## Le dossier – Repenser le kératocône

# Les facteurs de risque du kératocône

**RÉSUMÉ : Le kératocône est une dystrophie cornéenne dont l'origine est inconnue. De nombreux facteurs de risque ont été prouvés : les frottements oculaires, l'allergie, le syndrome sec oculaire, les antécédents familiaux ou une prédisposition génétique agissant sur la biomécanique de la cornée telle qu'une faible pachymétrie et hystérèse cornéenne.**
**Une étude cas-témoins dans le service a retrouvé comme nouveaux facteurs de risque significatifs pour le kératocône en analyse multivariée : la position du sommeil sur le ventre, la position du sommeil sur un côté, le travail de nuit et le temps passé sur un écran. La position du sommeil sur le dos a été le seul facteur protecteur retrouvé.**
**Les frottements oculaires et la position du sommeil sur le ventre jouent donc un rôle crucial dans l'apparition du kératocône. Les patients à risque doivent être interrogés plus spécifiquement sur ces nouveaux facteurs de risque afin de réduire l'incidence du kératocône.**

**L. GOMEZ, D. GATINEL**
Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Le kératocône est caractérisé par une déformation progressive de la cornée qui s'accompagne d'un amincissement central ou paracentral. La cause primitive de cette affection n'est pas connue et une origine multifactorielle est suspectée. Le pronostic visuel est potentiellement mis en jeu en raison de la survenue d'une myopie évolutive, d'un astigmatisme irrégulier et de possibles opacités cornéennes pouvant conduire à la greffe de cornée. La prévalence du kératocône est très variable selon la population étudiée et varie entre 0,05 et 5,7 % dans une consultation de chirurgie réfractive, ce n'est donc pas une maladie rare [1]. Le stade évolutif peut être différent entre les deux yeux et l'existence de formes unilatérales strictes est discutée. Sa prévalence ne cesse d'augmenter dans le temps et représente un problème de santé publique.

## Les facteurs de risque connus

### 1. En faveur d'une origine mécanique

#### >>> Les frottements oculaires

L'association entre les frottements oculaires et le kératocône a été retrouvée dans de très nombreuses études et cela depuis très longtemps. L'étude de Kaseras *et al.* montre une prévalence égale à 78,5 % pour les frottements oculaires chez les patients atteints de kératocône [2]. Selon Léoni-Mesplié *et al.*, les frottements oculaires sont présents chez 91,84 % des enfants et chez 70,04 % des adultes atteints de kératocône [3]. L'étude de Gordon-Shaag a retrouvé les frottements oculaires comme facteur de risque du kératocône avec un *odds-ratio* de 3,37 et celle de Bawazeer *et al.* un *odds-ratio* de 5,38 [4, 5].

On note aussi que ces frottements oculaires précèdent l'apparition du kératocône et que, s'ils sont poursuivis, la déformation cornéenne s'aggrave. *A contrario*, elle se stabilise à l'arrêt des frottements oculaires.

Après un *cross-linking*, du fait d'une dénervation partielle de la cornée, les patients décrivent bien une disparition du prurit. L'arrêt des frottements oculaires est probablement le facteur principal de stabilisation du kératocône après *cross-linking*, et non une potentielle augmentation de la rigidité cornéenne qui n'a jamais été prouvée *in vivo* avec les différents appareils de mesure de l'hystérèse cornéenne (*Ocular Response Analyzer* [ORA] par exemple).

# Le dossier – Repenser le kératocône

On remarque aussi que la déformation cornéenne du kératocône s'aggrave avec la durée, la force et le type de frottement oculaire. Les frottements les plus délétères sont d'abord les frottements avec le poing ou la base des phalanges, ensuite viennent les frottements avec le bout ou la pulpe des doigts plus mous que les structures osseuses et, enfin, les frottements qui ne sont pas directement en regard de la cornée c'est-à-dire les frottements dans les coins des yeux et sous les yeux.

Les effets des frottements oculaires sur la cornée ont été démontrés dans plusieurs études. McMonnies *et al.* ont montré que les frottements augmentaient la température cornéenne ainsi que l'activité inflammatoire et enzymatique oculaire, et diminuaient l'épaisseur épithéliale et la viscosité de la matrice extracellulaire. Ces phénomènes provoquent une diminution de la résistance cornéenne et un déplacement périphérique de la substance fondamentale de l'apex cornéen [6]. De nouvelles études montrent bien qu'il s'agit d'une répartition de la substance cornéenne, car l'aire de la surface cornéenne reste constante même si le kératocône progresse. L'étude de Balasubramanian *et al.* a mis en évidence une augmentation des protéines inflammatoires telles que l'IL6, le TNFα et les protéases MMP-13 dans les larmes après la réalisation durant 60 secondes seulement de frottements oculaires chez des volontaires sains [7]. Les frottements oculaires, même s'ils ne s'exercent pas directement au contact de la cornée mais au travers des paupières, produisent une inflammation locale.

### >>> Les antécédents de syndrome sec

Quelle que soit leur étiologie, ils sont un facteur de risque de kératocône. Ceci pourrait s'expliquer par les frottements oculaires qu'ils entraînent pour soulager l'irritation locale. L'analyse protéomique des larmes d'un patient atteint de kératocône est proche d'un œil atteint de syndrome sec et l'on y retrouve notamment une augmentation de l'albumine sérique et de la lipocaline-1 [8, 9].

Un patient du groupe kératocône a développé un tableau de kératocône bilatéral après le diagnostic de blépharite chronique et la réalisation de soins des paupières particulièrement vigoureux et fréquents, au cours desquels le patient a déclaré appuyer fortement sur ses globes oculaires. Les blépharites sont fréquemment associées au kératocône. Cette association pourrait découler probablement du syndrome sec et du prurit qu'elles entraînent et qui augmente le risque de frottements oculaires répétés.

### >>> Les antécédents d'atopie et d'allergie oculaire

Ce sont des facteurs de risque par les frottements oculaires qu'ils entraînent, mais aussi par des effets inflammatoires et enzymatiques qui sont augmentés. Cependant, dans les résultats d'analyse multivariée de l'étude de Bawazeer, l'atopie complète n'est pas un facteur de risque significatif et indépendant des frottements oculaires (OR : 3,67 ; IC 95 % : 0,85-15,82 ; p = 0,08) [5].

Les kératoconjonctivites vernales (KCV) sont des affections immunologiques graves pouvant se compliquer de kératocône du fait des frottements. La plupart d'entre elles disparaissent après l'adolescence et, avec elles, les frottements oculaires. Cela explique en grande partie pourquoi l'évolution naturelle de la plupart des kératocônes est symétrique aux KCV, avec une aggravation pendant la phase hormonale de l'adolescence et une stabilisation à l'âge adulte. Cela n'a rien à voir avec une potentielle augmentation de la croissance staturale et oculaire pendant l'adolescence, la croissance oculaire se finissant vers l'âge de 4 ans pour la majorité de la longueur axiale et le diamètre cornéen d'environ 11,5 mm étant atteint depuis l'âge de 2 ans. Il n'y a d'ailleurs aucune relation entre la longueur axiale et le risque de développer un kératocône.

## 2. En faveur d'une origine génétique

### >>> Les antécédents familiaux

On retrouve des antécédents familiaux de kératocône chez environ 10 % des patients atteints [10]. Cependant, toutes les études ne retrouvent pas cela comme un facteur de risque significatif, notamment Bawazeer *et al.* (OR : 6,31 ; IC 95 % : 0,60-65,96 ; p = 0,12) [5].

De nombreuses études se sont penchées sur le caractère génétique du kératocône, certains même ont pensé à une origine autosomique dominante du fait de familles avec de très nombreux cas de kératocône. Plusieurs méta-analyses portant sur la génétique du kératocône n'ont trouvé aucun argument en faveur d'une origine génétique primitive et spécifique au kératocône. Des études sur des polymorphismes de la *zinc finger protein 469* retrouvent un amincissement cornéen ainsi qu'une diminution de l'hystérèse cornéenne mais pas d'association significative avec le kératocône [11]. Ces facteurs sont possiblement des facteurs de risque de kératocône en présence d'un stress mécanique : du fait de la diminution de la résistance biomécanique de la cornée, celle-ci est plus vulnérable aux frottements oculaires.

Les études portant sur des cas de kératocônes familiaux ou dans des paires de jumeaux ne permettent pas de conclure à une origine génétique susceptible de conduire à l'apparition d'un kératocône en l'absence de facteurs environnementaux. Dans l'étude de jumeaux de Tuft, il n'y avait pas de différence significative entre le développement de kératocône chez les jumeaux monozygotes ou dizygotes, ce qui tend à suggérer la nécessité de facteurs environnementaux [12]. Une discordance entre jumeaux monozygotes est presque toujours d'origine environnementale. L'étude d'Aghaian *et al.* a montré qu'il existe une épaisseur moyenne de cornée significativement différente en fonction de l'origine ethnique [13]. L'étude de jumeaux de

Carbonaro *et al.* a montré une influence de la génétique dans la valeur de l'hystérèse cornéenne [14]. Des facteurs génétiques contrôlent certaines caractéristiques anatomiques de la cornée, comme son épaisseur mais également son hystérèse. Ces paramètres peuvent expliquer une sensibilité accrue aux agressions mécaniques comme les frottements externes répétés.

L'existence de kératocônes strictement unilatéraux est aussi un argument en faveur de l'origine mécanique. En effet, les dystrophies oculaires et celles qui affectent d'autres organes pairs sont parfois asymétriques mais quasiment toujours bilatérales. L'étude de Wei retrouve une incidence de 4,5 % de kératocônes unilatéraux [15].

La validité de l'hypothèse mécanique peut être étudiée en confrontant les caractéristiques de la déformation cornéenne du kératocône avec celles que l'on observe au cours du syndrome de Marfan. Le syndrome de Marfan est une maladie génétique qui entraîne une fragilisation biomécanique des tissus conjonctifs, notamment au niveau de la cornée. Il y a une diminution de l'hystérèse cornéenne chez les patients atteints de ce syndrome. Au cours du syndrome de Marfan, la cornée subit un amincissement progressif ainsi qu'un aplatissement régulier et symétrique [16]. On peut donc penser que la seule diminution de l'hystérèse et de la pachymétrie cornéenne ne suffit pas à expliquer la déformation en cône retrouvée dans le kératocône.

Les cornées avec une pachymétrie et une hystérèse faibles sont beaucoup plus à risque de développer un kératocône. On remarque une concordance entre la prévalence du kératocône et les populations ayant une faible pachymétrie. On remarque aussi que des patients ayant subi une chirurgie réfractive, surtout par Lasik, diminuant de façon brutale et irréversible la pachymétrie ainsi que l'hystérèse cornéenne (prouvé *in vivo* par des examens ORA), sont plus à risque de développer une ectasie cornéenne, donnant un tableau semblable à un kératocône [17].

**>>> Les maladies génétiques**

Dans le syndrome de Down, on retrouve une incidence de kératocône 10 à 300 fois plus élevée que dans la population générale. Mais ces populations-là ont une pachymétrie plus faible que la population générale.

En ce qui concerne les maladies génétiques sur les fibres de collagène et sur l'augmentation de l'élasticité des tissus conjonctifs, on ne retrouve que très rarement ce type de maladies chez les patients atteints de kératocône. Les patients atteints de ce type de maladies génétiques ne développent pas de déformation cornéenne à type de kératocône.

## De nouveaux facteurs de risque

Une étude cas-témoins dans le service comportant 202 patients dans le groupe kératocône et 355 patients dans le groupe témoin a retrouvé comme facteurs de risque significatifs pour le kératocône en analyse multivariée : les frottements avec les phalanges (OR : 316,75), avec la pulpe (OR : 220,08), à l'intérieur des yeux (OR : 39,68), sous les yeux (OR : 9,57), la position du sommeil sur le ventre (OR : 10,87), la position du sommeil sur un côté (OR : 8,44), le sexe masculin (OR : 5,10), les antécédents de syndrome sec (OR : 4,86), le travail de nuit (OR : 3,24) et le temps passé sur un écran (OR : 1,02). La position du sommeil sur le dos (OR : 0,12) a été le seul facteur protecteur retrouvé.

On retrouve donc comme nouveaux facteurs de risques significatifs :

**1. La position du sommeil**

La position du sommeil n'a pas été étudiée avec précision dans les anciennes études cas-témoins portant sur le kératocône, mais elle commence à l'être de plus en plus. C'est un facteur de risque d'autant plus important que les yeux sont proches de l'oreiller donc, surtout en position sur le ventre et ensuite sur les côtés, la latéralité de l'atteinte est corrélée avec le côté préférentiel de la tête. La position de la tête provoquant un contact direct entre l'orbite et l'oreiller est susceptible d'induire un stress mécanique lié à l'appui prolongé, mais peut également être un vecteur important d'irritation oculaire par contamination avec de nombreux allergènes tels que les acariens, les poussières, les résidus de produits détergents et des assouplissants du linge de literie.

Les acariens sont parmi les allergènes les plus fréquents des conjonctivites perannuelles, qui sont souvent sous-estimées car peu symptomatiques. La chaleur dégagée par le confinement de la tête contre l'oreiller pendant la nuit et l'œdème cornéen pourraient rendre la cornée plus déformable au réveil et accentuer les réactions inflammatoires locales. Les frottements oculaires réalisés pour soulager un prurit matinal sont susceptibles d'être plus délétères pour le tissu cornéen [18].

*A contrario*, la position sur le dos est un facteur protecteur de kératocône. Cela pourrait découler de l'absence de contact avec l'oreiller et les allergènes.

**2. Le travail de nuit**

Des études sur le travail de nuit ont montré un effet favorisant la survenue ou l'augmentation de la sécheresse oculaire. L'étude de Lee sur la privation de sommeil a montré une diminution du *Break Up Time* (BUT) et du test de Schirmer ainsi qu'une augmentation de l'osmolarité lacrymale et de la douleur subjective mesurée par une échelle de douleur visuelle analogique [19].

**3. Le temps prolongé sur un écran**

Celui-ci n'avait jamais été incriminé comme facteur de risque dans les études

# Le dossier – Repenser le kératocône

précédemment réalisées sur le kératocône. Pourtant, un nombre croissant d'études concernant le syndrome de vision prolongée sur écran informatique (*computer vision syndrome*) montrent qu'il entraînerait à la fois une fatigue, une sécheresse et un prurit oculaires [20].

## Conclusion

Les facteurs de risque que l'on retrouve le plus souvent sont les frottements oculaires et des susceptibilités cornéennes telles qu'une faible pachymétrie et hystérèse cornéenne. Les autres facteurs de risque comme la sécheresse et l'allergie oculaire ne sont pas toujours retrouvés comme facteurs de risque significatifs et indépendants dans les études avec analyses multivariées car ils sont trop intriqués avec le prurit et les frottements oculaires, bien que leurs rôles sur l'inflammation et les réactions enzymatiques soient importants dans la physiopathogénie de la déformation cornéenne.

Les nouveaux facteurs de risque tels que le travail de nuit et/ou prolongé sur écran sont à prendre à compte mais ils sont étroitement liés aux frottements oculaires. La position du sommeil sur le ventre ou sur les côtés est intéressante car elle pourrait expliquer des phénomènes allergiques, inflammatoires, enzymatiques et d'appui mécanique qui passeraient plus ou moins inaperçus chez les patients. Elle pourrait être néanmoins à l'origine de frottements oculaires. Il ne faut pas la négliger car, dans certaines études en cours, on retrouve la position du sommeil sur le dos comme facteur protecteur et ce serait le seul connu à ce jour.

Des solutions potentielles existent pour diminuer les conséquences d'une mauvaise position. Une recherche d'allergie aux acariens peut être faite et des mesures d'éviction (literie anti-acarienne) ou de désensibilisation peuvent être effectuées. Le port d'une coque oculaire la nuit pourrait aider certains patients à se rendre compte de l'appui mécanique de l'œil sur l'oreiller et à mieux se positionner, idéalement sur le dos. Enfin, des mesures de prévention et une information particulière concernant le risque représenté par la fatigue oculaire doivent être délivrées.

Les antécédents familiaux de kératocône ne sont eux aussi pas toujours retrouvés de façon significative. Nous savons que les faibles pachymétrie et hystérèse cornéenne sont très fortement liées au développement du kératocône et ont surtout une grande héritabilité, ce qui peut amener à des familles de kératocône ou des ethnies plus à risque de kératocône. L'héritabilité de l'atopie et des mécanismes allergiques sont aussi des facteurs confondants importants, entraînant des biais dans les calculs d'*odds-ratio* sur les antécédents familiaux de kératocône.

Les frottements oculaires et la prédisposition génétique biomécanique de la cornée à une déformation sont quasi-constants, à tel point qu'on se demanderait presque si ce ne sont pas des facteurs causals de la maladie.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology*, 1994;101:147-152.
2. Karseras AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:522-525.
3. Léoni-Mesplié S, Mortemousque B, Mesplié N *et al.* Epidemiological aspects of keratoconus in children. *J Fr Ophtalmol*, 2012;35:776-785.
4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I *et al.* Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2015;35:673-681.
5. Bawazeer A, Hodge W, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:834-836.
6. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 2009;28:607-615.
7. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2013;96:214-218.
8. Acera A, Vecino E, Rodríguez-Agirretxe I *et al.* Changes in tear protein profile in keratoconus disease. *Eye*, 2011;25:1225-1233.
9. Versura P, Nanni P, Bavelloni A *et al.* Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye*, 2010;24:1396-1402.
10. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T *et al.* The Dundee University Scottish Keratoconus study: Demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye*, 2008;22:534-541.
11. Kalantan H, Kondkar AA, Sultan T *et al.* Polymorphism rs13334190 in zinc finger protein 469 (ZNF469) is not a risk factor for keratoconus in a Saudi cohort. *BMC Res Notes*, 2017;10:652.
12. Tuft SJ, Hassan H, George S *et al.* Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol*, 2012;90:e482-e486.
13. Aghaian E, Choe JE, Lin S *et al.* Central corneal thickness of caucasians, chinese, hispanics, filipinos, african, americans and japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*, 2004;111:2211-2219.
14. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA *et al.* The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude: a twin study. *Ophthalmology*, 2008;115:1545-1549.
15. Wei RH, Zhao SZ, Lim L *et al.* Incidence and characteristics of unilateral keratoconus classified on corneal topography. *J Refract Surg*, 2011;27:745-751.
16. Sultan G, Baudouin C, Auzerie O *et al.* Cornea in Marfan disease: Orbscan and *in vivo* confocal microscopy analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:1757-1764.
17. Gatinel D, Chaabouni S, Adam PA *et al.* Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg*, 2007;23:76-84.
18. McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. Contact *Lens Anterior*, 2012;35:148-154.
19. Lee YB, Koh JW, Hyon JY *et al.* Sleep deprivation reduces tear secretion and impairs the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:3525-3531.
20. Al Rashidi SH, Alhumaidan H. Computer vision syndrome prevalence, knowledge and associated factors among Saudi Arabia University Students: is it a serious problem? *Int J Health Sci*, 2017;11:17-19.


Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.