



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

## Myopie forte et kératocône : 2 pathologies symétriques d'une dérégulation du processus emmétropisant de l'œil ?

**N**ous pensons que le kératocône (KC) et la myopie forte (MF) partagent des caractéristiques épidémiologiques, épigénétiques, anatomiques, histopathologiques, biomécaniques et optiques physiologiques communes qui suggèrent une pathogénie symétrique, intrinsèquement corrélée au concept fascinant du processus emmétropisant de l'œil (PEO) au cours du développement.

Cet article envisage de faire le point de ce qui est compris en 2018 de la pathogénie de ces deux affections antérieure et postérieure symétriques du globe oculaire pour synthétiser et étayer cette hypothèse personnelle.

La myopie qui se caractérise par une croissance axiale excessive de l'œil et dans les formes plus sévères par une déformation ectasique de son pôle postérieur est une affection multifactorielle épigénétique faisant intervenir des facteurs de risque cliniquement identifiés, génétiques (héritabilité, associations pathologiques) et environnementaux (travail de près, manque d'activité de plein air).

La prévalence de la myopie a augmenté de 25 à 41 % en 30 ans aux États-Unis et atteint 70 à 90 % des enfants dans certains pays asiatiques. Une myopie de plus de 6 D est associée à un risque majoré de décollement de rétine, de glaucome et de maculopathie myopique. Le coût de la myopie pour les examens et la correction visuelle de la myopie est de plusieurs milliards de dollars annuels aux États-Unis. 49 % des 153 millions de personnes porteuses d'un handicap dans le monde le sont du fait d'une erreur réfractive non corrigée. Cette pandémie récente explique que l'un des objectifs majeurs du projet Vision 2020 de l'OMS soit de comprendre, contrôler et traiter la myopie.

Le kératocône qui se caractérise par une cambrure et un amincissement excessif de la cornée, et dans les formes plus

sévères par une déformation ectasique du pôle antérieur de l'œil, est une affection multifactorielle épigénétique faisant intervenir des facteurs de risques cliniquement identifiés, génétiques (héritabilité, associations pathologiques) et environnementaux (frottement oculaire, allergie).

L'incidence du kératocône varie principalement selon les méthodes de mesure et l'origine ethnique ou géographique, de 3/10000 (Scandinavie) à 3 % de la population (Moyen-Orient). Un kératocône de plus de 60 D est associé à un risque majeur de greffe de cornée et de séquelles visuelles potentiellement sérieuses.

Chez les vertébrés, la croissance de l'œil nécessite un ajustement continu au cours de la période de maturation et de développement pour faire correspondre la taille de l'œil avec sa puissance réfractive :

- au cours des 3 premières années de la vie la cornée et le cristallin se modifient pour contrebalancer une augmentation de 20 D de la longueur axiale de l'œil. Entre 3 et 13 ans, l'ajustement nécessaire n'est que de 3 dioptries pour maintenir l'emmétropie ;
- au cours de la croissance le cristallin ajoute des couches successives de tissu cellulaire tout en s'étirant dans le plan équatorial de telle sorte qu'il s'aplatit progressivement et perd de sa puissance réfractive pour compenser l'augmentation de la longueur axiale ;
- si cette modification n'intervient pas suffisamment, l'œil devient myope et s'allonge selon une forme prolata (ou moins oblate). La cause de l'interruption de cette expansion équatoriale du cristallin est peut-être corrélée à l'épaississement du muscle ciliaire, retrouvée chez les myopes enfants et adultes.

Deux processus fondamentaux semblent réguler cette relation mystérieuse entre l'optique physiologique et la croissance axiale de l'œil :

- un système de signalisation cellulaire préprogrammé génétiquement ;
- un système de contrôle par *feed back* visuel.

L'interaction complexe de ces deux systèmes peut être modélisée mathématiquement pour expliquer les diverses situations expérimentales observées, dans lesquelles la défocalisation et ses variations cycliques peut entraîner aussi bien myopie qu'hypermétropie.

Le processus emmétropisant de l'œil (PEO) semble donc être un mécanisme actif qui implique une régulation par la compensation anatomique des erreurs réfractives par un *feed-back* visuel.

L'hypothèse générale actuelle est que l'œil en croissance est capable d'ajuster ses dimensions anatomiques pour compenser la différence de focalisation entre le centre et la périphérie rétinienne :

- le développement myopique entraîne un œil qui est plus long dans son axe que large transversalement. Cette forme prolate entraîne une défocalisation relative de type hypermétropique de la vision périphérique. Ce décalage entre focalisation périphérique hypermétropique et centrale myopique serait un des principaux stimuli de la dérégulation du PEO ;
- 77 % des jeunes pilotes présentant une défocalisation hypermétropique périphérique deviennent myopes au cours de leur cursus d'entraînement ;
- à l'inverse, les yeux hypermétropes sont le plus souvent myopes en périphérie ;
- ce constat que le développement réfractif central est conditionné par l'erreur réfractive périphérique est également vérifié chez les primates. La déprivation expérimentale de la vision périphérique entraîne une myopie fovéolaire ;
- idéalement, la correction myopique ne devrait donc pas induire une hypermétropie périphérique pour éviter d'aggraver la myopie centrale chez l'enfant ;
- la prise en compte de l'effet d'un tilt pantoscopique sur la réfraction périphérique devrait également être prise en compte dans le design optique des verres correcteurs. Le tilt d'une correction myopique importante entraîne en effet une très importante dégradation de la focalisation périphérique (défocalisation hypermétropique, astigmatisme, coma).

Expérimentalement, le PEO peut être manipulé de façon précise au moyen de diverses interférences introduites au cours du développement : optiques (filtres, verres correcteurs), médicamenteuses, génétiques ou lumineuses.

Cependant, les mécanismes moléculaires qui sous tendent le PEO ne sont toujours pas clairement élucidés aujourd'hui.

Le contrôle de longueur axiale par des facteurs visuels a été étudié de façon incroyablement approfondie chez le poulet et d'autres animaux tels que le marmouset ou les primates supérieurs.

La mise en place d'une lentille concave entraînant une défocalisation hypermétropique accélère la croissance axiale (myopie induite). Inversement, une lentille convexe induisant une défocalisation myopique entraîne un ralentissement de la croissance axiale et une hypermétropie.

Dans les deux cas, la taille et la forme de l'œil s'ajustent pour compenser la défocalisation et de ramener la rétine dans le plan focal. Par ailleurs, la mise en place d'une lentille semi transparente (diffuseur) induit une importante croissance axiale (myopie par déprivation de forme).

Un autre facteur impliqué dans la régulation du PEO est l'aberration chromatique longitudinale (ACL) :

- les cellules rétiniennes humaines sont sensibles à des longueurs d'onde de 450 nm à 700 nm ;
- l'ACL rétinienne est de l'ordre de 1.5 à 2.0 dioptries sur l'étendue du spectre visible ;
- l'effet des différentes longueurs d'onde sur la puissance réfractive de l'œil est capable de déréguler le PEO chez le poulet ;
- il est probable qu'une carence spectrale peut affecter le POE chez l'homme à la phase critique du développement oculaire.

Ces ajustements anatomiques dépendant de l'optique physiologique semblent donc régulés par des signaux optiques, visuel ou biochimiques spécifiques de 2 types :

- “Go-grow” accélérant la croissance axiale :

- lentille concave ;
- défocalisation hypermétropique ;
- déprivation de forme ;
- dopamine ;
- TGF- $\beta$ .

- “Stop” ralentissant la croissance axiale :

- lentille convexe ;
- défocalisation myopique ;
- FGF2 ;
- glucagon ;
- acide rétinoïque ;
- apolipoprotéine A.

Certains signaux tels que les facteurs de transcription Pax6 et ZENK sont de type “Go/Grow” ou “Stop” selon leur environnement moléculaire.

La cible tissulaire stimulée par ces signaux n’est pas clairement identifiée, mais les hypothèses prévalentes sont celles :

- D’un contrôle de la choroïde et indirectement de la sclère par la rétine neurale :
  - l’épaisseur de la choroïde varie de façon compensatrice rapide en période néonatale lorsque l’on introduit une défocalisation visuelle ;
  - certains médiateurs sont transmis par la rétine neurale localement à la choroïde et à la sclère. Par exemple, le relargage de la dopamine par la plexiforme interne et sa déplétion entraîne une réduction de la synthèse des protéoglycanes scléreaux et une myopisation.
- D’une croissance sélective de la Bruch dans la région rétroéquatoriale :
  - conséquence d’une dérégulation de l’EP (dont la basale forme la couche interne de la Bruch), sous l’influence d’un *feed back* visuel (défocalisation périphérique) ;
  - conservant une épaisseur constante quelle que soit la longueur axiale de l’œil ;
  - associée à une réduction localisée de la densité des cellules de l’épithélium pigmentaire rétinien (l’EP ne se divisant pas après la naissance) et à un amincissement rétinien, sans atteinte de la densité de l’EP maculaire ou de l’épaisseur fovéolaire ;
  - induisant une élongation axiale régionale, majorée au pôle postérieur ;
  - responsable d’une compression choroïdienne elle-même cause de l’expansion sclérolaire secondaire et de l’amincissement scléro-choroïdien qui en résulte.

Sur le plan anatomique, les yeux porteurs d’une myopie axiale présentent un amincissement de la sclère et de la choroïde :

- l’épaisseur choroïdienne est de fait un prédicteur de l’âge de début et de la progression de la myopie chez l’enfant ;
- l’augmentation de la distance entre la papille et la fovéa dans la myopie axiale est liée à la formation et à l’expansion d’une zone parapapillaire dépourvue de membrane de Bruch (zone gamma) tandis que la longueur de la Bruch maculaire et la densité de l’EP maculaire demeurent constantes ;
- ces modifications (élargissement de l’ouverture de la Bruch parapapillaire et décalage temporel des 3 couches de la tête du nerf optique) expliquent la susceptibilité au glaucome des forts myopes.

Sur le plan clinique, l’histoire naturelle de la myopie a été le sujet d’études épidémiologiques intensives et de modèles mathématiques sophistiqués :

- le meilleur prédicteur de la survenue future d’une myopie chez l’enfant est la constatation d’une hypermétropie de moins de 0.75 D à 8.6 ans (sensibilité 87 %, spécificité 73 %) ;
- un enfant qui développe une myopie à un âge plus précoce aura une myopie plus importante ;
- ce développement exponentiel de l’erreur réfractive chez l’homme caractérise un modèle mathématique de réponse de type *feed back* de 1<sup>er</sup> ordre. Ce type de modélisation suggère que la correction optique par lunettes augmente le taux de progression de la myopie et le degré final de la myopie (modèle *open loop*).

La cornée est responsable de 2/3 du pouvoir réfractif de l’œil.

Pourtant la quasi totalité des travaux de recherche sur le processus emmétropisant de l’œil n’a porté jusqu’à aujourd’hui que sur l’étude de la régulation de la longueur axiale oculaire et aucune étude n’a pour l’instant abordé la régulation de la forme de la cornée dans ce processus.

Nous avons détaillé dans un précédent article (revue annuelle de la Clinique de la Vision, 2016) notre hypothèse selon laquelle le kératocône pourrait être primitivement une manifestation particulière d’une dérégulation du processus emmétropisant de l’œil et donc la conséquence d’un mécanisme pathogénique primitivement rétinien, similaire à celui de la myopie forte.

En effet, aucune des anomalies structurelles, biochimiques, protéomiques ou biomécaniques objectivées dans le kératocône n’a pu être considérée jusqu’à présent comme primitive et réellement distincte d’anomalies similaires secondaires liées à des processus de cicatrisation classiques.

Ces anomalies sont pourtant très nombreuses et détaillées dans de multiples publications :

- Dégradation structurelle du stroma :
  - perte de la perpendicularité des protéoglycanes par rapport aux fibres de collagène en microscopie électronique, similaire à la structure des tendons soumis à des déformations mécaniques ;
  - réduction du contenu en collagène XII, I et V ;
  - réduction du nombre de fibrilles de collagène apical sans modification du diamètre des fibrilles ;

- Majoration de la protéolyse :
  - surexpression des gélatinases ;
  - augmentation des mRNA des catalases ;
  - réduction du TIMP-1 (inhibiteur des Matrix metalloproteinases, MMP) ;
  - surexpression des MMP 1, 2, 7 ;
  - surexpression des MMP 13 liée au frottement oculaire.
- Majoration des médiateurs de l'inflammation :
  - élévation de l'interleukine IL6 et du TNF alpha ;
  - réduction de l'IL12, du CCL5 ;
  - élévation de l'IL17 ;
  - réduction des zinc alpha glycoprotéines ;
  - réduction des chaînes des immunoglobuline kappa ;
  - réduction non spécifique de la lactoferrine.
- Altérations cellulaires épithéliales :
  - surexpression de la cytokératine 3 ;
  - altérations des marqueurs cytosquelettiques ;
  - réduction de l'énolase 1 épithéliale ;
  - altération des marqueurs de l'adhésion cellulaire ;
  - altérations des composants de la matrice extracellulaire ;
  - GAGs : decorin, lumican et keratocan ;
  - collagènes types I et V.

Les conclusions des études de protéomique portant sur près de 1 200 protéines cornéennes ne sont donc qu'en faveur d'un processus de perte généralisée du phénotype quiescent normal des kératocytes et d'une augmentation de l'expression des protéines normalement associées à la réponse de cicatrisation cornéenne.

La dérégulation des cytokines, le stress oxydatif et l'implication du TGF- $\beta$  dans la dégradation de la matrice extracellulaire, par analogie avec le mécanisme de la maladie de Marfan, ainsi que la déplétion apoptotique des kératocytes du stroma ont été évoquées comme mécanismes potentiels à l'origine du kératocône, sans cependant pouvoir être démontrés.

Les études cliniques topographiques et biomécaniques de la cornée ont échoué depuis 30 ans à trouver des critères discriminants permettant de poser un diagnostic positif de certitude ou d'impliquer un phénotype cornéen spécifique à l'origine du kératocône. Il n'existe donc pas de discontinuité clinique ou paraclinique apparente entre cornée normale et kératocône. Le kératocône semble à ce titre n'être qu'une variation anatomique de la cornée normale, de façon similaire aux variations de la taille ou du poids humains.

La loi de Laplace-Gauss, qui exprime la relation physique entre les caractéristiques mécaniques d'une paroi mince sphérique (rayon de courbure, épaisseur, pression interne et tension pariétale) permet de comprendre qu'il existe un rapport constant entre courbure et épaisseur et que l'amincissement associé à une augmentation de la cambrure de la cornée n'implique aucunement que le tissu ainsi que ces cellules, ses protéines de structure ou ses molécules de soutien, soient primitivement pathologiques.

Les études génétiques très nombreuses, incluant des approches cliniques classiques (jumeaux, familles) ou plus sophistiquées (de type genome-wide association studies, GWAS) ont également échoué à identifier une piste monogénétique simple. Les gènes principalement associés au kératocône (VSX1, ZNF469, SOD1, and miR184) ne semblent pas directement impliqués dans les anomalies cornéennes observées à l'exception de miR184.

Cependant, l'un des gènes les plus constamment impliqué dans la pathogénie du kératocône est le VSX1 qui fait partie de l'homéobox du système visuel. Ce gène, dont les multiples variants sont transmis ou sporadiques, contrôle notamment la différenciation et la régulation des cellules dopaminergique bipolaire de la rétine associées au développement de l'œil et de sa réfraction et est également impliqué dans le processus de cicatrisation cornéenne et de dé-différenciation des kératocytes en myofibroblastes.

La figure unique de cet article illustre en détail notre conception personnelle de la symétrie pathogénique qui unit myopie forte et kératocône comme étant les 2 facettes opposées d'une dérégulation du processus emmétropisant de l'œil.

### Pour en savoir plus

1. BAKARAJU RC, EHRMANN K, HO A *et al.* Pantoscopic tilt in spectacle-corrected myopia and its effect on peripheral refraction. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2008;28:538-549
2. SEIDEMANN A, SCHAEFFEL F. Effects of longitudinal chromatic aberration on accommodation and emmetropization. *Vision Res*, 2002;42:2409-2417.
3. BERTRAND E, FRITSCH C, DIETHER S *et al.* Identification of apolipoprotein A-I as a "STOP" signal for myopia. *Mol Cell Proteomics*, 2006;5:2158-2166.
4. 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.
5. DIRANI M, TONG L, GAZZARD G *et al.* Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:997-1000.
6. FONTAINE M, GAUCHER D, SAUER A *et al.* Choroidal thickness and ametropia in children: a longitudinal study. *Eur J Ophthalmol*, 2017.
7. GUAN T, WANG X, ZHENG LB *et al.* Analysis of the VSX1 gene in sporadic keratoconus patients from China. *BMC Ophthalmol*, 2017;17:173.

8. HUNG GK, MAHADAS K, MOHAMMAD F. Eye growth and myopia development: Unifying theory and Matlab model. *Comput Biol Med*, 2016;70:106-118.
9. JONAS JB, OHNO-MATSUI K, HOLBACH L *et al.* Retinal pigment epithelium cell density in relationship to axial length in human eyes. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:22-28.
10. JONAS JB, OHNO-MATSUI K, JIANG WJ *et al.* BRUCH MEMBRANE AND THE MECHANISM OF MYOPIZATION: A New Theory. *Retina*, 2017;37:1428-1440.
11. JONAS JB, OHNO-MATSUI K, PANDA-JONAS S. Optic Nerve Head Histopathology in High Axial Myopia. *J Glaucoma*, 2017;26:187-193.
12. MEDINA A, GREENE PR. Progressive Myopia and Lid Suture Myopia are Explained by the Same Feedback Process: a Mathematical Model of Myopia. *J Nat Sci*, 2015.
13. NAVA DR, ANTONY B, ZHANG LI *et al.* Novel method using 3-dimensional segmentation in spectral domain-optical coherence tomography imaging in the chick reveals defocus-induced regional and time-sensitive asymmetries in the choroidal thickness. *Vis Neurosci*, 2016;33:010
14. SOIBERMAN U, FOSTER JW, JUN AS *et al.* Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today. *Open Ophthalmol J*, 2017;11:252-261.
15. TABERNEIRO J, VAZQUEZ D, SEIDEMANN A *et al.* Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient spectacles on peripheral refraction. *Vision Res*, 2009;49:2176-2186.
16. TROILO D, WALLMAN J. The regulation of eye growth and refractive state: an experimental study of emmetropization. *Vision Res*, 1991;31:1237-1250.
17. VALGAEREN H, KOPPEN C, VAN CAMP G. A new perspective on the genetics of keratoconus: why have we not been more successful? *Ophthalmic Genet*, 2018;39:158-174.

---

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