
Anatomie de la cornée et Topographie cornéenne et aberrométrie

La cornée est une structure transparente, avasculaire, formée de plusieurs types cellulaires différents. Elle constitue la partie antérieure du globe oculaire et représente les 2/3 du pouvoir réfractif de l'œil. Ses propriétés optiques dépendent de sa forme, sa courbure (puissance) son épaisseur (transparence) et de la régularité de sa surface. Elle mesure environ 550 μm et sa puissance réfractive est de 43 dioptries. La cornée se compose d'avant en arrière de cinq couches successives : l'épithélium associé au film lacrymal, la couche de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium (**figure 1**)¹.

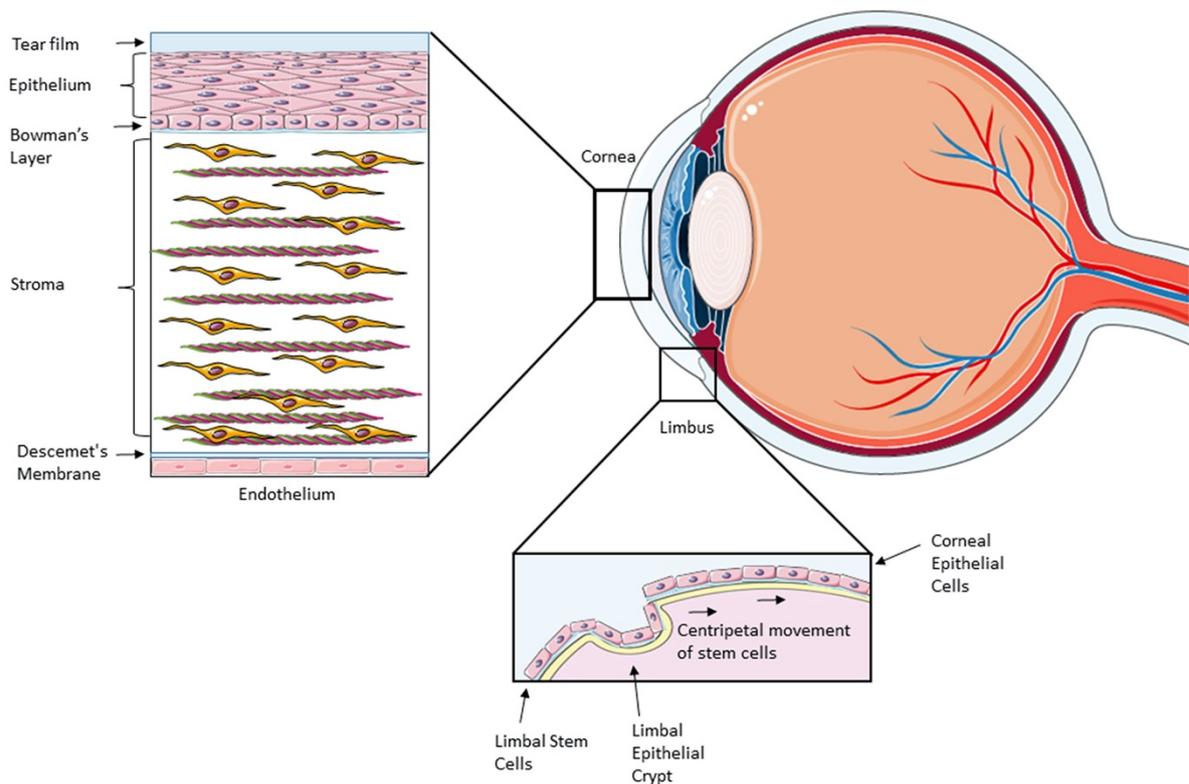


Figure 1 : Anatomie des couches cornéennes et du limbe cornéen²

1 - L'épithélium et le film lacrymal

L'épithélium cornéen est la couche la plus superficielle de la cornée, il est en continuité avec l'épithélium conjonctival et mesure de 30 à 50 μm soit 10% de l'épaisseur cornéenne³. Il s'agit d'un tissu pavimenteux stratifié non kératinisé avec jonctions serrées composé de trois types de cellules réparties sur 5 à 7 couches (**figure 2**) :

Les cellules superficielles : elles sont les plus différenciées et se répartissent en 2-3 couches. Des «Tight junctions» les relient entre elles, assurant la cohésion cellulaire et évitant le passage des différentes molécules, on retrouve aussi des «Gap junctions» qui au contraire favorisent les échanges intercellulaires. Ces jonctions sont amenées à disparaître pour permettre la desquamation et le renouvellement cellulaire.

Les cellules intermédiaires : ce sont des cellules de transition entre la partie superficielle et basale de l'épithélium. Elles sont disposées sur plusieurs assises cellulaires et sont reliées entre elles par des « Gap junctions ».

Les cellules basales : c'est la couche germinative de l'épithélium, les cellules « filles » se différencient et migrent vers la surface épithéliale. Elles se répartissent sur une unique couche et s'accroche au stroma cornéen par le biais d'hémidesmosome.

La membrane basale épithéliale : elle est semi-perméable et sépare la couche de Bowman de l'épithélium et est synthétisé par les cellules basales.

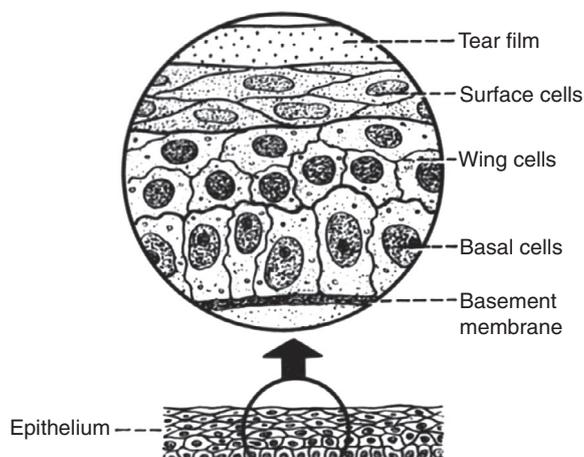


Figure 2 : Histologie de l'épithélium cornéen⁴

Le renouvellement de l'épithélium se fait majoritairement au niveau du limbe cornéen au sein des palissades de Vogt. Cette zone comporte de nombreuses cellules souches permettant la différenciation cellulaire de façon centripète. L'autre mécanisme de renouvellement se fait par la différenciation des cellules basales épithéliales.

Le film lacrymal a un rôle lubrifiant et stabilisateur de la cornée, il est composé de 3 couches avec de la superficie vers la profondeur : une couche lipidique, une couche aqueuse et une couche mucineuse. Il a une épaisseur de 7 μm .

2 - La couche de Bowman

Mesurant 8 à 10 μm , elle sépare l'épithélium du stroma cornéen et est composée de fibres de collagène réparties dans la substance fondamentale. Elle est synthétisée in utero et ne se régénère pas, ainsi toute blessure de celle-ci entraîne des cicatrices irréversibles.

3 - Le stroma

C'est la couche la plus importante, qui représente 90% de l'épaisseur cornéenne avec environ 500 μm d'épaisseur. Il est composé de fibres de collagène, de kératocytes et d'une substance fondamentale composée de protéoglycannes et de cellules immunocompétentes. Sa fonction est d'assurer la solidité, la stabilité et la transparence cornéenne.

Les fibrilles de collagène sont majoritairement composées de collagène de type I, et plus minoritairement de collagène de type III, V et VI. Elles se rassemblent en lamelles parallèles entre elles et à la surface de la cornée avec un espacement constant. Cette organisation orthogonale lamellaire produit une force de tension résistant à la pression intra oculaire et au maintien de la courbure cornéenne nécessaire aux fonctions optiques et biomécaniques de l'œil.

La matrice extra-cellulaire (ou substance fondamentale) maintient la cohésion et l'espacement régulier entre les fibres de collagène responsables de la transparence cornéenne. Elle est principalement constituée de glycosaminoglycanes tels que les kératanes sulfates.

Les kératocytes occupent 2 à 3% du stroma cornéen. Il s'agit de cellules étoilées reliées entre elles qui synthétisent la matrice extracellulaire. Lors d'une agression ils s'activent et se transforment en fibroblastes responsables des phénomènes de cicatrisation. Ils sont majoritairement présents dans le stroma antérieur et se raréfient avec la profondeur ^{5,6}.

4 - La membrane de Descemet

Synthétisée par l'endothélium cornéen dont elle est la membrane basale, elle mesure environ 10-12 µm et son épaisseur augmente avec l'âge. Elle est acellulaire et est composée de fibrilles de collagène, de glycosaminoglycannes, de laminine et de fibronectine. Elle est très résistante, élastique et perméable à l'eau. Son feuillet antérieur est composé de collagène de type VIII et son feuillet postérieur de collagène de type IV.

5 - L'endothélium

Il s'agit de la couche la plus profonde de la cornée, en contact avec l'humeur aqueuse. Il est formé d'une monocouche de cellules hexagonales, plates et régulières reliées entre elles par des jonctions serrées et mesure environ 5-6 µm. La densité cellulaire chez un adulte jeune est de 3500/mm² avec une perte progressive de 0,6% par an au cours de la vie sans régénération possible. Le comptage endothélial s'effectue grâce à la microscopie spéculaire.

Son rôle est d'assurer la déturgescence de la cornée grâce à la pompe Na⁺/K⁺ ATPase située sur sa partie apicale et d'assurer la transparence du stroma cornéen. En dessous d'une certaine densité (< 300 à 500 cellules) l'endothélium ne peut assurer son rôle de pompe et un œdème stromal apparaît.

Topographie cornéenne et aberrométrie

La topographie cornéenne est un examen permettant de recueillir des informations relatives à la courbure ou au relief de la cornée. Il peut se réaliser grâce à la projection et l'analyse du reflet d'un motif lumineux éclairant ou balayant la cornée. Afin d'éviter des anomalies non pathologiques de cet examen, les lentilles de contact doivent être retirées au moins 72h au préalable. Les images recueillies sont analysées par un logiciel, et des cartes en couleur sont fournies au praticien pour interprétation^{7,8}. La surface antérieure de la cornée saine a trois propriétés topographiques, elle est :

- **Asphérique** : sa courbure n'épouse pas la forme d'une sphère
- **Convexe** : elle est arrondie vers l'extérieur.
- **Prolate** : les rayons de courbure sont plus importants au centre qu'en périphérie. (**figure 3**)

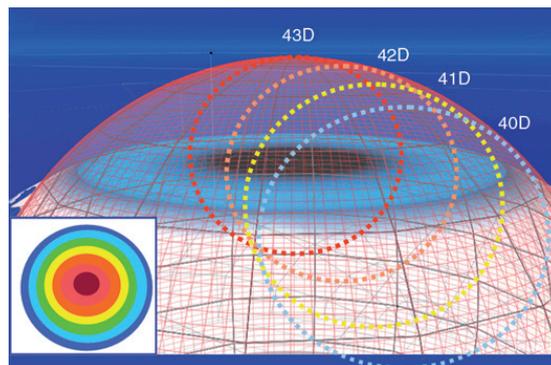


Figure 3 : Profil prolate de la cornée, la courbure cornéenne diminue le long des méridiens du centre vers les bords⁹

1 - Topographie par réflexion spéculaire

Elles étaient les premières cartes disponibles et sont élaborées à partir de l'analyse de la projection des mires de Placido par un topographe spéculaire sur la surface antérieure de la cornée. Ainsi le rayon de courbure est calculé sur chaque point de la cornée et ce résultat (en dioptries ou en mm) est représenté sur une carte topographique. Ex : OPD Scan III (NIDEK) (**figure 4**)

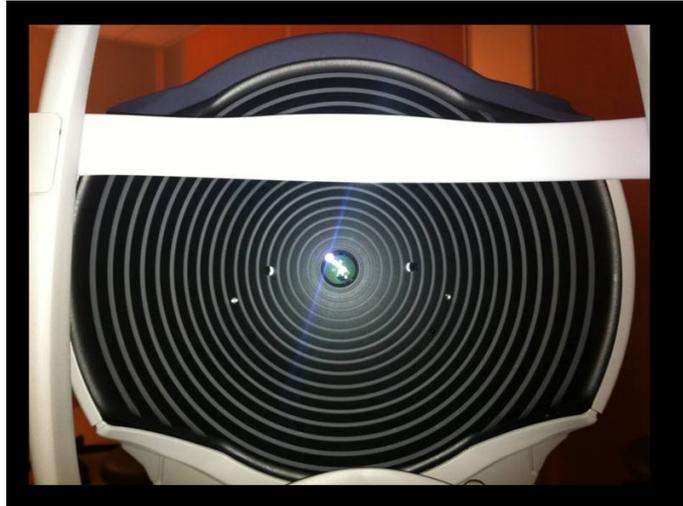
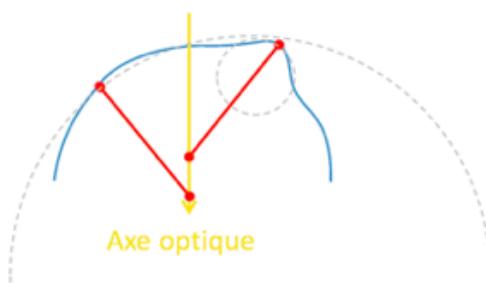


Figure 4 : Acquisition de la topographie cornéenne à l'aide d'un OPD Scan III (www.gatinel.com)

Il existe deux grands modes de calcul des rayons de courbure (**figure 5**) :

- **La courbure axiale (ou sagittale)** : le centre du rayon de courbure est mesuré sur le méridien sagittal (ou axe optique). Ce mode est particulièrement indiqué pour la mesure de l'astigmatisme cornéen dans la région apicale
- **La courbure tangentielle (ou instantanée)** : mesurée le long du méridien tangentiel. Ce mode représente mieux l'asphéricité cornéenne et l'étude de la périphérie

Axial ou Sagittal



Tangentiel ou instantané

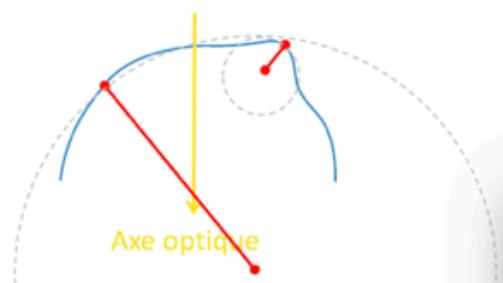


Figure 5 : Différences de mesures et de création des cartes en mode axial (=sagittal) et tangentiel (=instantané). En mode axial le centre du rayon de courbure est mesuré par rapport à l'axe optique tandis qu'en mode tangentiel le centre du rayon de courbure est mesuré par rapport au méridien tangentiel.

2 - Topographie d'élévation

La cartographie d'élévation permet d'étudier à la fois les faces antérieures et postérieures de la cornée. Pour ce faire, on considère une sphère de référence (= Best Fit Sphere ou BFS) qui épouse le mieux la modélisation de la surface cornéenne, la BFS étant le zéro de référence. Ainsi à l'aide d'algorithmes complexes, chaque point cornéen sera représenté par rapport à la sphère de référence (**figure 6**).

Elle permet donc d'obtenir à la fois des cartes de courbure des surfaces antérieures et postérieures de la cornée, des cartes d'élévation et des mesures pachymétriques aux différents points de la cornée.

Il existe plusieurs topographes permettant de réaliser ces acquisitions. Le Pentacam HR (Oculus, Wetzlar Germany) utilise une caméra rotative Scheimpflug permettant en plus de l'analyse topographique et pachymétrique, une analyse aberrométrique de la cornée (**figure 8**). L'Orbscan (Bausch & Lomb, Rochester, NY) utilise quant à lui un système de balayage par fente lumineuse et la projection de mires de placido afin de réaliser ces cartes. De nombreux dispositifs sont actuellement disponibles (Ex : TMS-5, Galilei).

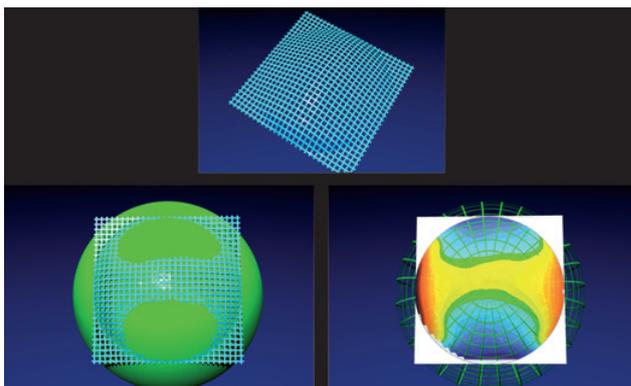


Figure 6 : Représentation en élévation de la surface cornéenne par rapport à une sphère de référence. La BFS est matérialisée en vert, l'élévation est représentée par la distance entre la surface cornéenne et la BFS [8].



Figure 7 : Pentacam HR (Oculus, Wetzlar Germany)

3 - Aberrométrie

L'aberrométrie permet d'étudier de façon précise les propriétés optiques de l'œil et la qualité de l'image rétinienne. Elle repose sur le recueil et l'analyse du front d'onde oculaire avec un aberromètre ou certains topographes cornéens (OPD Scan III, Pentacam HR) puis à l'établissement de cartes d'aberrations optiques.

La méthode privilégiée pour la reconstruction du front d'onde oculaire se fait à l'aide des polynômes de Zernike, un développement mathématique pour décomposer les aberrations optiques d'un système et caractériser leurs déphasages en :

- **Aberrations de bas degré** : corrigéable par corrections optiques telles que des aberrations sphériques (1^{er} degré) ou cylindriques (2nd degré).
- **Aberrations de haut degré (HOA)** : responsable d'un astigmatisme irrégulier non corrigéable par corrections optiques, avec altération de l'image rétinienne (« Point Spread Function » = PSF). On retrouve les aberrations de types « coma » ou « trefoil » (3^{ème} degré), des aberrations sphériques (4^{ème} degré) et des aberrations de plus haut degré (> 4^{ème} degré) qui sont non systématisées et qui interviennent moins sur la qualité optique du système oculaire (**figure 8 et 9**).

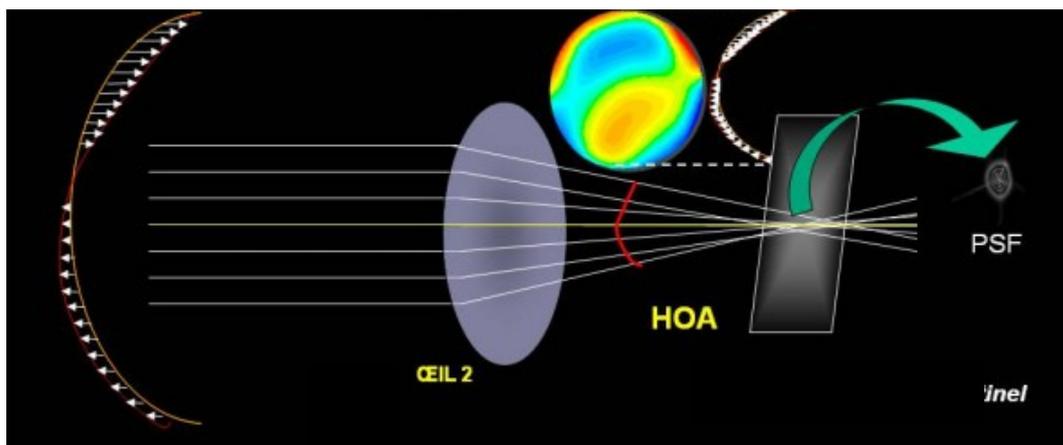


Figure 8 : Schématisation d'une cornée présentant des aberrations de haut degré (HOA). Les rayons centraux et périphériques ne sont pas focalisés de la même façon en raison d'un déphasage du front d'onde oculaire. Cela entraîne une dégradation de l'image rétinienne (Point Spread Function = PSF) et de la qualité de vision. (www.Gatinel.com)

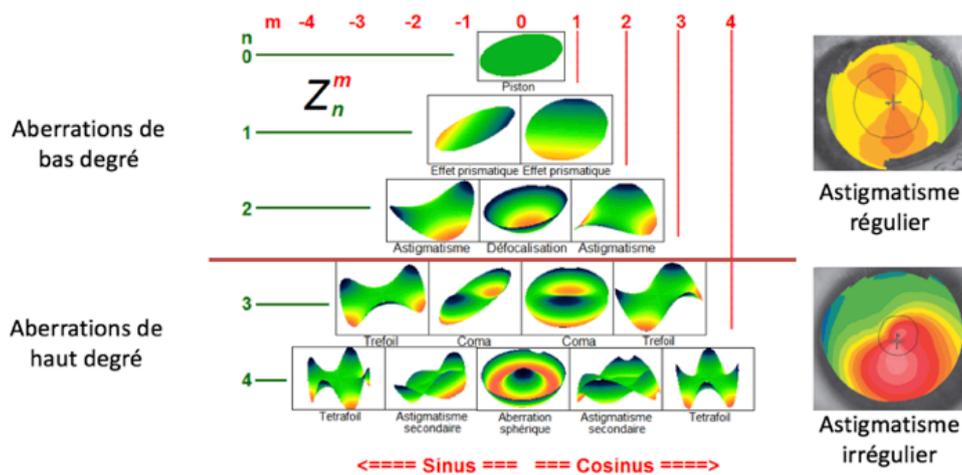


Figure 9 : Décomposition des aberrations optiques selon les polynômes de Zernike jusqu'au 4^{ème} degré.

Les aberrations optiques sont quantifiées par le coefficient RMS (Root Mean Square) exprimé en μm , il correspond au déphasage résiduel du front d'onde oculaire quand la meilleure correction optique est obtenue, il est calculé pour chaque type d'aberrations. Théoriquement une valeur de RMS total à 0 signifierait une absence complète de déphasage et donc d'un système optiquement parfait.

C - Le Kératocône

1 – Définition

Le kératocône (du grec « *kerato* » cornée, et « *konos* » cône) est une maladie cornéenne ectasique non inflammatoire le plus souvent bilatérale, caractérisée par un amincissement du stroma cornéen et un bombement progressif de la cornée. Cette déformation entraîne l'apparition d'un astigmatisme irrégulier évolutif associé à une baisse d'acuité visuelle plus ou moins profonde, ainsi que des opacités cornéennes.

2 - Epidémiologie

2.a - Incidence et prévalence

Les données épidémiologiques les plus utilisées datent de 1986 et retrouvent une prévalence du kératocône de 1/2000 habitants et une incidence de 2/100 000 habitants¹⁰. Cependant avec l'essor de la chirurgie réfractive et du dépistage, sa prévalence est dorénavant plus proche de 1,38/1000¹¹ à 2,65/1000¹². Ces chiffres varient dans la littérature selon l'ethnie et les critères diagnostiques utilisés, les populations les plus touchées étant les populations asiatiques¹³, saoudiennes¹⁴, hispaniques, et chez les sujets mélanodermes¹⁵.

La maladie est le plus souvent diagnostiquée lors de la puberté¹⁶, se stabilise vers la 3^{ème} ou la 4^{ème} décennie et touche indifféremment les hommes et les femmes¹¹.

2b - Facteurs de de risques génétiques

Le kératocône est une maladie sporadique, cependant les formes familiales sont estimées à 10% et un antécédent familial de kératocône augmente le risque de 15 à 67 fois d'avoir la maladie¹⁷⁻¹⁹. Un antécédent familial de kératocône est d'ailleurs retrouvé dans 5 à 20% des cas^{10,20}, la prévalence de la maladie est augmentée chez les jumeaux monozygotes²¹ et le risque est augmenté en cas de consanguinité²². Ces arguments sont en faveur d'une transmission génétique de la maladie.

Le mode de transmission est peu connu et une transmission autosomique récessive ou autosomique dominante à pénétrance variable ont été rapportées²³. Plusieurs gènes semblent être incriminés dans la pathogenèse du kératocône tels que Superoxyde dismutase 1, ou Visual System Homeobox 1 (VSH1)²⁴.

2c - Facteurs de risques environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux sont retrouvés dans le kératôcone¹¹ :

- Les frottements oculaires sont le principal facteur retrouvé dans de nombreuses études. ^{11,16,24-27}
- L'association à un terrain atopique et des manifestations telles que l'asthme, l'eczéma ou d'autres manifestations allergiques.
- La position de sommeil : une position ventrale ou sur le côté majorant le risque²⁸
- Le travail nocturne et le temps d'écran²⁵

2d - Maladies associées

De nombreuses associations ont été retrouvées avec le kératocône parmi lesquelles²⁴ :

- La trisomie 21
- L'amaurose congénitale de Leber
- Le prolapsus de la valve mitrale
- Les maladies du collagène (Syndrome de Marfan, Ehler Danlos, Ostéogenèse imparfaite)
- Le Floppy Eyelid Syndrom et le syndrome d'apnée du sommeil

Le kératocône est donc une maladie multifactorielle dont l'étiologie reste incomprise, associant des facteurs de risques génétiques et environnementaux.

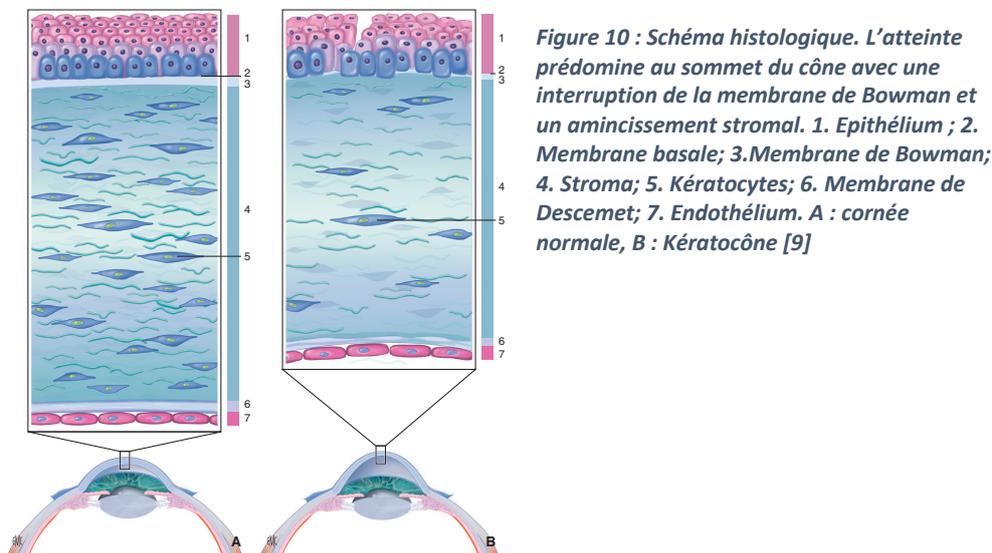
3 - Physiopathologie et Histopathologie

3a - Histopathologie

La triade histologique classique est composée (**figure 10**) : ²⁹

- d'un amincissement stromal
- d'une rupture de la membrane de Bowman
- de dépôts de ferritine dans l'épithélium

Mais toutes les couches cornéennes peuvent être touchées et les atteintes prédominent au niveau de l'apex du kératocône.



Epithélium : Il est le plus souvent aminci au regard de l'apex du kératocône et s'épaissit en périphérie³⁰. Les cellules basales dégénèrent et entraînent des ruptures de la membrane basale épithéliale. Des dépôts de ferritine se forment entre les cellules basales de l'épithélium au niveau de la base du cône, formant ainsi l'anneau de Fleischer³¹.

Membrane de Bowman : On retrouve des interruptions de la membrane de Bowman³² pouvant être associées à des infiltrations par des cellules épithéliales³³ et une prolifération de collagène dérivée du stroma antérieur³⁴.

Stroma : Il présente une diminution du nombre de lamelles de collagène³⁵ et une modification de leurs morphologies devenant alors plus plates et plus larges probablement en lien avec la protrusion du cône³⁶, cependant les fibres de collagène restent inchangées au sein des lamelles²⁴. On retrouve une diminution du nombre de kératocytes prédominants dans le stroma antérieur³⁷ et une accumulation de débris cellulaires et tissulaires³⁸. Les fibres nerveuses diminuent en densité et paraissent plus épaisses en raison de l'amincissement cornéen³⁹.

Membrane de Descemet et endothélium : Ils sont longtemps préservés dans le kératocône. A un stade tardif, on peut observer des zones de plis et de ruptures de la membrane de Descemet⁴⁰ pouvant conduire à l'hydrops cornéen. L'endothélium peut présenter un pléïomorphisme (modification de la forme des cellules) et un polymégathisme (modification de la taille des cellules) préférentiellement en regard de l'apex⁴¹

3b - Physiopathologie

La physiopathologie du kératocône est encore incomprise à l'heure actuelle et les différentes théories sont probablement intriquées entre elles. Le frottement oculaire et le terrain atopique restent les principaux facteurs déclenchant et de progression reconnus⁴². Deux théories se complètent pour la compréhension de la maladie :

La théorie biomécanique : des travaux sur l'analyse de cornée par rayons X suggèrent que les cornées kératoconiques présentent un glissement des fibres de collagène et une altération de l'arrangement orthogonal des fibres de collagène de type I, III et V^{43,44} responsables de l'altération de la biomécanique cornéenne. D'autres travaux incriminent l'envahissement de la membrane de Bowman par des fibres de collagène dans l'altération de la biomécanique³⁶. L'exploration de la biomécanique cornéenne se fait à l'heure actuelle par l'Ocular Response Analyzer TM (ORA) ou le Corvis-ST Tm qui permettent à l'aide d'un jet d'air calibré de mesurer l'élasticité et la viscosité cornéenne⁴⁵. Cette théorie biomécanique considère donc le désordre biomécanique comme étant le préalable à l'ectasie cornéenne.

La théorie biologique : la théorie biologique quant à elle, considère le désordre biologique comme étant le préalable au désordre mécanique. On retrouve plusieurs approches :

→ L'incrimination de protéines « candidates » ayant un rôle physiologique important dans la cornée. Il a été constaté une augmentation d'enzymes protéolytiques et une diminution de leurs inhibiteurs enzymatiques^{46,47} pouvant favoriser la destruction de l'organisation stromale, ou encore un stress oxydatif favorisant les troubles métaboliques⁴⁸. Une surexpression de molécules inflammatoires (Il-6, TNF α) dans les larmes a également été retrouvée⁴⁹ faisant remettre en cause le concept de maladie non inflammatoire. Les frottements oculaires semblent aussi augmenter l'expression de protéases et de facteurs inflammatoires⁵⁰.

→ L'approche moléculaire ou « omique » est plus intéressante car elle compare la machinerie cellulaire (ADN, ARN, protéines) des cornées saines et kératoconiques entre elles. Des modifications d'expression de certains gènes ont été décrites tels que ZNF469, un facteur régulant la synthèse de collagène dans la cornée ou encore Visual System Homebox 1 (VSH1) surexprimé dans les kératocytes traumatisés. Le lien de ce dernier avec la maladie reste discuté^{24,37}.

4 - Diagnostic

4a - Circonstances de découverte

Le kératocône peut être découvert lors d'une baisse de vision progressive, l'exploration d'un astigmatisme irrégulier ou alors de manière fortuite lors d'un bilan de chirurgie réfractive⁹. Les signes fonctionnels sont peu spécifiques et se manifestent à un stade avancé de la maladie, on peut retrouver une baisse de vision progressive, des halos lumineux et une diplopie monoculaire.

L'acuité visuelle initiale peut être normale puis diminue progressivement avec l'apparition d'un astigmatisme irrégulier induit par la diminution de l'épaisseur cornéenne et la déformation. Plus tardivement, des opacités cornéennes peuvent apparaître.

4b - Clinique

L'atteinte du kératocône est bilatérale et le plus souvent asymétrique^{51,52}. L'examen clinique initial peut être normal et n'est contributif qu'à un stade avancé de la maladie. Il permet de rechercher des facteurs aggravants à traiter tels que la présence d'une conjonctivite allergique ou de frottements oculaires⁵³. Plusieurs signes peuvent être retrouvés :

- **Le signe de Munson** : il est caractéristique, la protrusion cornéenne est responsable d'une déformation de la paupière inférieure dans le regard vers le bas (**figure 11.A**).
- **Le signe de Rizuti** : la projection d'un faisceau lumineux sur le côté temporal de l'œil se projette au niveau du limbe nasal, alors qu'en temps normal cette projection se fait au-delà du limbe. Ce signe s'observe aussi dans de forts astigmatismes (**figure 11.B**).
- **Une hypertrophie des nerfs cornéens** peut être observée chez les patients jeunes. Cet élément reste cependant non spécifique (**figure 11.C**).
- Une modification du reflet du fond d'œil en lampe à fente à travers une pupille dilatée. On peut observer une distorsion du reflet rouge lumineux (**figure 11.D**).
- Un amincissement stromal prédominant en inférieur ou en inféro-temporal de la cornée, la saillie conique, ou une déformation de la fente lumineuse peut être visible à l'examen en lampe à fente (**figure 11.E**).
- **Des taies cornéennes** superficielles correspondant aux ruptures de la Bowman comblées par du collagène stromal peuvent être retrouvées ou des cicatrices profondes résultant des ruptures de la membrane de Descemet (**figure 11.F**).

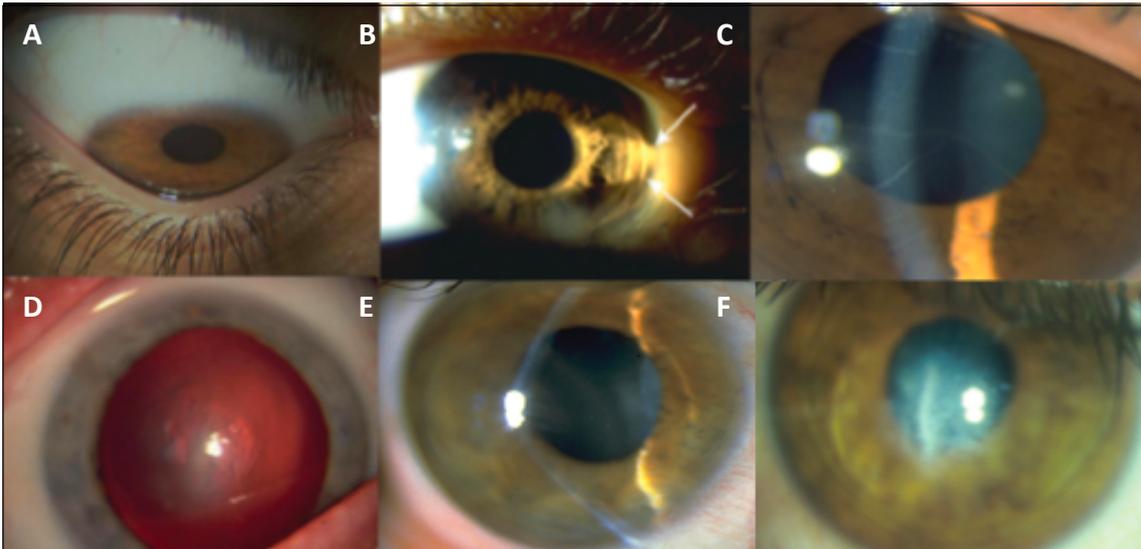


Figure 11 : A : Signe de Munson; B : Signe de Rizutti; C : Visibilité anormale des nerfs cornéens; D : Modification du reflet rétinien ; E : Protrusion de la cornée; F : Cicatrices stromales.⁹

- **L'anneau de Fleischer** est un anneau partiel ou complet de coloration brune situé à la base du kératocône. Il est lié à un dépôt de ferritine en provenance des larmes dans l'épithélium cornéen. Il est plus visible en lumière bleue avec la pupille dilatée et évolue avec l'ectasie cornéenne (**figure 12**).

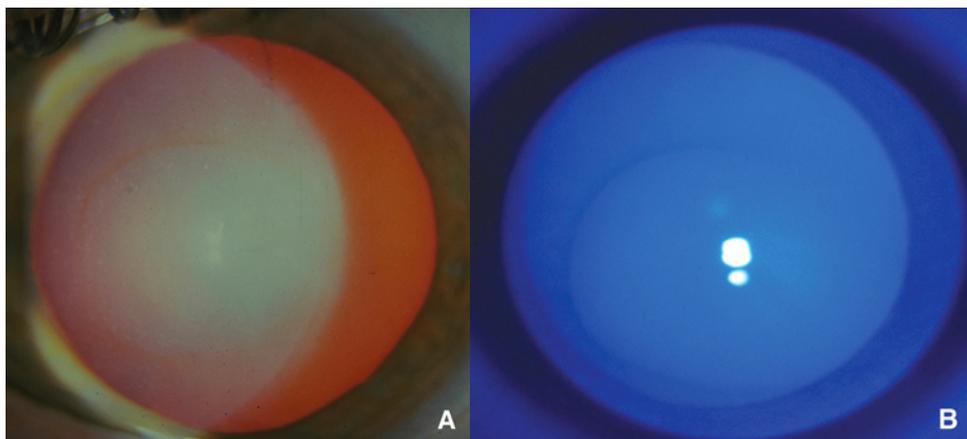


Figure 12 : Anneau de Fleischer en lampe à fente (A) et avec la lumière bleue (B)

- **Les stries de Vogt** sont un autre élément caractéristique. Elles sont situées dans le stroma cornéen postérieur en avant de la membrane de Descemet et correspondent à des lignes de contraintes alignées le long du méridien de plus grande courbure. Elles disparaissent à la pression sur le globe (**figure 13**).



Figure 13 : Stries de Vogt

A un stade très avancé peut survenir un kératocône aigu ou hydrops cornéen (**figure 14**) : il s'agit d'une rupture aiguë de la membrane de Descemet avec irruption brutale d'humeur aqueuse à l'intérieur de la cornée provoquant un œdème épithélio-stromal. Cliniquement l'hydrops se manifeste par des douleurs, une photophobie très importante, et un œil rouge. L'évolution naturelle se fait vers la cicatrisation et une résorption de l'œdème, mais une taie cornéenne peut être responsable d'une baisse d'acuité visuelle si elle est dans l'axe visuel. Il survient dans 3% des kératocônes et ses facteurs de risque sont l'âge jeune, un kératocône progressif, l'accouchement, le sexe masculin, un traumatisme oculaire important, et un amincissement stromal avec hyperplasie épithéliale et hyperréflexivité stromale antérieure à l'OCT^{54,55}.

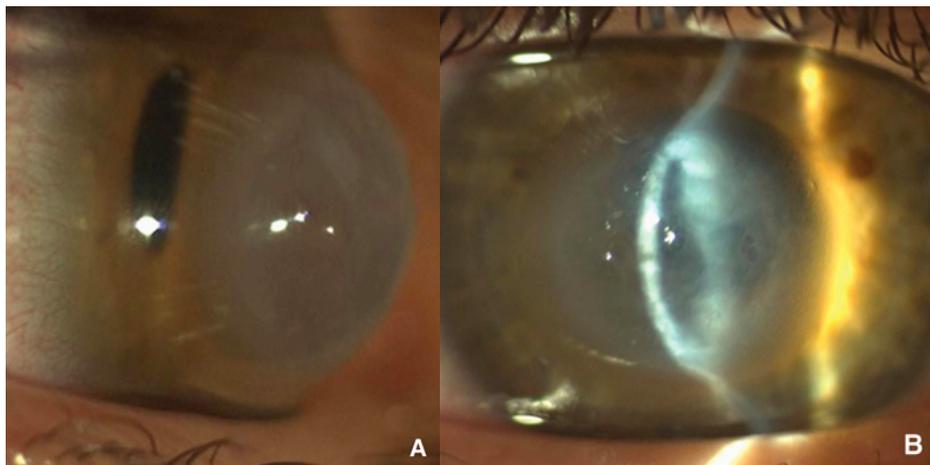


Figure 14 : Une rupture localisée de la membrane de Descemet caractérise l'hydrops cornéen et est responsable d'un œdème cornéen aigu (A). Une cavité intrastromale, remplie de liquide, peut être observée en fente. Une greffe transfixiante est parfois nécessaire si l'œdème persiste, surtout en cas de néovascularisation cornéenne ou de cicatrices centrales (B).

4c - Paraclinique

Topographie cornéenne : C'est l'examen clé dans le diagnostic du kératocône. La topographie spéculaire a permis de décrire plusieurs « patterns » suspects de kératocône (**figure 15**) :

- Une perte de l'épantiomorphisme : une perte de la symétrie entre les 2 yeux⁵⁶
- Un astigmatisme asymétrique irrégulier
- Un bombement cornéen inférieur
- Une angulation des deux héli méridiens de plus 21° : correspondant à un indice SRAX (Skewed Radial Axis indeX) > 21⁵⁷

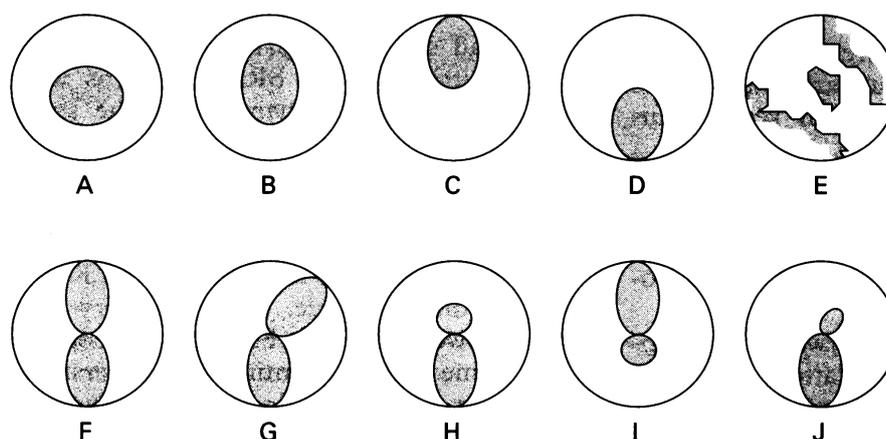


Figure 15: d'après Rabinowitz⁵⁷ : les formes D (bombement inférieur), G (astigmatisme symétrique irrégulier avec $SRAX > 21^\circ$), H (astigmatisme asymétrique régulier avec bombement inférieur et $SRAX < 21^\circ$) et, J (astigmatisme asymétrique irrégulier avec $SRAX > 21^\circ = AB/SRAX$) sont évocatrices de kératocône.

Rabinowitz et Mc Donnel ont été les premiers à proposer une méthode numérique de détection du kératocône qui repose sur trois critères (**figure 16**)⁵⁸ :

- Un indice I-S > 1,5D : c'est à dire une différence de puissance cornéenne > 1,5D entre les zones inférieures et supérieure de la cornée sur 3 mm de diamètre.
- Une puissance cornéenne centrale supérieure à 47,2D
- Une asymétrie de kératométrie centrale supérieure à 1D entre les deux yeux.

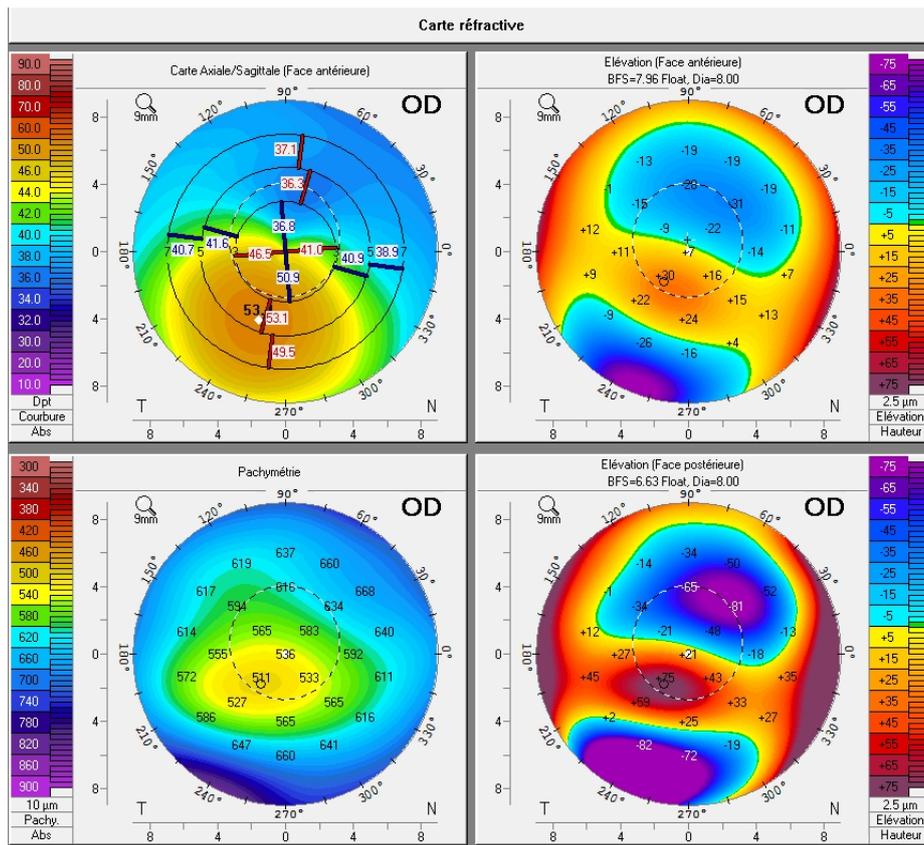


Figure 16 : Topographie d'élévation d'un kératocône de l'œil droit. On retrouve un astigmatisme irrégulier avec bombement inférieur, un indice I-S >1,5D, une kératométrie maximale à 53,4D ainsi qu'une élévation des faces postérieures et antérieures situées au niveau du point le plus fin en inféro-temporal. Bien qu'un amincissement soit présent, la pachymétrie reste supérieure à 500 microns.

La topographie d'élévation est actuellement l'examen de référence et permet la détection précoce du kératocône. En effet, la déformation de la face postérieure apparaît avant celle de la face antérieure en raison d'un remodelage épithélial masquant la déformation débutante de la face antérieure⁵⁹. En plus des critères de Rabinowitz cités précédemment, d'autres signes doivent alerter le praticien⁶⁰ :

- Une pachymétrie < 500 µm
- Une élévation postérieure > 50 µm (Orbscan®) ou > 30 µm (Pentacam®)
- Une coïncidence entre point d'élévation maximale antérieure et postérieure et point le plus fin de la cornée, surtout si décalé en inférieur / inféro-temporal
- Critères de Tanabe : présence d'au moins trois couleurs dans les 3 mm centraux
- Une discordance entre élévation antérieure et postérieure > 5 µm

De nombreux indices ou algorithmes ont été créés pour l'aide à la détection du kératocône, on retrouve par exemple :

➔ **Indice KISA⁶¹** : calculé en fonction de la kératométrie centrale, l'indice I-S, l'astigmatisme et le SRAX. Une valeur > 60% est suspecte d'ectasie.

➔ **Le programme Belin Ambrosio Enhanced Ectasia display (figure 17)⁶²**: il s'agit de cartes différentielles qui détectent des différences d'élévations cornéennes sur le Pentacam^{®63}, une élévation > 15 µm de la face postérieure au point le plus fin étant évocatrice de kératocône⁶⁴. Il permet également de calculer des index de progression pachymétrique comparés à des sujets sains, et d'augmenter la sensibilité de détection précoce du kératocône.

D'autres indices peuvent aider au diagnostic et varient selon les dispositifs de topographie : le SRI (surface regularity index), le SAI (surface asymmetry index), le CIM (corneal irregularity measurement)⁵¹.

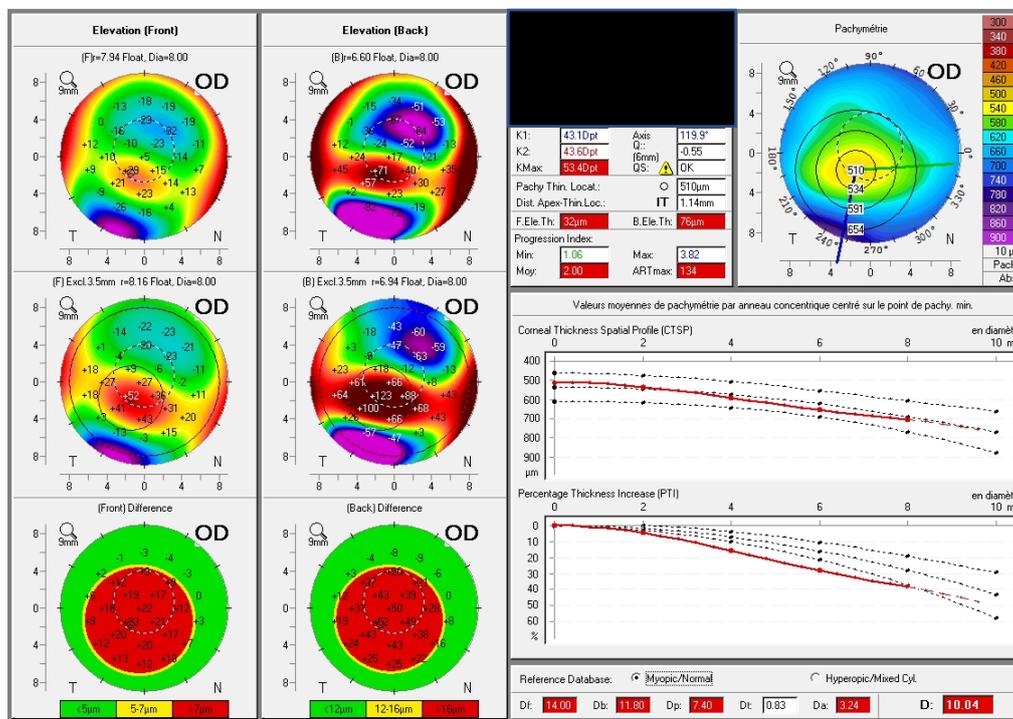


Figure 17 : Analyse Belin-Ambrosio du patient de la figure 18. Les cartes différentielles sont en faveur du diagnostic du kératocône. On observe également une inflexion des courbes de progressions pachymétriques ne suivant pas l'évolution des sujets sains.

Malheureusement, aucun critère n'a une sensibilité et une spécificité de 100%, le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Certains programmes informatisés se sont développés pour améliorer la détection du kératocône on peut citer par exemple le SCORE Analyzer pour l'Orbscan⁶⁵ ou plus récemment des algorithmes faisant appel à l'intelligence artificielle⁶⁶.

Aberrométrie : du fait de la déformation de la surface cornéenne, on retrouve une majoration des aberrations optiques de 2nd degré telles que l'astigmatisme ainsi que des aberrations de haut degré. Les aberrations de 3^{ème} degré de types Coma (**figure 18**) et Trefoil sont plus importantes, ainsi que les aberrations sphériques de 4^{ème} degré et celles supérieures au 4^{ème} degré telles que Coma-Like⁶⁷⁻⁶⁹. Cette augmentation des HOA entraîne une altération importante de la fonction visuelle.

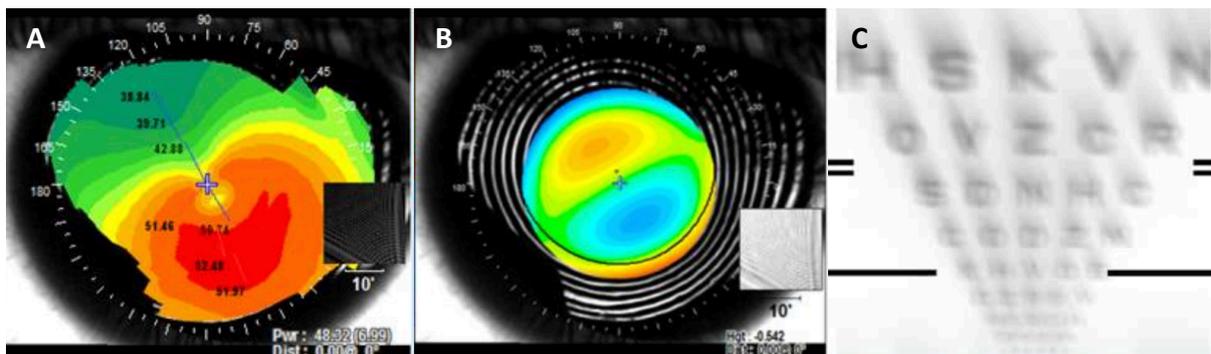


Figure 18 : Représentation de l'aberration comatique. Le bombement cornéen inférieur retrouvé sur la topographie (A) entraîne une majoration de l'aberration comatique (B) entraînant une altération de la qualité visuelle et une impression de « lettre qui bave » suivant l'axe de la coma (C) (www.Gatinel.com)

La tomographie à cohérence optique (OCT) du segment antérieur : elle permet une étude précise des couches cornéennes et de la pachymétrie cornéenne. On peut observer un amincissement épithélial au sommet du cône entouré par un anneau d'épaississement épithélial réalisant un aspect en « doughnut » suspect de kératocône⁷⁰.

Sont également retrouvés : des déchirures et hyperréflexivités de la membrane de Bowman, une hyperreflectivité du stroma postérieur, un amincissement stromal avec un épaissement épithélial compensateur en regard, des opacités sous épithéliales (**figure 19**)⁷¹. Plusieurs indices OCT peuvent aider à la détection du kératocône dans les 5 mm centraux^{72,73} :

- I-S : Différence entre la pachymétrie inférieure et supérieure < -45 μm
- IT-SN : différence entre la pachymétrie inféro-temporale et supéro-nasale < -45 μm
- Pachymétrie minimale < 470 μm
- Différence entre pachymétrie minimale et maximale < -100 μm

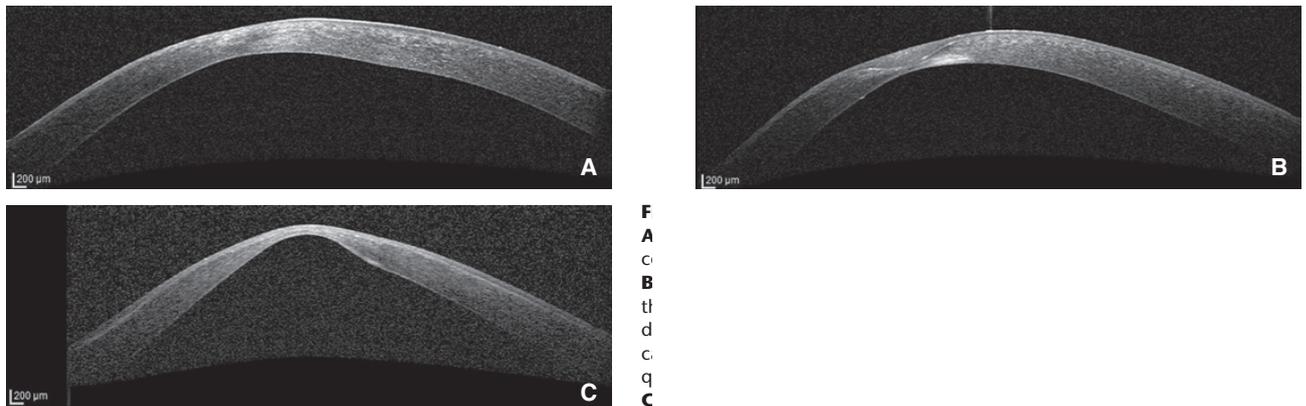


Figure 19 : Imagerie OCT des atteintes du kératocône. A : amincissement cornéen avec hyperréflexivité stromale antérieure par rupture de la couche de Bowman. B : Cornée amincie avec amincissement stromal majeure, hyperplasie épithéliale, et hyperréflexivité stromale, le risque d'hydrops est ici très important. C. ; Amincissement cornéen global avec ectasie majeure.

Biomécanique cornéenne : elle étudie l'hystérèse cornéenne (CH) et le facteur de résistance cornéenne (CRF). Ces mesures peuvent être effectuées à l'aide de l'Ocular Response Analyzer (ORA®) ou le Corvis ST® à l'aide d'un jet d'air pulsé calibré. L'hystérèse est la différence de pression entre le premier et le second point d'aplanation, et le CRF est calculé à l'aide d'une équation linéaire. Dans les yeux atteints de kératocône on retrouve une diminution de l'hystérèse cornéenne CH et du CRF de façon significative en comparaison avec les yeux sains ce qui reflète de la désorganisation des lamelles de collagène stromales^{74,75}.

Microscopie confocale in vivo : Elle permet l'analyse cellulaire de la cornée avec un grossissement allant jusque x800. En cas de kératocône, les cellules épithéliales surtout basales, sont élongées et irrégulières, les kératocytes sont anormaux et en densité diminuée dans le stroma, et on retrouve des bandes noires correspondant aux stries de Vogt^{41,76}.

5 - Classifications

La classification d'Amsler-Krumeich : la plus utilisée à l'heure actuelle (**tableau 1**)^{77,78}. Elle utilise la réfraction, la kératométrie centrale moyenne, l'aspect en lampe à fente et la pachymétrie.

Tableau 1 : Classification d'Amsler-Krumeich^{77,78}

Stade	Caractéristiques
1	Myopie et/ou astigmatisme < 5 D Kératométrie centrale moyenne \leq 48 D Stries de Vogt, pas de cicatrice Épaisseur cornéenne \geq 500 μ m
2	Myopie et/ou astigmatisme > 5 D < 8 D Kératométrie centrale moyenne \leq 53 D Absence de cicatrice centrale Épaisseur cornéenne \geq 400 μ m
3	Myopie et/ou astigmatisme > 8 D < 10 D Kératométrie centrale moyenne > 53 D Absence de cicatrice centrale Épaisseur cornéenne 200 à 400 μ m
4	Réfraction non mesurable Kératométrie centrale moyenne > 55 D Cicatrice centrale, perforation Épaisseur cornéenne < 200 μ m

La classification de Sandali : qui est une classification OCT en 5 stades⁷⁹ (**figure 20**) :

Stade 1 : Amincissement épithélial et stromal, cornée d'apparence normale

Stade 2 : Hyperréflexivité de la Bowman, épaissement épithélial en regard du cône

Stade 3 : Epaissement épithélial avec amincissement stromal et hyperréflexivité de la membrane de Bowman, c'est le stade le plus à risque d'hydrops cornéen

Stade 4 : Cicatrice pan-stromale

Stade 5 : (a) Hydrops cornéen (b) stade cicatriciel

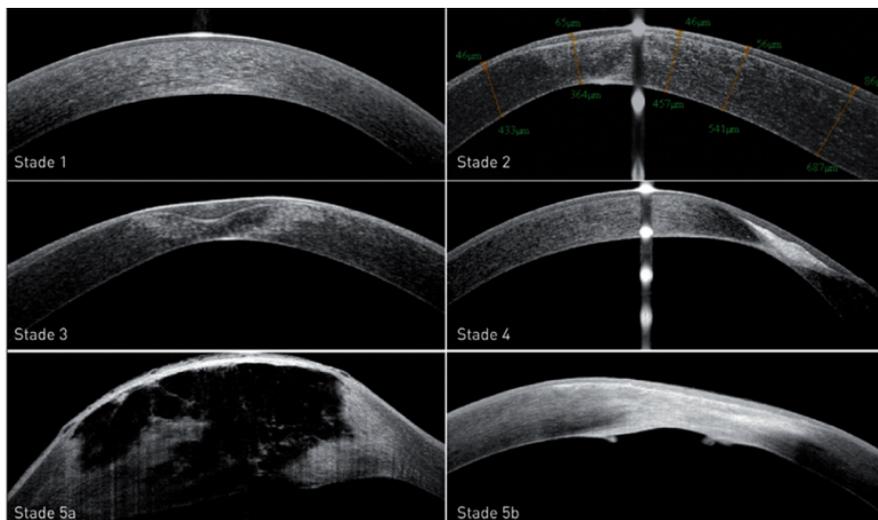


Figure 20 : Classification OCT de Sandali⁷⁹

D'autres classifications plus récentes sont aussi utilisées :

→ La classification **d'Alio-Shabayek⁸⁰** : déviée de la classification d'Amsler-Krumeich en prenant en compte l'aberration comatique.

→ La classification **ABCD⁸¹** : Créée par Belin et al en 2016, elle regroupe kératométrie antérieure et postérieure, pachymétrie et acuité visuelle. Elle semble prometteuse pour évaluer les changements induits par les chirurgies conservatrices⁸².

→ La classification **RETICS⁵¹** : en fonction de l'acuité visuelle, des aberrations optiques, de l'asphéricité (facteur Q), des kératométries et de la pachymétrie.

6 - Diagnostic différentiel

« **Corneal Warpage** » : Il s'agit d'une déformation cornéenne induite par la pression d'une lentille de contact généralement rigide. La topographie cornéenne peut mimer un kératocône cependant la face postérieure est le plus souvent respectée, et l'atteinte est généralement symétrique. La diminution ou la disparition des anomalies en quelques semaines après l'ablation⁸³.

Ectasie post-LASIK : il s'agit d'une complication de la chirurgie réfractive. Elle se manifeste par un amincissement progressif avec bombement de la cornée après Laser In Situ Keratomileusis. Son apparition serait liée à un affaiblissement biomécanique de la cornée ou à une décompensation d'un kératocône fruste méconnu, le score de Randleman permet d'évaluer ce risque⁸⁴. Son évolution et sa prise en charge suit celle du kératocône, elle repose sur le cross-linking cornéen et les mêmes modalités de réhabilitation visuelle.

La dégénérescence marginale pellucide (DMP) : elle est bilatérale et se manifeste pas un amincissement en bande de la cornée inférieure. Elle apparaît plus tardivement que le kératocône, entre 40 et 50 ans et se manifestent par une baisse d'acuité visuelle avec astigmatisme inverse irrégulier. L'aspect topographique en pince de crabe ou moustaches gauloises est évocateur (**figure 21**), la prise en charge est identique au kératocône.

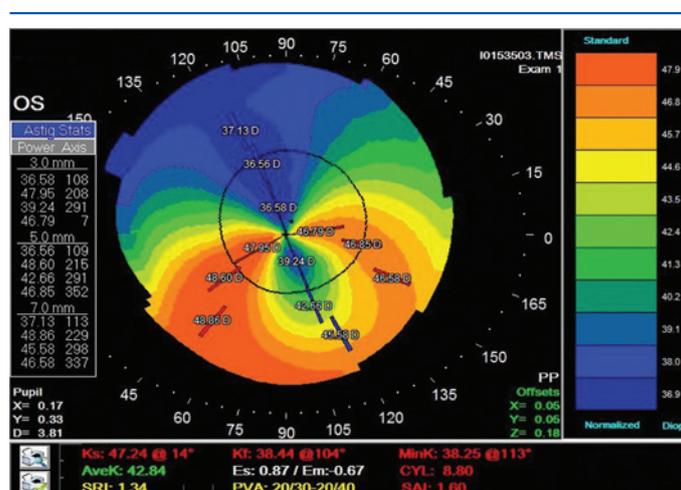


Figure 21 : aspect topographique en « pinces de crabe » d'une dégénérescence marginale pellucide⁹

Kératoglobule : Il s'agit d'une entité rare, différente du kératocône. Il se caractérise par un amincissement cornéen voir scléral diffus, une absence de couche de Bowman, et un astigmatisme irrégulier. Le risque principal est la perforation cornéenne pouvant survenir après un traumatisme même minime.

Kératocône postérieur : il s'agit d'une maladie rare associée à des malformations du segment antérieur tels qu'une aniridie, des ectopies cristalliniennes ou un lenticône. Il est souvent unilatéral, présent dès la naissance et se manifeste par un rayon de courbure cornéenne postérieure élevé. La face antérieure est épargnée expliquant le faible retentissement visuel.

7 - Pronostic / Evolution

L'évolution de la maladie varie d'un patient à l'autre. Elle est généralement importante entre 10 et 20 ans et se stabilise vers 30 ans⁷⁷, mais une progression ultérieure est toujours possible¹⁶. Le stade final de l'atteinte se caractérise par un amincissement important de la cornée, une augmentation de son rayon de courbure, l'apparition d'opacités cornéennes irréversibles, voire la survenue d'un hydrops.

Les critères de progression du kératocône varient selon les études, mais il est communément admis qu'elle a lieu si deux des paramètres suivants sont présents : bombement de la surface antérieure, bombement de la surface postérieure ou amincissement cornéen⁸⁵. Plusieurs facteurs de risques de progression ont ainsi été mis en évidence^{86,87} :

- L'âge jeune : plus la maladie se déclare tôt plus le risque évolutif est élevé
- Présence d'une pathologie systémique telle que la trisomie 21
- L'ethnie : les caucasiens ont moins de risque de progression que les sujets mélanodermes
- Présence d'une pathologie de surface oculaire telle qu'une conjonctivite allergique
- Une kératométrie maximale élevée
- Un astigmatisme élevé > 1,9
- Le sexe masculin

8 - Prise en charge

La prise en charge du kératocône repose sur deux éléments : la stabilisation de la maladie et la réhabilitation visuelle.

8a : Stabilisation de la maladie

Arrêt des frottements oculaires

Comme vu précédemment, les frottements oculaires sont un facteur de risque majeur d'apparition et de progression du kératocône. Son arrêt doit être obtenu car cela peut suffire à arrêter la progression de la maladie⁸⁸. La recherche et le traitement de facteurs favorisant tels que l'allergie oculaire ou une sécheresse doit être prescrit. La position du sommeil doit également être recherchée et modifiée si favorisant la maladie^{25,28}.

Le Cross-Linking du collagène cornéen (CXL)

Cette méthode développée par l'équipe de Seiler à la fin des années 90⁸⁹ a pour but de « rigidifier » la cornée kératocônique afin de lui apporter une stabilité. Il s'agit à l'heure actuelle du seul traitement ayant prouvé son efficacité dans l'arrêt de la progression du kératocône.

Mécanismes : Le but du cross-linking (CXL) est de réaliser un pontage biochimique photo-induit (ou photopolymérisation) des fibres de collagène du stroma cornéen afin d'entraîner une rigidification. Ces ponts se forment grâce à la combinaison d'une substance photosensible, la riboflavine (Vitamine B2) et sa stimulation par les Ultraviolets de type A (UVA). L'irradiation par les UVA entraîne la libération de radicaux libres oxygénés formant des liaisons covalentes entre les fibrilles de collagène (**figure 22**)^{90,91}. Cette méthode consiste donc à accélérer le vieillissement physiologique de la cornée⁹².

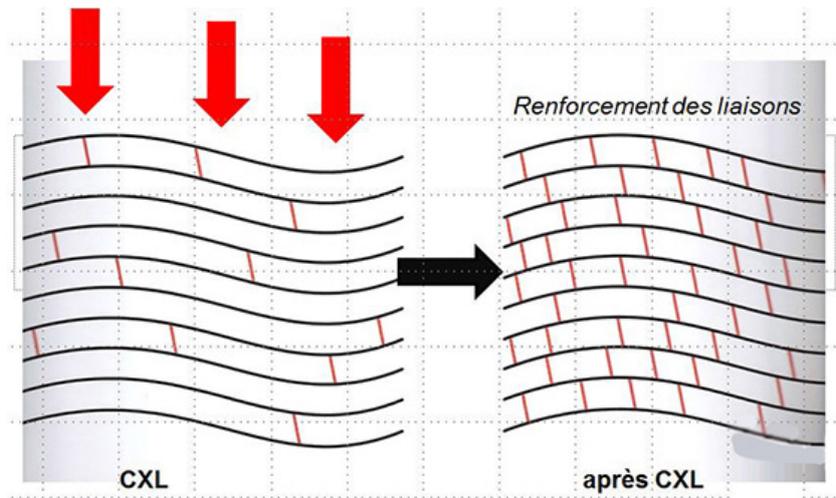


Figure 22 : Formation de ponts entre les fibrilles de collagène stromal

Procédures : Plusieurs protocoles de CXL existent, ils se déroulent tous en deux temps avec une phase d'imprégnation à la riboflavine suivie d'une phase d'exposition aux UVA avec pour objectif de délivrer une énergie de 90mW/cm² à la cornée (**figure 23**). Il est réalisé au bloc opératoire dans des conditions stériles, après anesthésie topique. La riboflavine 0,1% ne passant par la barrière épithéliale (macromolécule), la majorité des protocoles nécessitent son retrait⁹³, bien que des méthodes « EPI-ON » conservatrice de l'épithélium soient actuellement disponibles⁹⁴.

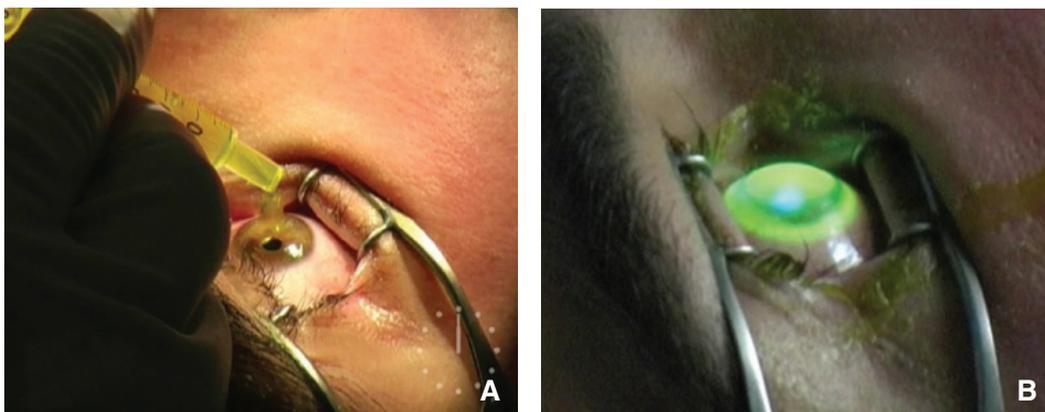


Figure 23 : Cross-Linking du collagène cornéen. A : phase d'imprégnation par instillation de riboflavine. B : Phase d'irradiation aux UVA⁹.

Procédure conventionnelle : C'est le protocole de référence⁹⁵ aussi appelé « protocole de Dresden ». Après désépithélialisation, l'imprégnation se fait par un mélange de riboflavine 0,1% et de Dextran 20% (Ricrolin+®) toutes les 5 minutes pendant 30 minutes puis l'irradiation aux UVA dure 30 minutes à 3mW/cm².

Procédure accélérée : Afin de réduire le temps d'intervention, des protocoles accélérés ont vu le jour. Après désépithélialisation, l'imprégnation à la riboflavine 0,1% se fait toutes les 2 minutes pendant 10 minutes puis l'irradiation aux UVA pendant 9 minutes à 10mW/cm². Les études démontrent une efficacité similaire à la procédure standard⁹⁶⁻⁹⁸.

Cross-Linking Tranépithélial (CXL-TE) : Ne nécessitant pas d'ablation épithéliale, il permet de diminuer les douleurs post opératoires, le risque infectieux et permettrait de traiter les cornées fines <400 µm. Pour cela on utilise des formules modifiées de riboflavine hypotonique associées à des molécules facilitant le passage épithélial comme le Ricrolin-TE®. Bien que certaines études retrouvent une diminution de progression du kératocône^{99,100}, d'autres remettent en cause l'efficacité de cette méthode^{101,102}.

Iontophorèse : Elle consiste à l'utilisation d'un courant électrique pour faire pénétrer la riboflavine chargée négativement au travers de l'épithélium cornéen et ainsi d'éviter la désépithélialisation¹⁰³. Pour l'imprégnation, on place la riboflavine chargée dans un anneau connecté à un courant électrique de 1mA pendant 5 minutes, la phase d'irradiation aux UVA quant à elle dure 9 minutes à 10mW/cm². Cette méthode est plus récente et les études montrent des résultats satisfaisants¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Autres : d'autres méthodes se développent également comme l'utilisation de riboflavine hypotonique pour les cornées < 400µm après abrasion épithéliale¹⁰⁷ ou le traitement topo-guidé pour adapter la puissance d'irradiation selon l'aspect du cône¹⁰⁸.

Indications / Contre-indications : Le CXL est indiqué en cas de kératocône évolutif. Bien que les critères d'évolution soient variables selon les études, il faudra l'envisager si^{109,110}:

- Augmentation du Kmax de 1D sur 6 mois - 1 an
- Augmentation du cylindre (C) > 1D sur 6 mois - 1 an
- Augmentation de l'équivalent sphérique (ES) > 1D sur 6 mois - 1 an
- Détérioration de la fonction visuelle
- Nécessité de réadaptation en lentille dans les 2 ans
- D'emblée chez l'enfant : car risque de progression rapide¹¹¹

Ses contre-indications sont^{94,112} : une pachymétrie centrale <400 µm en raison du risque de toxicité endothéliale, la grossesse, des opacités cornéennes, un Kmax > 58D, une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) >= 8/10, un âge > 35 ans. Ces trois dernières contre-indications sont relatives et sont en réalité des facteurs de risque d'échec de CXL pour le Kmax et de complications pour l'acuité visuelle et l'âge. En cas d'évolutivité le CXL reste néanmoins indispensable chez ces patients.

Résultats : Les résultats sont concordants entre les études et rapportent une stabilisation de la maladie dans 90% des cas, une diminution du Kmax de 2D et parfois un gain d'une à deux lignes de MAVC^{94,113,114}. Sur le plan biomécanique, on retrouve une augmentation de la rigidité du stroma antérieur, une augmentation de la résistance cornéenne et un ralentissement de l'amincissement cornéen^{115,116}

Effets indésirables : En dehors des douleurs post opératoires attendues, les complications sont rares et surviennent dans environ 2,9% des cas¹¹². On peut retrouver un haze cornéen qui disparaît spontanément, des kératites infectieuses, des cicatrices stromales, une toxicité endothéliale, et très rarement une nécrose stromale¹¹⁰.

8b - Réhabilitation visuelle

Plusieurs options thérapeutiques permettent d'améliorer l'acuité visuelle des patients, dans l'ordre on retrouve : les verres correcteurs, l'adaptation en lentilles de contact, les anneaux intra-cornéens (AIC), la photokératectomie réfractive (PKR), les implants intra-oculaires et la greffe de cornée.

Les verres correcteurs

La prescription de verres correcteurs est possible dans les stades précoces de kératocône mais est rapidement insuffisante avec l'aggravation de l'astigmatisme irrégulier.

L'adaptation en lentilles de contact

C'est la méthode de réhabilitation visuelle la plus utilisée. Plusieurs types de lentilles peuvent être utilisés, et les essais doivent être répétés afin d'obtenir un bon confort visuel, on retrouve¹¹⁷ :

- Les lentilles souples toriques : peuvent être utilisées dans les stades débutants.

- Les lentilles Rigides perméables au gaz (LRPG) : elles sont vite indispensables et régularisent la surface réfractive de la cornée en régularisant le film lacrymal. Cela permet une meilleure acuité visuelle avec diminution des aberrations de haut degré et de l'astigmatisme irrégulier^{118,119}. Son adaptation requiert un(e) praticien(ne) expérimenté(e). Elles peuvent être cornéennes (**figure 24.A**) ou cornéo-sclérales.

- Les lentilles hybrides : elles consistent en une combinaison d'une lentille rigide perméable au gaz en son centre entourée d'une périphérie souple et hydrophile. Elle combine les avantages de la correction de l'astigmatisme irrégulier avec une meilleure tolérance et un meilleur confort de la lentille¹²⁰ (**figure 24.B**).

- **L'adaptation en piggyback** : elle consiste en la mise en place d'une lentille souple en silicone hydrogel entre la cornée et une lentille rigide perméable au gaz afin d'améliorer le confort de la lentille (figure 24.C)¹²¹.

- **Les lentilles sclérales** : elles reposent directement sur la conjonctive, sans contact cornéen. Elles ont leur place dans les kératocônes avancés avec un rayon de courbure élevé où les LRPG seraient trop instables et peuvent même éviter le recours à une greffe de cornée ¹²² (figure 24.D).

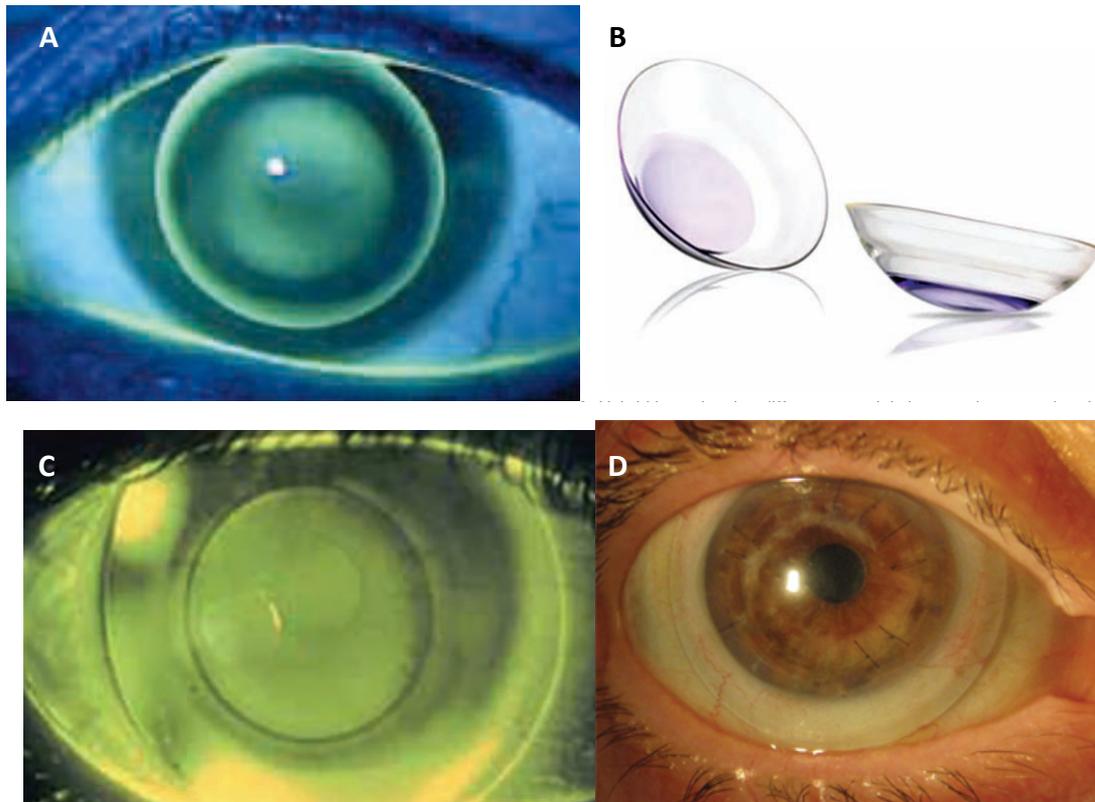


Figure 24 : Adaptation en lentilles. A : LRPG; B : Lentilles Hybrides; C : adaptation en piggy back; D : lentille sclérales

Les anneaux intra cornéens (cf chapitre dédié)

La photokératectomie réfractive

Le traitement réfractif du kératocône par laser était encore contre indiqué il y a quelques années¹²³. Bien que la méthode du LASIK reste strictement contre indiquée, la photokératectomie réfractive (PKR) peut être utilisée. Il s'agit d'un traitement de surface par photoablation réalisé par un laser Excimer. Son objectif principal n'est pas de corriger l'intégralité de la réfraction mais avant tout de « régulariser » la surface de la cornée afin de permettre une meilleure adaptation en lunettes ou en lentilles. Les études montrent de bon résultats avec une diminution des kératométries et une augmentation de la MAVC¹²⁴⁻¹²⁸.

Le traitement est au mieux, personnalisé avec un laser topo-guidé permettant de mieux cibler le sommet du cône. La profondeur d'ablation ne doit pas excéder 50 μm , et la zone optique varie selon les études¹²⁹. La PKR est obligatoirement couplée à un CXL au préalable ou après la PKR¹²⁸.

Les implants intra-oculaires

Ils peuvent être proposés dans les kératocônes stables présentant une forte amétropie sphérique. L'implantation peut être phaque par des implants clippés à l'iris (Artisan) ou dans le sulcus (ICL) ou pseudophaque au cours d'une chirurgie de la cataracte (**figure 25**). L'utilisation d'implant torique permet de corriger l'astigmatisme régulier, il est donc primordial que l'astigmatisme irrégulier soit faible pour obtenir un bon résultat ; une acuité visuelle corrigée $<0,4$ (décimale) étant de mauvais pronostic. L'implantation peut se faire après une chirurgie d'AIC ou d'une PKR^{51,130-132}.

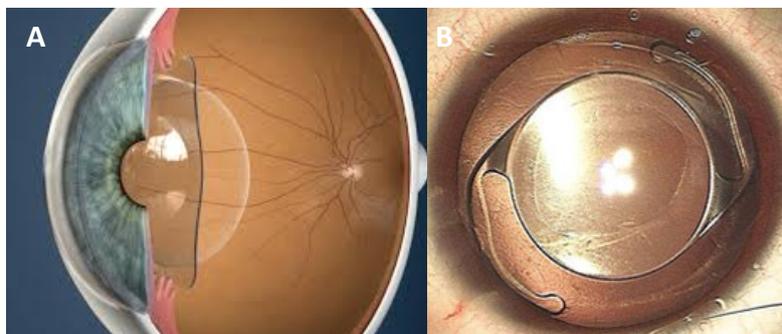


Figure 25 : A : ICL ; B : Implant de chambre postérieure

La greffe de cornée

Le kératocône est la 1^{ère} cause de greffe chez l'adulte jeune, son but est à la fois optique pour améliorer l'acuité visuelle et tectonique pour restaurer l'intégrité. Au total, elle concerne 12 à 20% des kératocônes^{133,134} et ses indications sont : les opacités cornéennes, les kératométries extrêmes, les pachymétries fines <400 µm, ou l'hydrops cornéen persistant.

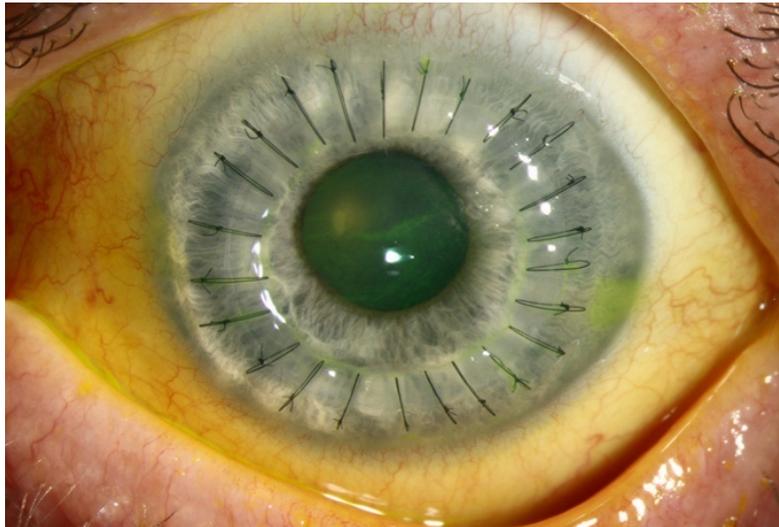


Figure 26 : Greffe transfixiante de cornée

Deux méthodes sont utilisées dans le kératocône¹³⁵ :

- La kératoplastie transfixiante (KT) : c'est la méthode la plus ancienne où la totalité de la cornée est remplacée. Le risque de complications telles que le rejet ou l'endophtalmie est plus important et la récupération visuelle est moins bonne. (**figure 26**)

- La kératoplastie lamellaire antérieure profonde (DALK) : c'est la méthode actuelle de référence où la membrane de Descemet et l'endothélium du receveur sont conservés. La survie endothéliale à long terme est meilleure qu'une KT¹³⁶, et le risque de rejet endothélial est inexistant. Sa principale complication est la perforation endothéliale per-opératoire nécessitant sa conversion en KT estimée à 12%¹³⁷.

Plus récemment l'équipe de Melles¹³⁸ a développé une technique reposant sur la greffe de membrane de Bowman afin de ralentir l'évolution du kératocône et de retarder la DALK. Une poche est disséquée dans le stroma antérieur du patient et un greffon de membrane de Bowman, obtenue par dissection manuelle est inséré à l'intérieur. Avec cette méthode, ils retrouvent une diminution du Kmax et une amélioration de l'acuité visuelle corrigée par lunettes stables jusqu'à 36 mois après la chirurgie. Cela permet de diminuer le risque de complications telles que les rejets.

Stratégie de prise en charge (figure 31):

La stratégie de prise en charge décrite en 2015 par un comité d'experts est résumée dans la **figure 27** :

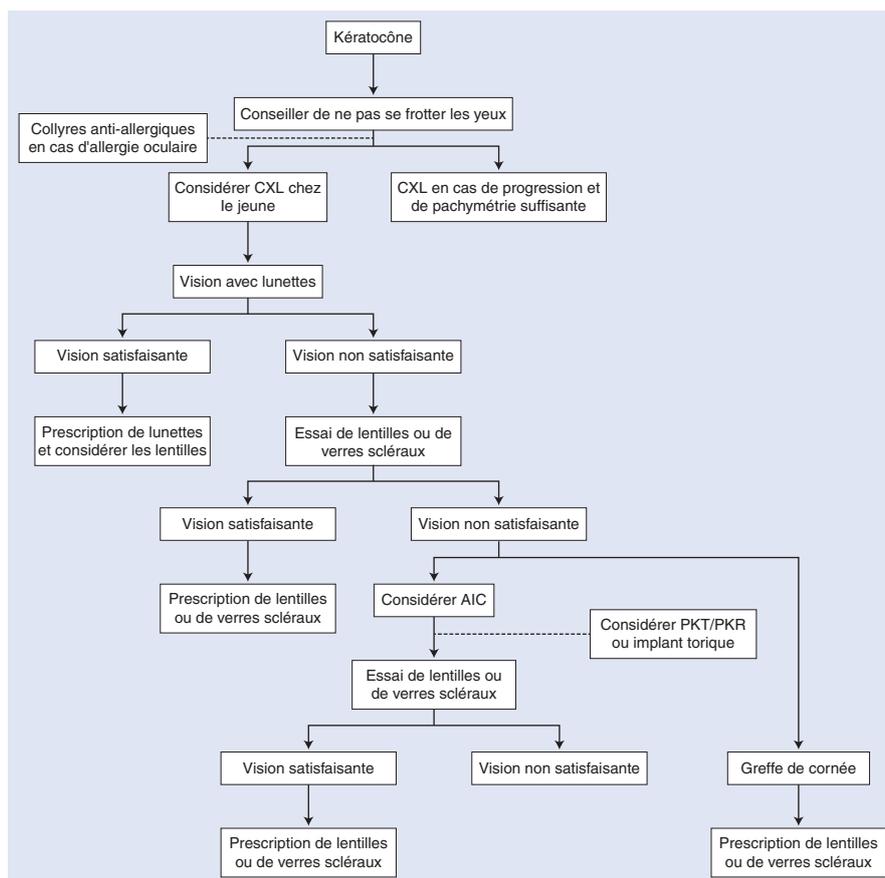


Figure 27 : Arbre décisionnel ⁸⁵.