaire récents ont permis de se détacher du tissu cornéen pour rechercher, par pures corrélations statistiques, les variants des gènes potentiellement associés au kératocône, sans préjuger d'une origine cornéenne.

Nous avons analysé les publications récentes de génétique moléculaire pour étayer notre hypothèse d'une régulation rétinienne de la forme de la cornée.

Parmi les 17 gènes les plus constamment rapportés, associés au kératocône par des études utilisant une stratégie de gène candidat, d'association (*linkage*) ou par approche du génome entier (*genome wide scan*), nous nous sommes intéressés particulièrement au gène VSX1 (*Visual System Homeobox 1 - homo sapiens*) (Bisceglia 2005, Abu-Amro 2014).

Le gène VSX1 code pour une protéine contrôlant les gènes impliqués dans l'expression des pigments rouge/vert de la rétine. VSX1 régulerait les opsines rétinienne à un stade précoce du développement et par la suite la différenciation des cellules bipolaires de la rétine.

Contre toute attente, ce gène n'est pas clairement exprimé dans la cornée. Des mutations de ce gène sont associées au kératocône en Europe, à la myopie forte en Chine du sud et à la dystrophie postérieure polymorphe (Wheeler 2012).

Le gène codant pour l'HGF (*hepatocyte growth factor*) serait également conjointement associé au kératocône et aux amétropies en Chine.

D'autres gènes candidats (CHB10, miR-184, DOCK9, SOD1, RAB3GAP1, TGFBI, IPO5, and STK24) en relation avec le métabolisme du collagène ou l'inflammation suggèrent une origine génétique complexe pour le kératocône, dont l'expression clinique très variable ferait également une large place aux facteurs épigénétiques environnementaux (frottement oculaire, corrélée à l'inflammation d'origine allergique ou atopique).

>>> Kératocône et myopie forte ont peut-être contribué à l'émergence de la civilisation de l'écrit.

La distribution épidémiologique de la prévalence du kératocône centrée sur le Moyen-Orient, indiquée par notre analyse de la littérature, rappelle fortement celle de la myopie forte. La plus importante concentration de sujets myopes forts au monde est localisée en Chine du sud, l'autre grand foyer mondial de développement de la civilisation vers -6 000 à -1 600 ans avant JC, contemporain de la transition mésopotamienne.

Nous pouvons imaginer que les mutations de VSX1 à cette période ont favorisé l'apparition d'un nouveau phénotype visuel (kératocône et myopie forte) favorisant la vision très rapprochée au détriment de la vision de loin.

Nous formulons l'hypothèse que cette configuration visuelle très défavorable au statut fonctionnel de nomade/chasseur/cueilleur a pu concourir ou accompagner la transition vers une "spécialisation individuelle" des sujets atteints, au service d'une organisation sociale hautement administrée de type cité/éleveur/agriculteur.

Le formidable développement de ces organisations sociales, simultanément en Mésopotamie et en Chine du sud, est contemporain de l'émergence des protoécritures, rapidement remplacées par les systèmes d'écritures. Ces écrits anciens (tablettes cunéiformes sumériennes, signes de Vinca de Tartarie, signes de Jihau en Chine) ont étonné les archéologues par leur nombre (plusieurs millions de tablettes assyriennes) et par la densité d'informations atteinte du fait de la très faible taille des caractères utilisés. Les premières tablettes chaldéennes ont par exemple nécessité des loupes spéciales pour leur déchiffrement.

La petite taille des caractères cunéiformes était, en partie, nécessairement liée aux supports utilisés en l'absence des grandes surfaces de papyrus ou de papier moderne (jetons ou tablettes d'argile). Ces graphies minuscules, conservées même pour des textes de très grande longueur, frappent le bon sens de l'ophtalmologiste et suggèrent que ceux qui utilisaient habituellement ce mode d'écriture, en l'absence de tout moyen de compensation de la presbytie pour les plus âgés d'entre d'eux, devaient être porteurs d'une forte amétropie myopique ou d'un kératocône.

Un constat comparable peut être fait pour le travail des fils et granules d'or dans la bijouterie étrusque, dont la finesse n'a jamais été égalée par la suite, y compris à l'époque moderne.

>>> Pour la pratique on retiendra...

La cause précise du kératocône demeure inconnue.

Mes hypothèses personnelles sont les suivantes.

- Le tissu cornéen est initialement normal dans le kératocône, comme le suggèrent l'absence de valeur seuil dans les études de résistance mécanique ou la constance du rapport kératométrie/pachymétrie focale de la topographie cornéenne (loi de Laplace).
- Une anomalie d'origine neurosensorielle de la régulation de la forme de la cornée dans le processus d'emmétropisation du globe et les microtraumatismes cornéens (dont le frottement oculaire) se conjuguent pour déformer progressivement la cornée, selon un cycle d'aggravation spontanée autoentretenu par l'interaction de ces deux facteurs.
- Les mutations (variants) du gène VSX1 contrôlant la différenciation des cellules dopaminergiques bipolaires de la rétine (non exprimées dans la cornée mais fréquemment associées, contre toute attente, au kératocône,) expliquerait cette dysrégulation de la forme de la cornée dans le processus emmétropisant du globe par analogie avec la myopie forte.
- Des facteurs épigénétiques (gènes exprimés de façon dynamique en relation avec l'environnement) associés à l'inflammation ou au catabolisme du collagène cornéens (allergie, atopie) expliquent la variabilité de l'expression de la maladie.

Les conséquences de ces hypothèses, si elles se révèlent exactes, sont les suivantes.

- Le dépistage de la maladie devrait être ultra précoce pour enrayer à temps le cycle d'aggravation autoentretenu.
- La prise en charge thérapeutique devrait mettre l'accent par ordre de priorité :
 - sur la prévention des microtraumatismes cornéens (traitement de l'allergie, de la blépharite, de la fatigue visuelle par une correction visuelle optimale, traitement comportemental);
 - sur la correction optimale de la vision par lunettes, lentilles de contact rigides ou moyens chirurgicaux avec, pour objectif principal, de réduire la coma et l'aberration sphérique et non seulement l'anomalie sphérocyindrique classique;
 - sur le renforcement mécanique de la cornée, systématique et préventif avant l'âge de 18 ans, ou en fonction de la constatation effective d'une déformation par la suite.

Le prolongement de ces hypothèses dépasse également le cadre de la pathologie cornéenne et l'ophtalmologie.

L'apparition de variants de VSX1 à l'ère post-néolithique, associée au kératocône et à la myopie forte, aurait contribué à la spécialisation progressive dans des tâches visuelles de près des sujets atteints devenus inaptes aux tâches visuelles de loin. Cette spécialisation aurait contribué de façon indirecte à l'émergence des systèmes d'écriture, déclenchant ou accompagnant la transition rapide des sociétés de nomades/ chasseurs/cueilleurs vers l'organisation sociale hautement administrée de type cités-états/éleveurs/agriculteurs dans les régions concernées par ces mutations (Mésopotamie et Chine du sud) il y a 4 000 à 6 000 ans.

II TRAITEMENT

>>> Objectifs

L'objectif du traitement du kératocône est double :

- prévenir, stabiliser ou corriger la déformation de la cornée pour éviter ou retarder le recours à la greffe ;
- réhabiliter la vision.

Il est donc important de gérer chaque cas en fonction de ces deux impératifs avec rigueur.

Continuer à équiper en lunettes ou en lentilles rigides un kératocône évolutif chez un sujet jeune sans mettre immédiatement en œuvre une stratégie de prévention du frottement oculaire, de surveillance évolutive efficace, de renforcement structurel de la cornée, est aujourd'hui une faute médicale, qui implique une réelle perte de chance pour le patient à long terme.

La difficulté d'évaluer les traitements disponibles réside dans la diversité et la complexité des critères d'efficacité à court terme et surtout à long terme.

- Amélioration de la topographie de la cornée ;
- Amélioration de l'aberrométrie du front d'onde cornéen ou oculaire ?
- Gain d'acuité visuelle corrigé et non corrigé ?
- Amélioration réfractive et indépendance vis-à-vis d'une correction ?
- Gain de qualité de vision (contrastes, distorsions, fluctuations visuelles, éblouissement, halos, fatigue visuelle) ;
- Prévention de l'amincissement progressif de la cornée ?
- Prévention de la dégradation biomécanique progressive de la cornée ?

- Capacité à retarder/éviter la greffe de la cornée ou améliorer son pronostic ?
- Évolution de la tolérance ultérieure aux lentilles de contact ?
- Amélioration de la qualité de vie ?
- Satisfaction subjective exprimée par le patient ?

Les caractéristiques générales en termes de bénéfice/risque/coût de chacun des traitements sont résumées dans le **tableau 4**. Un arbre décisionnel actualisé est proposé dans la **figure 3**.

>>> **Segments intracornéens**

Les segments intracornéens introduits en 2000 par Colin, présentent un rapport bénéfice/risque exceptionnellement favorable pour le traitement du kératocône (Vega-Estrada 2013). Plusieurs types de segments sont disponibles (**tableau 5**). Le choix des segments est fonction du nomogramme du fabricant qui tient compte de l'examen topographique préopératoire (de préférence une topographie d'élévation fiable, de type Pentacam), de la carte pachymétrique et de la réfraction du patient. Les anneaux intracornéens (355° Keraring 5 mm, ou Myoring) sont

réservés au traitement des kératocônes centraux peu astigmatés et forts myopes. Une correction de 12 à 18 dioptries de myopie est souvent obtenue (**figure 4**).

La technique manuelle, moins confortable, plus difficile, moins prédictible, plus risquée (perforation endothéliale, risque d'ex-trusion postopératoire), et moins efficace pour la réduction de la coma, devrait être abandonnée définitivement au profit de l'implantation après dissection au laser femtoseconde (7 secondes) et insertion directe (3 minutes).

Les indications actuelles se sont élargies et concernent tous les patients porteurs d'un kératocône de pachymétrie supérieure à 380 µm et d'apex topographique inférieur à 62 dioptries, dont la meilleure acuité corrigée en lunettes est abaissée ou si une correction réfractive du kératocône est souhaitée en cas d'intolérance aux lunettes, ou aux lentilles ou de baisse de qualité de vision subjective.

Les valeurs limites préconisées dans la note de cadrage de la HAS (400 µm de pachymétrie et 55D de courbure à l'apex)

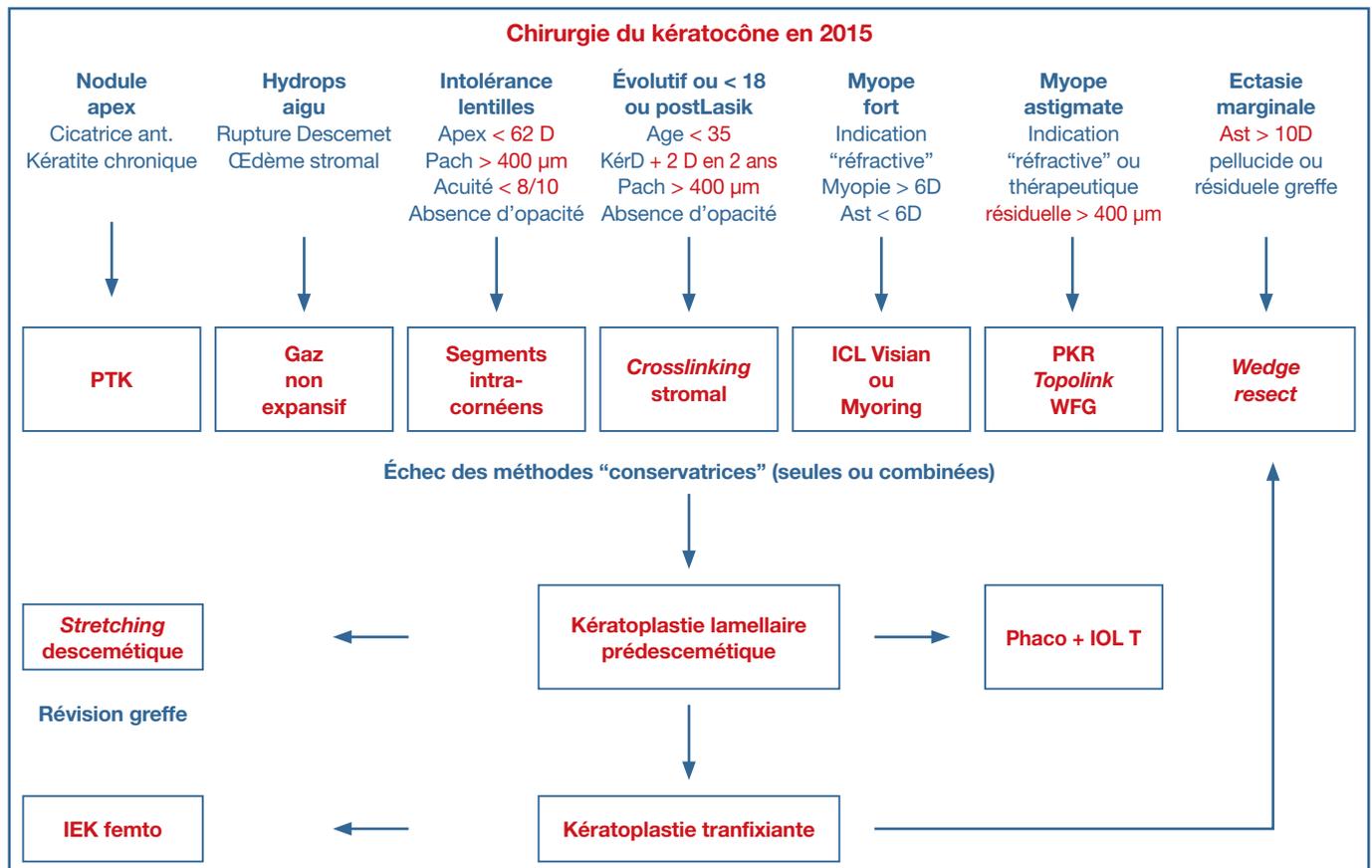


Fig. 3: Indications chirurgicales.

	Lunettes	Lentilles souples	Lentilles rigides	PTK nodule apical	Segments intra-cornéens	Cross-linking	PTK Excimer topolink	Implant phaque ICL torique	Greffe lamellaire	Greffe perforante	IEK femto-seconde	Wedge resection
Bénéfices et avantages												
Amélioration de la vision à un niveau "normal" avec ou sans lunettes	limité	limité	90% limité	20% oui	60% oui	non	60% oui	60% oui	75% oui	75% oui	30% oui	50% oui
Gain d'acuité visuelle corrigée	non	non	non	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Gain d'acuité visuelle non corrigée	non	non	non	oui	oui	non	oui	oui	oui	souvent	oui	oui
Amélioration réfractive	non	non	non	oui	oui	non	oui	oui	souvent	souvent	oui	oui
Amélioration de la qualité de vision	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
● Contrastes	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
● Distorsion	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
● Fluctuations visuelles	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
● Éblouissement	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
● Halos	non	non	oui	oui	différés	non	oui	différé	oui	oui	oui	oui
● Fatigue visuelle	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Décal de réhabilitation visuelle	1 j	1j	15j	3j	0	4j	4j	0	6-12 mois	12-18 mois	1j	1J
Confort oculaire	oui	oui	variable	oui	oui	oui	oui	oui	différé	différé	oui	oui
Amélioration de la topographie de la cornée	non	non	non	oui	oui	minime	oui	non	oui	oui	oui	oui
Amélioration de l'aberrométrie de l'œil	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Prévention de l'amincissement progressif de la cornée	non	non	non	non	probable	oui	?	non	non	non	non	???
Prévention de la dégradation biomécanique progressive de la cornée	non	non	non	non	oui	oui	?	non	non	non	non	oui
Capacité à retarder / éviter la greffe de la cornée ou améliorer son pronostic	non	non	non	oui	oui	oui	?	oui	95%	95%	non	oui
Evolution de la tolérance ultérieure aux lentilles de contact	non	non	variable	oui	variable	?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Amélioration de la qualité de vie	variable	variable	variable	oui	oui	?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Satisfaction subjective exprimée par le patient	variable	variable	variable	oui	oui	?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Risques et inconvénients												
Hospitalisation									oui	oui		
Invalidité / douleur postopératoires				3j	non	3j	3j	non	8j	8j	3h	8j
Kératite transitoire retard de cicatrisation		oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui
Infection grave de la cornée		0,0004	0,00005	0,001	0,001	0,01	0,001	non	0,01	0,05	0,001	possible
Infection grave intraoculaire							0,0001	0,0001		0,002		théorique
Cicatrice cornéenne centrale gênant la vision			0,1			0,01	0,001					
Rupture traumatique ou perforation cornéenne										0,005	0,001	possible
Rejet									0,05	0,05		
Phototraumatisme cristallinien ou rétinien						???			0,005	0,005		
Glaucome cortisonique									oui	oui		
Cataracte précoce							0,005	0,005	oui	oui		
Transmission d'agent viral systémique									théorique	théorique		
COÛTS MOYENS ESTIMÉS SUR 10 ANS (en euros)*												
Total par œil	2600	4500	6000	600	1000	700	950	2100	4250	4250	800	1000
Dispositif médical/grefon	2250	3500	5000		300			900	1250	1250		
Frais d'intervention/hospitalisation habituels				100	200	200	450	400	2000	2000	400	400
Honoraires médicaux spécialisés habituels*	350*	500*	500*	500	500	500	500	800	1000	1000	400	600
Consultation de suivi spécifique												
Prise en charge par l'Assurance maladie	forfait	forfait	forfait	oui	si accord**	si accord**	si accord**	non	oui	oui	si accord**	si accord**
Prise en charge par l'assurance complémentaire santé	forfait	forfait	forfait	oui	si accord**	si accord**	si accord**	si accord**	oui	oui	si accord**	si accord**

* sur la base d'une seule consultation annuelle, non cumulée, par œil.

** si entente préalable dérogatoire accordée (rarement obtenue).

Tableau 4 : Rapport bénéfice/risque/coût des différents traitements du kératocône.

	Intacs	Intacs SK	Keraring	Ferrara ring	Kératacx	Myoring
Section	hexagone	elliptique	prismatique	triangulaire	triangulaire, adoucie	triangulaire
Épaisseur	250-450	400-450	150-350	150-350	100-350	200-320
Incrément	25-50	50	50	50	50	
Arc	90°, 120°, 160°, 210°	90°, 120°, 160°, 210°	90°, 120°, 160°, 210°, 355°	90°, 120°, 160°, 210°	45°, 90°, 120°, 160°, 210°, 320°	360
Diamètre	7.0	6.0	5.0-5.5 S/5 5.5-6.0 S/6	5.0-6.0	5.1-5.7 P 5.8-6.0 SP 6.8-7.0 V	5.0-8.0
Fabriqueur	Addition Technology	Addition Technology	Mediphacos	Ferrara Ophtalmics	Imperial Medical	Dioptex
	Sunnyvale	Sunnyvale	Belo Horizonte	Belo Horizonte	Cartersville	Linz
	California, USA	California, USA	Brésil	Brésil	Georgia, USA	Autriche
Approuvé FDA	oui	non	non	non	non	non
Marquage CE	oui	oui	oui	oui	oui	oui

Tableau 5: Segments intracornéens disponibles sur le marché.

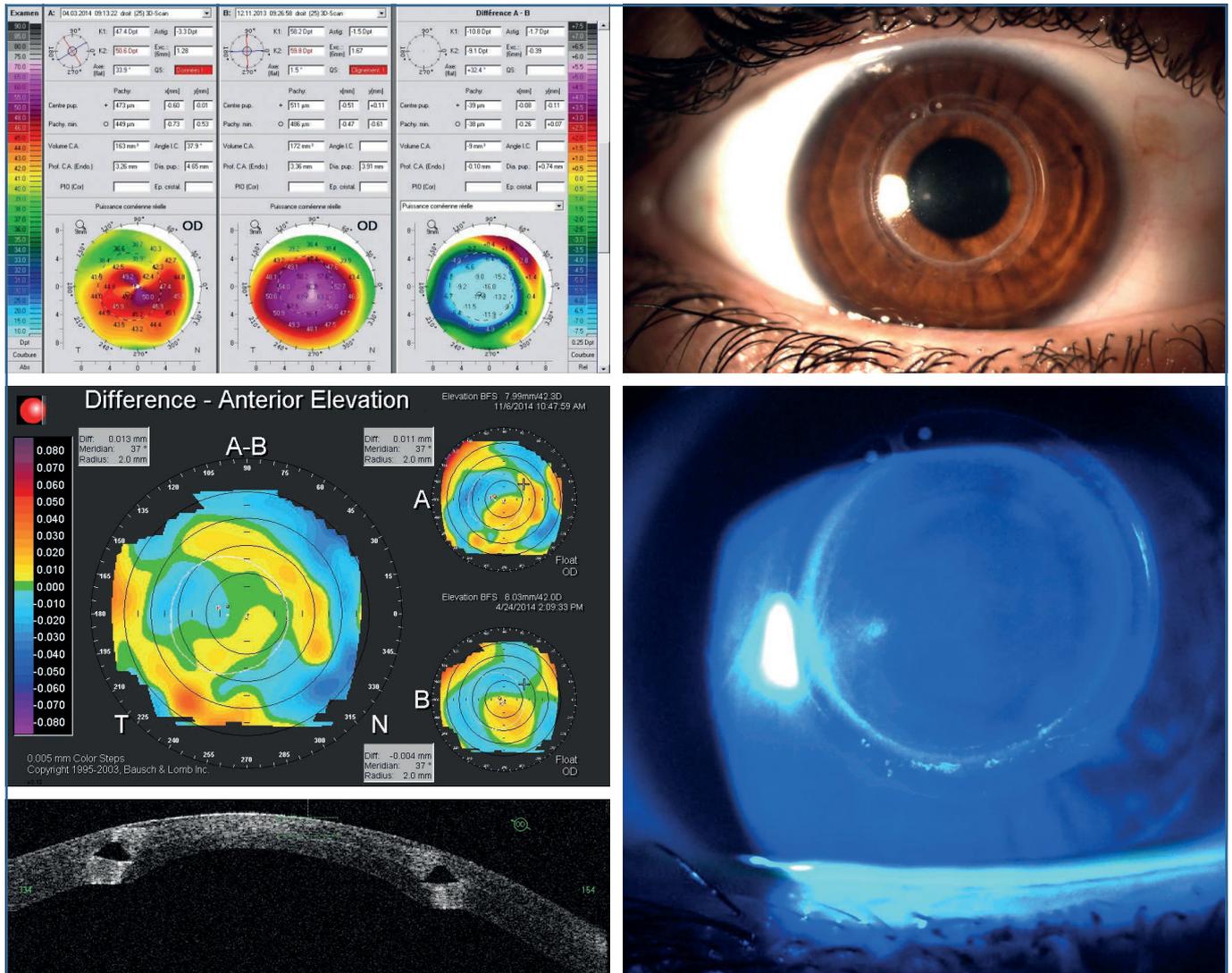


Fig. 4: Kéraring 355°.

ne reflètent pas notre expérience pratique et celle de nos collègues internationaux, ni ne recourent les préconisations des laboratoires fabricants. En dessous de ces valeurs, l'efficacité visuelle de l'intervention sera certainement meilleure, mais il paraît impensable de poser une indication de greffe de cornéen chez un patient dont les valeurs seraient au-dessus de ces seuils arbitraires sans avoir tenté une implantation de SIC, les résultats bien que moins constants étant le plus souvent satisfaisants et préférables à la prise de risque d'une greffe.

Dans ces conditions, le **taux de complications** observé est virtuellement nul. La réversibilité est habituellement parfaite, bien que l'extraction puisse être légèrement difficile en cas d'implantation ancienne. On observe dans ces quelques cas d'explantation une persistance de l'effet topographique des segments intracornéens.

Les **bénéfices fonctionnels** des segments intracornéens sont pratiquement constants en terme de qualité de vision (réduction de la distorsion, amélioration réfractive) malgré la perception de halos transitoires peu gênants avec les nouvelles géométries de section (prismatique, elliptique ou triangulaire adoucie).

Le **gain d'acuité visuelle**, souvent spectaculaire, dépend de la meilleure acuité préopératoire corrigée. Lorsque celle-ci est supérieure à 6/10, 38 % des patients gagnent au moins une ligne. Lorsqu'elle est inférieure à 4/10, 83 % des patients gagnent au moins une ligne (jusqu'à 9 lignes d'acuité). Pratiquement tous les patients myopes et astigmatés sont améliorés sur le plan réfractif. L'hypermétropie préopératoire, très rare, est cependant souvent majorée, mais avec un gain fréquent de qualité de vision. L'aberrométrie du front d'onde, difficile à mesurer après implantation du fait de l'interférence des SIC avec la pupille d'entrée, ne semble pas significativement modifiée.

L'adaptation des **lentilles de contact** en cas de persistance d'une limitation visuelle dans les formes avancées, est possible avec mes modèles adaptés, souvent de plus grand diamètre.

La question résiduelle essentielle est de savoir si les segments intracornéens permettent de stabiliser la forme de la cornée.

Nous avons présenté en 2013 ("Keratoconus Management Expert Meeting" (octobre 2013, Amsterdam) une étude sur 4 ans de l'effet des segments intracornéens sur la topographie cornéenne, montrant que cet effet progresse pendant 4 ans au moins, chez les patients n'ayant pas subi de Lasik et âgés de plus de 18 ans (**figure 5**). **La figure 6** montre l'exemple d'un patient dont la topographie s'est encore améliorée significativement entre la 4^e et la 6^e année après implantation d'un Intacs inférieur.

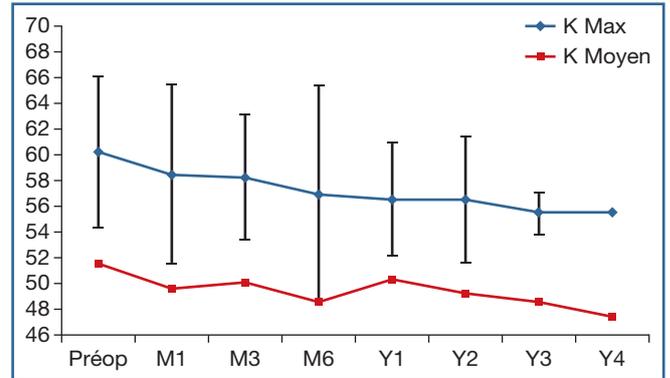


Fig. 5: Amélioration de la forme cornéenne pendant 4 ans après implantation de segments intracornéens : analyse quantitative, topographie Orbscan Anterior Axial Curvature Max and Mean K (6 mm diameter zone).

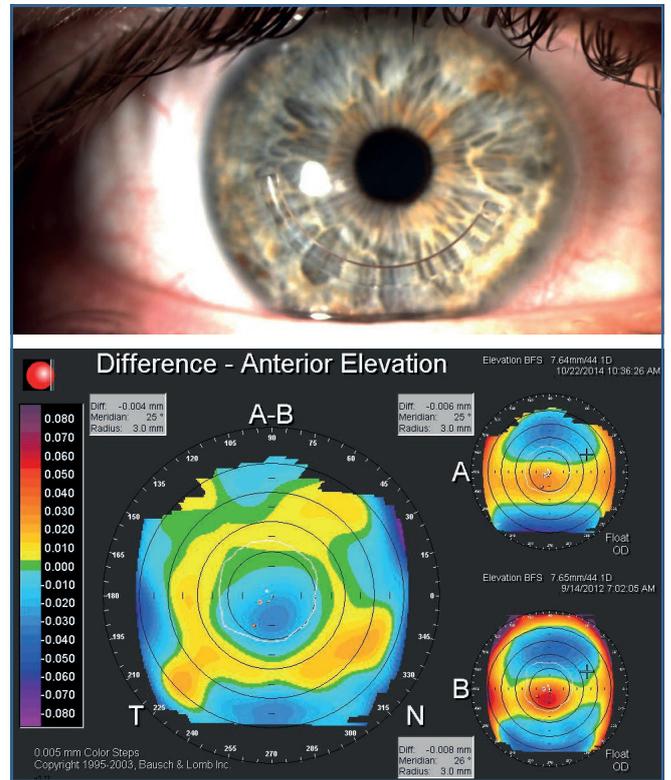


Fig. 6: Effet progressif d'un Intacs sur la topographie cornéenne de la 4^e à 6^e année postopératoire.

De ce fait, il paraît logique de proposer les segments intracornéens (SIC) en première intention et de ne pratiquer le *cross-linking* que secondairement, en cas de stabilisation de l'effet cornéen des SIC ou de progression manifeste de la déformation cornéenne sur la carte différentielle de topographie cornéenne d'élévation, et en utilisant si possible deux méthodes différentes (par exemple, Orbscan + Pentacam). Un *crosslinking* avant ou simultanément à l'implantation de SIC expose, à mon avis, à une moindre efficacité des segments pour corriger la forme

de la cornée, dont la résistance mécanique aura été augmentée avant qu'ils ne puissent agir.

>>> Crosslinking

Le *crosslinking* (photopolymérisation du collagène stromal par la riboflavine activée par les UVA) introduit en 2003 par Theo Seiler est indiqué en cas d'évolutivité démontrée du kératocône (majoration d'une dioptrie ou de 10 μm de la topographie d'élévation en 1 an) : à condition de disposer d'une épaisseur résiduelle d'au moins 400 μm (ou d'utiliser éventuellement une lentille de contact précornéenne peropératoire dans le cas contraire). Il est très important de comprendre que l'absorption des UVA par une concentration suffisante de riboflavine sur une épaisseur suffisante est nécessaire pour éviter une exposition endothéliale, cristallinienne ou rétinienne, phototoxique ou phototraumatisante.

L'instillation de riboflavine 0,1 % iso-osmolaire pendant 30 minutes est suivie d'une exposition UVA (365 nm, 3 mW/cm²) pendant 30 minutes avec l'un des dispositifs homologués (Avedro, Peschke ou CSA VegaX Horus Pharma). Des mesures strictes de photoprotection additionnelles doivent être prises (myotique préopératoire, contrôle visuel de la concentration en riboflavine dans la chambre antérieure, mesure peropératoire de la pachymétrie après désépithélialisation, protection du limbe, vérification de la fluence UVA).

De multiples variantes du *crosslinking* classique (*épithélium off*) sont en cours d'étude :

- protocole accéléré 9 mW/cm² pendant 10 minutes ou même 30 mW/cm² 3 minutes (Avedro et Avedro rapide) largement adopté ;
- riboflavine hypo-osmolaire permettant d'hyperhydrater le stroma désépithélialisé pour augmenter son épaisseur de 360 à 400 μm ;
- protocole *épi on* ou transépithélial utilisant une riboflavine hypotonique pendant un temps prolongé (notamment pour les cornées de 360 à 400 μm) pour éviter les inconvénients de la désépithélialisation ;
- iontophorèse favorisant la pénétration de la riboflavine transépithéliale grâce à un champ électrique faible appliqué à la surface cornéenne.

Le *crosslinking* pose actuellement plusieurs problèmes

- Indications excessives par des chirurgiens non spécialisés, sur des kératocônes non clairement évolutifs, souvent au détriment des protocoles permettant une meilleure réhabilitation

visuelle préalable (PTK, *topolink*, et surtout segments intracornéens). Il est en effet probable que le *crosslinking* préalable réduit l'efficacité réfractive et topographique des segments intracornéens.

- Dégradation visuelle immédiate, chez le sujet jeune (notamment adolescent) présentant une acuité visuelle convenable, par aplatissement et recentrement du cône interférant avec l'axe visuel.
- Retard de cicatrisation, de *haze* cornéen, d'infection sévère de la cornée (environ 1 % des cas).
- Risque phototoxique mal identifié, notamment à long terme en cas de protocole opératoire insuffisamment rigoureux, de dysfonctionnements de l'équipement, ou de protocole alternatif non validé scientifiquement.
- Absence de prise en charge systématique par l'Assurance maladie et les complémentaires santé.

Pour ces raisons, le choix d'un *crosslinking* devrait être soumis systématiquement à la vérification de l'évolutivité du kératocône par au moins trois examens topographiques fiables (combinaison de deux méthodes différentes, arrêt des lentilles 8 jours avant, carte différentielle sur le même appareil) à au moins 1 ou 2 ans d'intervalle.

Dans ma pratique personnelle, le *crosslinking* est 10 fois moins fréquemment indiqué que les segments intracornéens. Selon les données de la note de cadrage de la HAS, il y aurait eu en 2012 autant de chacune des procédures : 1 500 à 2 000 de *crosslinkings* et 1 500 procédures par segments intracornéens, un nombre probablement trop important ?

>>> Autres méthodes permettant de retarder ou d'éviter la greffe de cornée

Des méthodes complémentaires peuvent être utilisées avec des indications plus spécialisées, en complément ou en combinaisons.

Photoablation thérapeutique du nodule apical

La métaplasie fibreuse qui se forme à l'apex du cône en raison de la rupture de la Bowman et du frottement de la lentille peut être traitée par photoablation thérapeutique en programmant une sphère de -10D sur 1,5 ou 2,0 mm de façon à ablater environ 60 à 80 μm au centre du nodule avec une zone de transition à 4,0 mm. Ce traitement peut améliorer l'acuité non

corrigée et la corriger de façon importante ; surtout permettre de réadapter une lentille de contact pendant plusieurs années afin de surseoir à la greffe de cornée. Une récurrence de la cicatrice des berges de la zone photoablatée est possible 4 ans après l'intervention (*figure 7*).

Photoablation thérapeutique et réfractive guidée par l'aberrométrie ou la topographie cornéenne

Après implantation de segments intracornéens, éventuellement combinée à un *crosslinking*, la PTK-PKR au laser Excimer guidée par la topographie (*topolink*) ou l'aberrométrie, permet de compléter la correction réfractive, et de réduire l'aberration sphérique ou la coma résiduelle. Il est nécessaire de disposer d'une épaisseur cornéenne résiduelle laissant au moins 400 µm au point le plus mince après ablation. La précision réfractive de ce traitement n'est pas prédictible, une simple amélioration de la qualité de vision est recherchée (*figure 8*).

Tamponnement gazeux par l'air ou un mélange non expansif air-SF6 ou air-C3F8

Lors d'un kératocône aigu (hydrops), la rupture descemétique cicatrise habituellement en 3 à 6 semaines, occasionnant un œdème cornéen et des douleurs persistantes. L'injection d'une bulle de gaz (air ou mélange non expansif) permet de tamponner les déchirures de petite et moyenne tailles afin d'accélérer la cicatrisation et la résorption de l'œdème. Il s'agit d'un geste dangereux si le suivi postopératoire n'est pas assuré rigoureusement, car la laxité irienne dans le kératocône prédispose au syndrome d'Urrets-Zavallia (bloc pupillaire par refoulement de

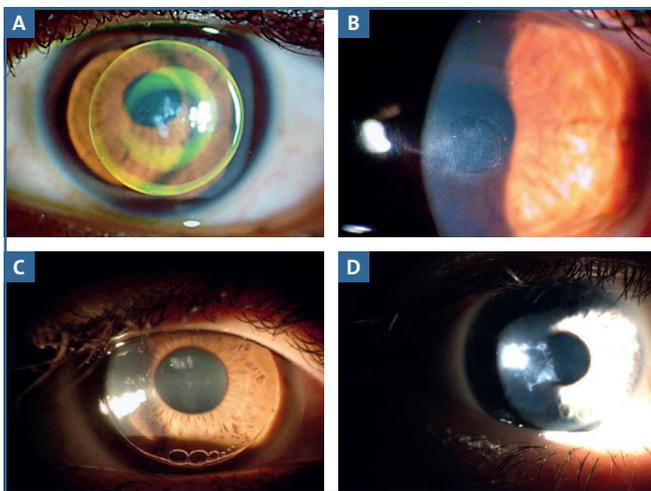


Fig. 7 : Ablation PTK nodule apical: aspect préop. (A) et postop. (B) Aspect à J+1 postopératoire (C) et récurrence périphérique à 4 ans (D).

l'iris vers la périphérie, glaucome aigu et mydriase aréflexique). Un positionnement en décubitus, un myosis thérapeutique et la soustraction immédiate de gaz en cas d'hypertonie permettent d'éviter cette complication (*figure 9*).

Mise en place d'un implant paque

L'implant paque de chambre postérieure ICL Visian torique peut être utilisé dans le kératocône pour réduire l'amétropie sphéro-cylindrique lorsqu'elle est importante, avec souvent un

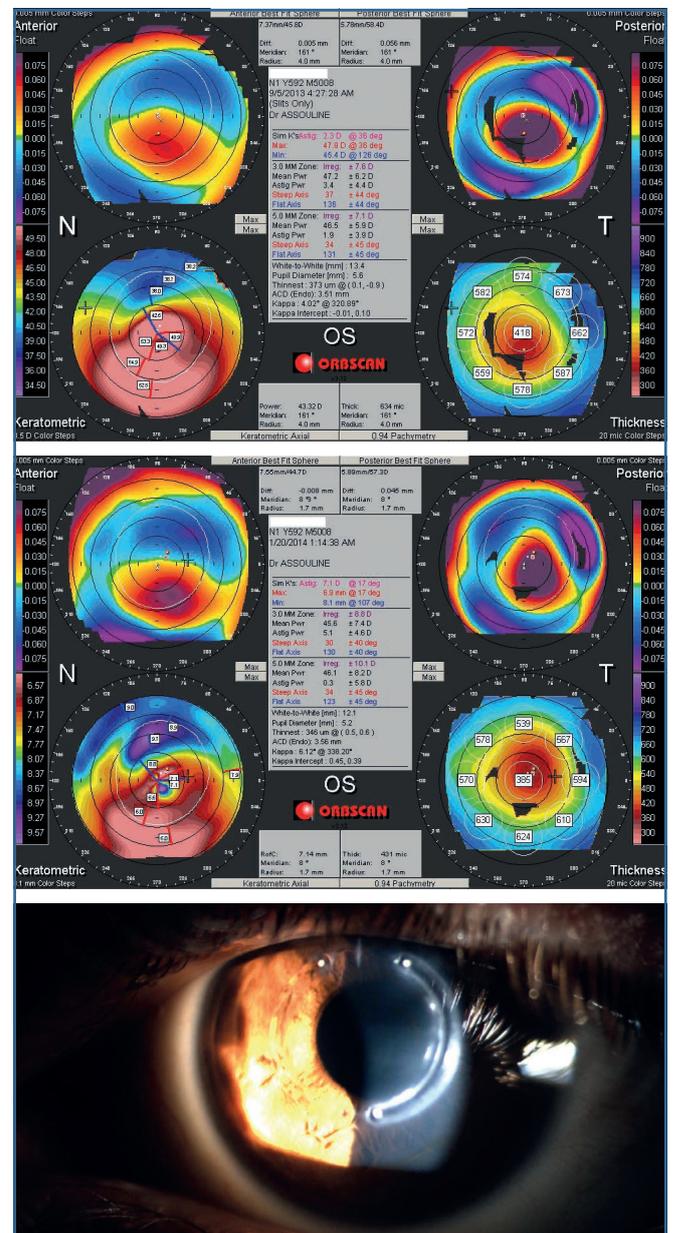


Fig. 8 : Topolink: Résultat préop: -13.50 (-4.50) 90° = 2 (postKeraring x2) Postop: +3.00 (-4.75) 115° = 9 AVSC = 9/10.

gain notable de meilleure acuité visuelle non corrigée et corrigée, du fait de l'augmentation de taille de l'image (**tableau 6**) (**figure 10**).

Incisions relaxantes arciformes au laser femtoseconde (IEK)

Les IEK permettent de corriger un astigmatisme sur greffe lorsque celui-ci est supérieur à 6D au minimum, 12 à 18 mois après l'intervention et après retrait complet des sutures. Une vérification du bon affrontement des berges par un OCT de segment antérieur est impératif, car un défaut d'alignement des berges expose à une rupture cicatricielle ; un réalignement permet d'obtenir un meilleur résultat réfractif tout en évitant la formation d'une membrane rétrodesemetique, responsable d'un échec du greffon à long terme. Un nomogramme simple peut être appliqué. Le choix des méridiens les plus cambrés

à inciser et de la longueur d'arc nécessaire est guidé par la topographie. Une vérification postopératoire de l'ouverture des incisions à l'aide d'une canule de Rycroft est impérative pour rompre les éventuelles fibres résiduelles non sectionnées par le laser femtoseconde (**figure 11**).

Wedge resection (WR - résection cunéiforme) au laser femtoseconde

La WR est utilisée pour corriger les astigmatismes de très haut degré, liés à une ectasie cornéenne très périphérique primitive (dégénérescence marginale pellucide) ou secondaire à l'évolution tardive d'un kératocône greffé (ectasie de la berge réceptrice). Le laser femtoseconde est utilisé pour réaliser deux découpes arciformes périphériques séparées de 1,0 à 2,0 mm au niveau de leur flèche, sur un diamètre de 7 mm, la coupe la

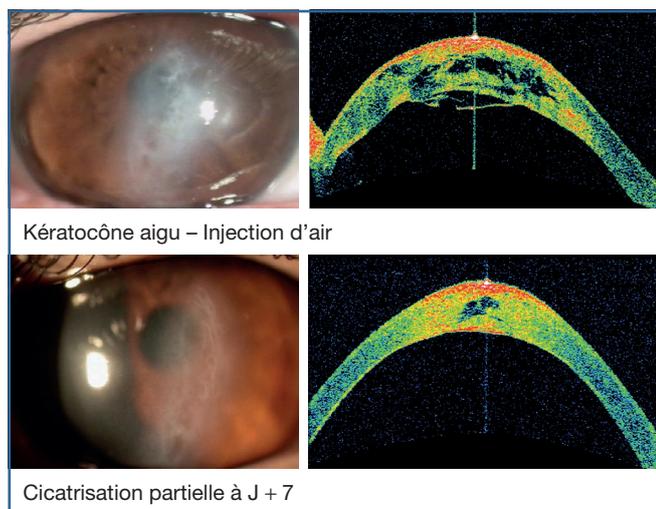


Fig. 9 : Kératocône aigu : injection d'air.

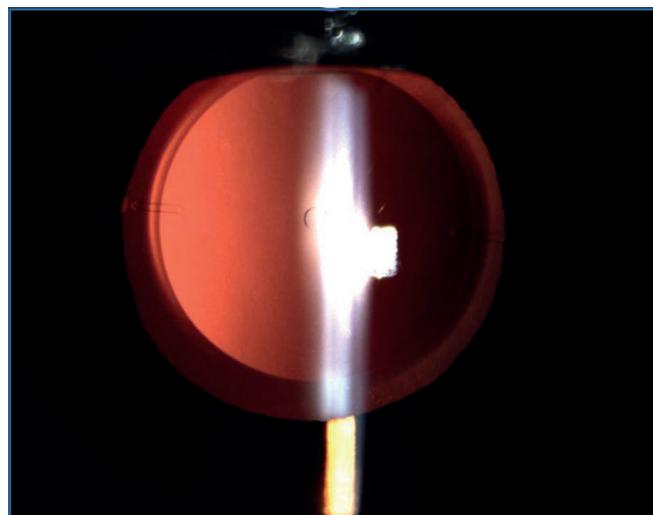


Fig. 10 : Implant phaques ICL Visian torique centerflow.

Author	Journal	Year	N =	TT	BCVA pre	BCVA post	UCVA pre	UVCVA post
Shaheen	Cornea	2014	16	Xlink	0,56	0,89	0,63	0,88
Dirani	EJO	2013	11	SIC+Xlink	0,50 logMAR	0,23 logMAR	1,47 logMAR	0,27 logMAR
Jarade	JRS	2013		SIC+Xlink				
Park	KJO	2013	1					
Fadlallah	JRS	2013	16	Xlink	0,15 logMAR	0,12 logMAR	1,67 logMAR	0,17 logMAR
Hashemian	CEOptom	2013	22				0,67	0,85
Kymionis	OSLI	2011	1		0,2	0,6	0,05	0,5
Kamiya	Graefes	2011	27			0,15 logMAR		0,12 logMAR
Alfonso	JCRS	2010	30					0,81
Alfonso	JRS	2008	25			0,12 logMAR		0,17 logMAR
Coskunseven	AJO	2007	3	SIC		gain 4.33		gain 7.67

Tableau 6 : Résultats publiés des ICL toriques phaques de chambre postérieure Visian Staar pour le kératocône.

plus interne étant tangente à l'anneau limitant du greffon et la coupe externe proche du limbe. Le dièdre cornéen ainsi préparé (*wedge*) est découpé aux ciseaux de Vannas et la cornée est suturée par points séparés de nylon 10/0. L'effet réfractif est d'environ 10D de correction cylindrique pour 1,0 mm de résection (*figure 12*).

Stretching de plis descemetiques de compression par mise en place d'un anneau Keraring 355° sous une greffe lamellaire profonde prédescemetique

Dans les cas très avancés, la greffe lamellaire prédescemetique entraîne parfois la formation de plis descemetiques de

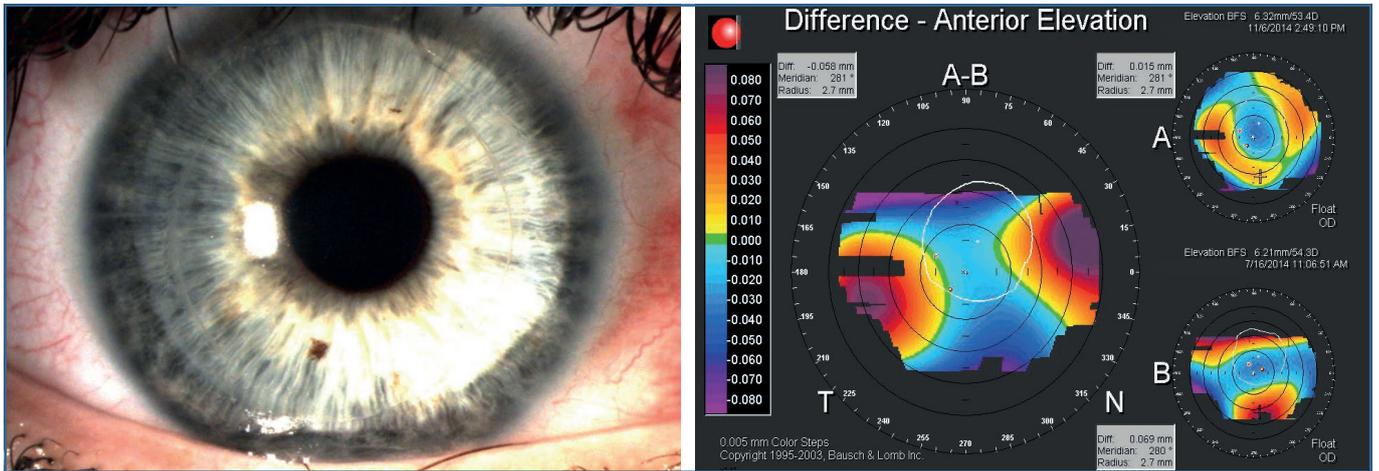


Fig. 11: Correction de l'astigmatisme sur greffe, par incisions arciformes au laser femtoseconde intraLase (IEK).

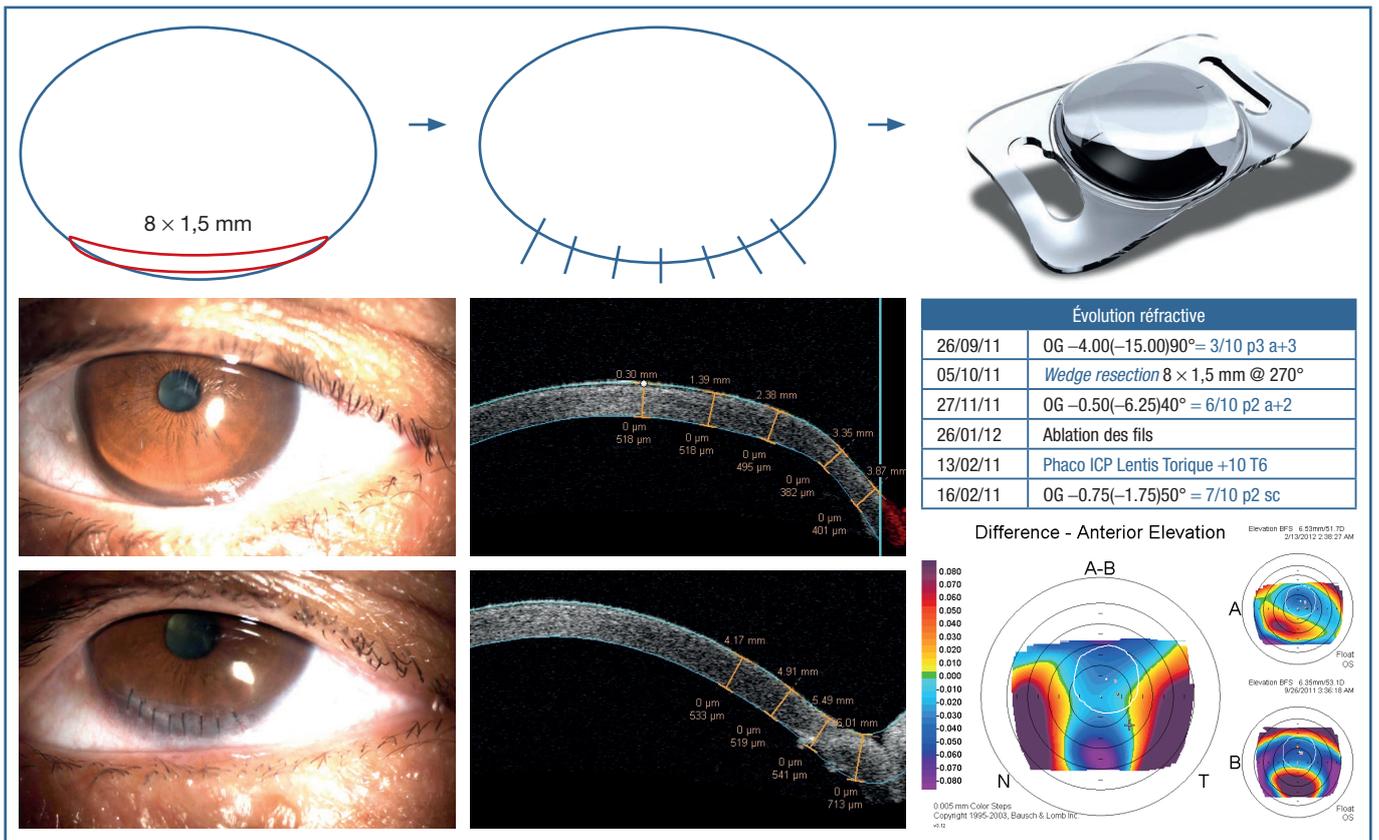


Fig. 12: Wedge resection au laser femtoseconde pour une dégénérescence marginale pellucide.

compression, liés à l'excès de surface de la Descemet par rapport à la taille du greffon. Ces plis peuvent être suffisamment gênants. Nous avons eu l'idée d'un anneau intracornéen de type Keraring 355° en position prédescemétique pour retendre la Descemet et effacer les plis de compression. Pour ce premier cas mondial, l'acuité visuelle corrigée, limitée à 2/10 plus de 9 mois après la greffe, s'est améliorée à 7/10 en quelques jours (figure 13).

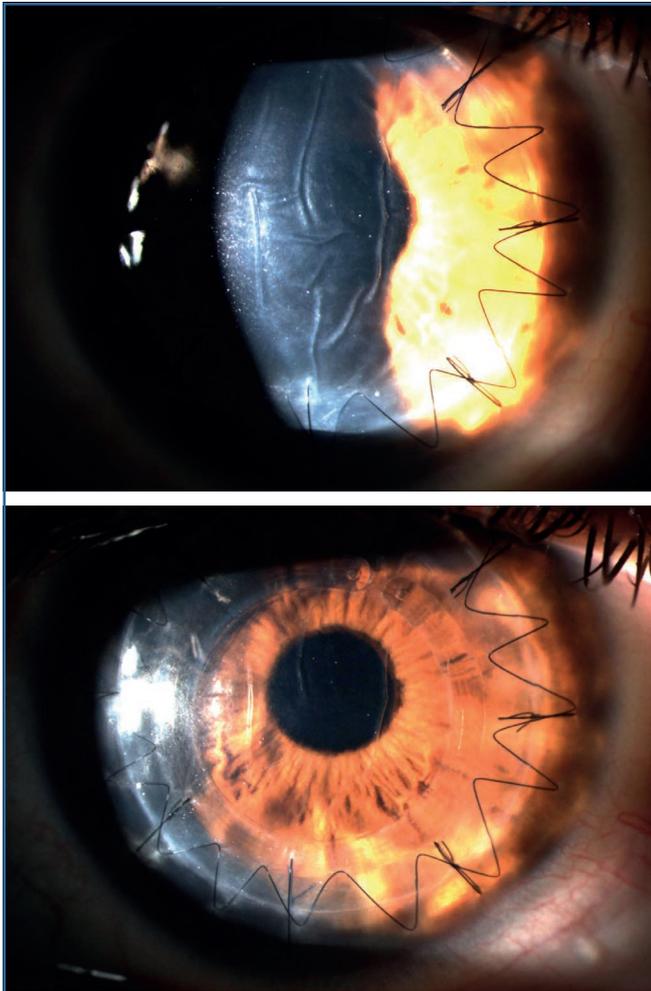


Fig. 13: Dr Assouline (1^{er} cas mondial) – Traitement des plis descemétiques par stretching de la Descemet au moyen de l'insertion d'un anneau Keraring 355° sous un greffon lamellaire profond. Préop: +4.25 (-5.50) 115° = 1.6 (en haut); postop: +3.00 (-3.00) 100° = 7 (en bas).

Références

- ABU-AMERO KK, AL-MUAMMAR AM, KONDKAR AA. Genetics of keratoconus: where do we stand? *J Ophthalmol*, 2014;2014:64170.
- ANGOT H. Application de la topographie d'élévation cornéenne à la détection du kératocône avant chirurgie réfractive. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'Optométrie. Directeur de Mémoire. M. Assouline. Faculté d'Orsay, Janvier 2004.

- ASSOULINE M, ANGOT H. Automated detection of keratoconus using quantitative elevation topography with Orbscan II data recorder function. Paper confirmation # 39596. *Association of Cataract and Refractive Surgeons, Washington USA*, 2005.
- ASSOULINE M, ANGOT H. Détection automatisée du kératocône au moyen de l'analyse quantitative de la topographie cornéenne d'élévation (Orbscan II data recorder) Communication Orale de Recherche N°1059, Paris 2005.
- BISCEGLIA L, CIASCETTI M, DE BONIS P *et al*. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:39-45.
- BÜHREN J, SCHÄFFELER T, KOHNEN T. Validation of metrics for the detection of subclinical keratoconus in a new patient collective. *J Cataract Refract Surg*, 2014;40:259-268.
- CHAERKADY R, SHAO H, SCOTT SG *et al*. The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *J Proteomics*, 2013;87:122-131.
- CHAKRABORTY R, PARK HN, AUNG MH *et al*. Comparison of refractive development and retinal dopamine in OFF pathway mutant and C57BL/6J wild-type mice. *Mol Vis*, 2014;20:1318-1327.
- COCHENER B, FOURNIÉ P. Note de cadrage Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes. Haute Autorité de Santé – décembre 2014.
- CORNEAL ECTASIA. *American Academy of Ophthalmology, San Francisco, AAO*;2013.
- FASCIANI R. Unusual coexistence of bilateral keratoconus and optic disc pit: a case report. *Eur J Ophthalmol*, 2008;18:134-137.
- HALLAHAN KM, SINHA ROY A, AMBROSIO R JR *et al*. Discriminant value of custom ocular response analyzer waveform derivatives in keratoconus. *Ophthalmology*, 2014;121:459-468.
- LI Y, TAN O, BRASS R, WEISS JL *et al*. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*, 2012;119:2425-2433.
- MCGHEE CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol*, 2009;37:160-176.
- MCMONNIES CW. Epigenetic mechanisms might help explain environmental contributions to the pathogenesis of keratoconus. *Eye Contact Lens*, 2014;40:371-375.
- MICHAEL R, GUEVARA O, DE LA PAZ M *et al*. Neural contrast sensitivity calculated from measured total contrast sensitivity and modulation transfer function. *Acta Ophthalmol*, 2011;89:278-278.
- MIHÁLTZ K, KOVÁCS I, KRÁNITZ K *et al*. Mechanism of aberration balance and the effect on retinal image quality in keratoconus: optical and visual characteristics of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2011;37:914-922.
- MOSCHOS MM, CHATZIRALLI IP, KOUTSANDREA C *et al*. Assessment of the macula in keratoconus: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Ophthalmologica*, 2013;229:203-207.
- MÜSSIG L, ZEMOVA E, PATTMÖLLER J *et al*. A comparison of device-based diagnostic methods for keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014;231:1215-1223.
- POULIQUEN Y, ASSOULINE M. Keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Current Opinion Ophthalmol*, 1992;3:445-457.
- REINSTEIN DZ, GOBBE M, ARCHER TJ *et al*. Epithelial, stromal, and corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with Artemis very-high frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*, 2010;26:259-271.
- SAAD A, GATINEL D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5546-5555.
- SABESAN R. Visual performance after Correcting higher order aberrations in keratonic eyes. *J Vis*, 2009;9:6.1-10.
- SUGAR J, MACSAI MS. What causes keratoconus? *Cornea*, 2012;31:716-719.
- TEMSTET C, SANDALI O, BOUHERAOUA N *et al*. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:812-820.
- VEGA-ESTRADA A, ALIO JL, BRENNER LF *et al*. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:575-584.
- WALLMAN J, WINAWER J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, 2004;43:447-468.

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