Le dossier – Repenser le kératocône

Les frottements oculaires sont indispensables pour l'apparition et l'évolution du kératocône : une conjecture à l'épreuve des faits

RÉSUMÉ : Un faisceau d'arguments logiques et de nombreuses observations cliniques suggèrent que le kératocône est une affection primitivement mécanique, caractérisée par la déformation cornéenne permanente provoquée par l'action directe (stress mécanique) et indirecte (effets biomoléculaires) de frottements oculaires excessifs en durée, intensité et fréquence.

D. GATINEL
Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Le kératocône est classiquement défini comme une dystrophie cornéenne d'origine inconnue mais probablement multifactorielle et pour laquelle les frottements oculaires ne constituent qu'un facteur de risque parmi d'autres [1-3].

Dans un article à paraître [4] dont les résultats principaux font l'objet d'un article de ce dossier (voir article du Dr Gomez), nous avons retrouvé une corrélation frappante entre les frottements oculaires et le kératocône, en particulier quand les frottements sont effectués avec les parties dures des doigts comme les phalanges proximales et distales. De plus, les positions de sommeil sur le ventre, la sécheresse oculaire ainsi que le temps passé sur écran augmentent significativement le risque relatif de kératocône.

Selon l'OMS, un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. L'étiquette probabiliste de "facteur de risque" confère *de facto* aux frottements oculaires un rôle facultatif. De nombreux éléments plaident cependant en faveur d'une hypothèse primitivement mécanique pour expliquer la genèse du kératocône, au sein de laquelle les frottements oculaires excessifs jouent un rôle prééminent. Cet article expose une synthèse des arguments cliniques et du raisonnement logique qui justifient cette assertion.

Kératocône : contester le consensus

Le mode de présentation du kératocône est assez stéréotypé. Il comporte l'apparition concomitante d'un astigmatisme de direction généralement oblique ou inverse, responsable d'une baisse de l'acuité visuelle non corrigée. Le diagnostic est confirmé par la topographie cornéenne qui révèle une déformation caractéristique associée à un certain degré d'amincissement paracentral. Les symptômes visuels résultent de l'altération permanente du galbe cornéen et l'examen aberrométrique permet d'objectiver et de quantifier la réduction de

Le dossier – Repenser le kératocône

la qualité optique oculaire [5, 6] au-delà de la mesure de la réfraction sphéro-cylindrique.

La description physiopathologique actuelle du kératocône fait l'objet d'un consensus et repose sur deux points saillants [7] :

>>> Le premier définit le kératocône comme une maladie "ectasiante", responsable d'un bombement central avec protrusion et distension progressive du dôme cornéen. L'avènement des techniques de tomographie cornéennes au cours des années 2000 a révélé que la face postérieure de la cornée est également concernée au cours de l'évolution précoce du kératocône, qui s'accompagne d'une réduction focale de l'épaisseur centrale du dôme cornéen.

>>> Le second stipule que le kératocône résulte d'une défaillance biomécanique d'origine inconnue mais résultant probablement d'une atteinte primitive de nature cellulaire et/ou biomoléculaire, et de l'action d'un cocktail bio-enzymatique composé de molécules inflammatoires, facteurs de croissance, collagénases… Cette assomption suggère implicitement que l'évolution du kératocône peut être spontanée, imprévisible voire inéluctable, particulièrement chez les jeunes patients.

Un raisonnement articulé sur certaines mesures cliniques et l'analogie avec d'autres pathologies conduisent à remettre en question ces deux présupposés.

1. Le kératocône n'est pas une ectasie de la cornée

L'avènement de la chirurgie réfractive cornéenne, qui impose la réalisation d'une topographie cornéenne préopératoire, a permis de découvrir l'existence de formes mineures de déformations cornéennes, visuellement asymptomatiques mais évocatrices de kératocône débutant… sans être toutefois suffisamment prononcées pour établir un diagnostic de certitude. En plus de poser des problèmes insolubles pour qui souhaiterait définir des seuils intangibles de détection, l'existence d'un continuum topographique entre cornées saines et formes avérées de kératocône suggère fortement l'existence de variables extrinsèques et responsables de la modulation de l'expression phénotypique de cette affection.

De nombreux traités, articles et documents électroniques accessibles sur Internet comportent des illustrations dans lesquelles le kératocône est représenté comme une protrusion majeure du dôme cornéen avec distension tissulaire, suivant son caractère ectasique supposé. Ces représentations suggèrent implicitement qu'à l'instar des ectasies vasculaires, le kératocône serait une maladie où la cornée se cambre et se distend sous l'effet d'une protrusion graduelle. Selon cette proposition, on devrait mesurer une augmentation significative de la surface de la cornée (l'aire mesurée en mm^2). Au contraire, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre des yeux atteints de kératocône et des yeux normaux.

Ces résultats, présentés dans ce dossier (voir article du Dr Debellemanière), rejoignent les conclusions d'une étude précédente [8] et démontrent que la déformation cornéenne au cours du kératocône est globalement isométrique : il n'y a pas de distension tissulaire et, conformément aux principes régissant les propriétés de courbure des surfaces lisses, la courbure cornéenne moyenne est globalement inchangée. Une augmentation localisée de la cambrure au centre

À rechercher systématiquement et corriger lors de la découverte d'un kératocône avec confirmation topographique :

>>> Frottements oculaires :
– côté préférentiel (droite/gauche) ;
– phalanges, paumes, pulpe des doigts ;
– durée ;
– fréquence ;
– intensité (bruit émis lors des frottements ?) ;
– moment : réveil, sous/après la douche, devant l'ordinateur, les écrans, au retrait des lentilles, au coucher ;
– démaquillage trop vigoureux ;
– ancienneté (dans notre expérience, les frottements précèdent d'environ 2 ou 3 ans l'apparition des symptômes visuels conduisant à la découverte du kératocône).

→ Attirer l'attention de l'entourage (parents, conjoints, etc.) et les inciter à signaler au patient la survenue de frottements intempestifs. Demander au patient de mimer les frottements oculaires : dans la plupart des cas et quelle que soit sa main dominante, le patient se frottera préférentiellement l'œil uniquement ou le plus atteint.

>>> Position de sommeil : rechercher une position de sommeil préférentielle sur le ventre ou le côté, avec appui en compression de l'orbite, la main ou l'oreiller.

>>> Facteurs de risque pour les frottements : tous les facteurs locaux (sécheresse) ou généraux susceptibles de provoquer un prurit oculaire.

s'accompagne nécessairement d'une réduction compensatrice plus en périphérie. Ce couplage régit les principes mis en jeu en chirurgie incisionnelle de la myopie et de l'astigmatisme. La kératotomie radiaire reposait sur la réalisation d'incisions périphériques qui, cambrant la périphérie cornéenne, décambraient nécessairement la zone centrale de la cornée. Lors d'incisions transverses, la réduction sélective de la cambrure globale des méridiens incisés provoque une augmentation des méridiens opposés, classiquement désignée comme "effet de couple".

La déformation kératocônique résulte de la réduction focale de la résistance

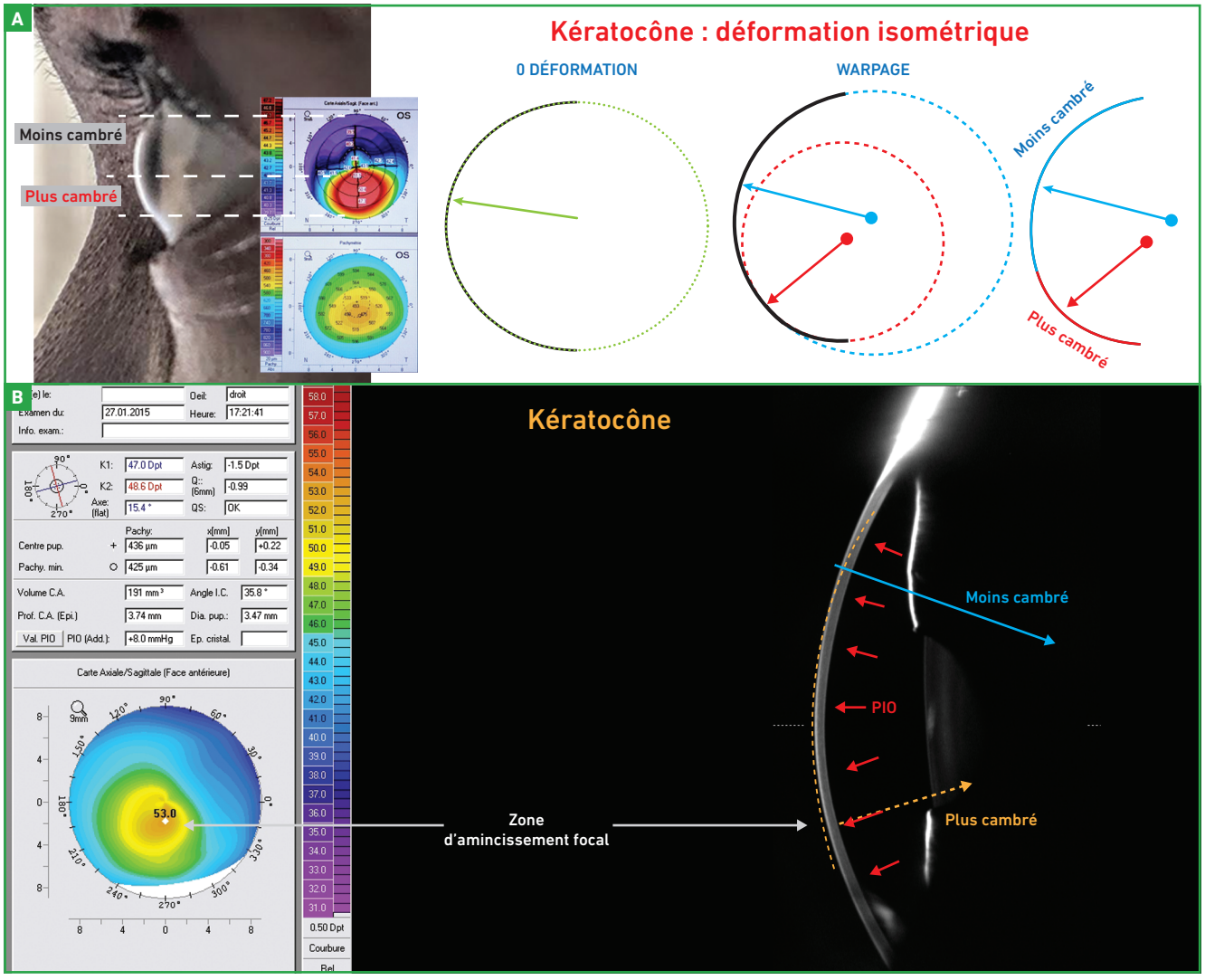

Fig. 1A : Une augmentation marquée de la courbure de la cornée inférieure se traduit par une zone de couleurs chaudes en topographie cornéenne. Cet aspect ne correspond nullement à une protrusion ou une saillie localisée. Il traduit seulement une élévation locale de la kératométrie et la moitié inférieure de la cornée est au contraire située plus en retrait, comme le confirme la photographie de profil du galbe cornéen. Cette accentuation de la cambrure inférieure découle des modifications architectoniques accompagnant l'amincissement paracentral qui concourt à la réduction focale de la résistance biomécanique de la cornée. Ces altérations découlent d'une nouvelle position d'équilibre du dôme cornéen soumis au différentiel de pression intraoculaire. Ce tableau topographique ne correspond pas à une ectasie. Il reflète une déformation isométrique avec redistribution verticale de la courbure cornéenne. **B :** Le stroma cornéen devient moins résistant au niveau de la zone lésée par le stress mécanique répété et l'amincissement focal. Sous l'effet de la pression intraoculaire (PIO) et possiblement de forces associées (appui de la paupière supérieure, gravité), on observe un fléchissement progressif du dôme cornéen. La traduction topographique de l'altération du galbe cornéen est une augmentation relative de la cambrure de l'hémi-cornée inférieure, alors que l'hémi-cornée supérieure subit un aplatissement compensateur car, dans le cadre d'une déformation isométrique, la courbure moyenne de la cornée est invariante. Dans certains cas, et plus particulièrement quand la zone amincie et fragilisée se situe en inférieur, la redistribution de la courbure provoque une augmentation relative de la kératométrie des méridiens globalement horizontaux pour compenser la réduction relative de la cambrure des méridiens de direction plus verticale dans leur portion supérieure et centrale. Cela explique la fréquente apparition d'un astigmatisme de direction inverse ou oblique chez les patients atteints de kératocône débutant. Une accentuation de la cambrure centrale impose une réduction de la cambrure périphérique et rend compte de l'augmentation de l'asphéricité négative couramment rencontrée dans le kératocône.

Le dossier – Repenser le kératocône

biomécanique de la cornée qui provoque une augmentation de la cambrure paracentrale inférieure et un aplatissement périphérique conjoint : la cornée est "voilée", non distendue. Ces résultats remettent en question le bienfondé du terme "d'ectasie" pour qualifier la déformation cornéenne du kératocône : consacré par l'usage, il devrait être révisé car sans véritable lien avec les modifications structurelles et la déformation isométrique que subit la cornée au cours de l'évolution de la maladie (***fig. 1***). Ce point revêt une importance aussi sémantique que séméiologique, car le terme "ectasie" suggère de manière implicite le caractère dégénératif et inexorable de la déformation cornéenne.

2. Le kératocône n'est pas induit par une défaillance biomécanique primitive du tissu cornéen

Dans la théorie classique, un ramollissement tissulaire secondaire à des processus biomoléculaires à élucider conduirait inéluctablement à l'apparition du kératocône. Cette théorie repose sur l'assomption que la survenue d'une altération primitive des propriétés biomécaniques de la cornée préside aux mécanismes conduisant à l'apparition de l'hypercambrure et l'amincissement focal progressif. L'indication de la technique de réticulation du collagène cornéen (*cross-linking*, *CXL*) se fonde sur ce postulat, puisque durcir le stroma cornéen serait censé suffire à enrayer le processus déformant [9].

L'étude d'un modèle clinique comparable où l'altération des propriétés biomécaniques de la cornée est bien caractérisée vient toutefois contrarier ce raisonnement. Au cours du syndrome de Marfan, la mutation d'un gène est responsable d'une anomalie de la synthèse de la fibrilline. Celle-ci provoque une altération généralisée des propriétés biomécaniques des tissus conjonctifs élastiques, ligamentaires et de soutien, dont le tissu cornéen [10]. En plus du stroma, l'altération de la matrice extracellulaire des tissus oculaires concerne la sclère et la zonule (risque d'ectopie du cristallin). Il existe toutefois une différence notable avec la déformation du galbe cornéen au cours du kératocône : l'amincissement est global et la kératométrie centrale réduite [11-13], l'aplatissement cornéen constitue d'ailleurs un critère mineur pour le diagnostic clinique de la maladie. Ces altérations découlent logiquement de l'effet du différentiel de pression intraoculaire (PIO) : les forces résultantes auxquelles est soumis le tissu stromal globalement altéré au cours du syndrome de Marfan sont réparties équitablement à sa surface interne et provoquent sa distension progressive, à l'instar de celle que l'on peut observer au niveau de l'aorte ascendante ou de la sclère (conduisant à une augmentation de la prévalence de la myopie).

Alors que, dans le kératocône, la cornée centrale se cambre de manière irrégulière à mesure que la périphérie cornéenne s'aplatit par effet de couple, on observe au contraire la survenue d'une réduction harmonieuse de la kératométrie centrale au cours du syndrome de Marfan. Cela fournit une preuve qu'un ramollissement primitif du tissu cornéen ne rend pas compte des altérations observées au cours du kératocône, où l'amincissement et l'augmentation de la cambrure sont de nature focale et concernent surtout la région paracentrale de la cornée. De fait, l'utilisation du terme d'ectasie pour le kératocône est galvaudée et devrait plutôt concerner la description de modifications anatomiques telles qu'observées au cours du syndrome de Marfan (***fig. 2***) !

Ces considérations invitent à délaisser la piste d'une maladie ectasique provoquée par une altération tissulaire d'origine biomoléculaire et rechercher les causes d'une affection dont la nature focale et la variabilité de l'expression phénotypique suggèrent l'existence de mécanismes extrinsèques.

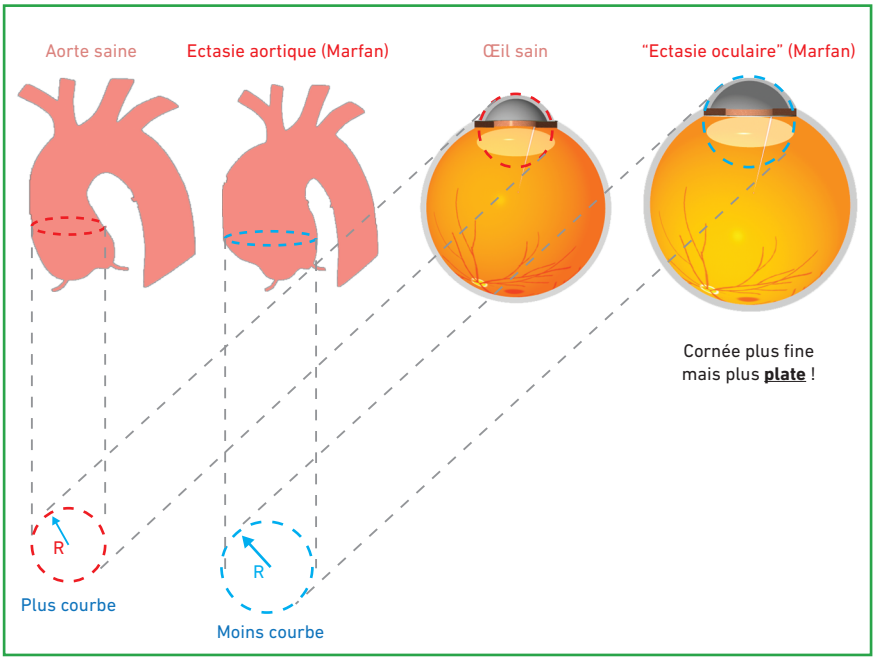

Fig. 2 : Au cours du syndrome de Marfan, la dilatation de l'aorte ascendante découle d'une fragmentation et une perte de fibres musculaires élastiques et lisses dans la paroi vasculaire. Lorsque l'aorte se dilate, le rayon de courbure de sa paroi augmente et sa courbure diminue, en cohérence avec les mécanismes impliqués dans les atteintes oculaires de ce syndrome. La distension de la sclérotique est responsable d'une myopisation alors que celle du tissu cornéen provoque amincissement et aplatissement graduels. C'est au cours du syndrome de Marfan que s'observent les variations qui correspondent à une réelle ectasie cornéenne : l'épaisseur et la courbure du dôme cornéen sont globalement réduites, à l'instar du tissu aortique ou de la coque sclérale.

Repenser le kératocône avec la conjecture "*No rub, no cone*"

Nous avons proposé un modèle physiopathogénique compatible avec l'ensemble des observations cliniques et la plupart des résultats expérimentaux. Les frottements oculaires y figurent comme un ingrédient strictement nécessaire au déclenchement et à l'évolution kératocône [14] et conduisent à ce slogan : "pas de frottements, pas de kératocône". Onze lettres suffisent pour l'exprimer de manière plus concise en anglais : "*No rub, no cone*" [15].

La cornée peut être assimilée à un dôme élastique dont la forme à l'équilibre résulte de ses propriétés structurelles et des forces qui lui sont appliquées. Une modification des caractéristiques spatiales du dôme de la cornée procède soit d'une modification de ces forces comme un appui du doigt sur l'œil, soit d'une altération des propriétés structurelles provoquant une force de résistance amoindrie, soit des deux. Une déformation transitoire, parfaitement élastique, disparaît avec la force qui l'a fait naître. Le retour à l'état d'équilibre est un processus élastique qui suppose le maintien de l'intégrité de la structure concernée. La survenue d'une déformation permanente (plastique) découle en revanche d'une altération irréversible de ses constituants.

Lors de la mesure de la pression intraoculaire par aplanation, la déformation subie par le dôme cornéen est élastique et la force exercée pour induire l'aplanation fournit une estimation de la valeur de la pression intraoculaire. Au contraire, au décours de la réalisation d'une incision relaxante, la déformation cornéenne résultante est plastique. L'altération locale des propriétés structurelles du tissu cornéen est causée par la section des fibres collagènes et induit une modification locale de sa résistance. Celle-ci provoque une déformation cornéenne réactionnelle et un nouvel état d'équilibre sous l'influence de la force résultant du différentiel de pression intraoculaire. Ce principe présidait à la technique Intracor, qui reposait sur l'induction d'une multifocalité induite par l'hypercambrure centrale de la cornée en réalisant une série de sections circulaires concentriques des lamelles de collagène, effectuées grâce au laser femtoseconde [16] (***fig. 3***).

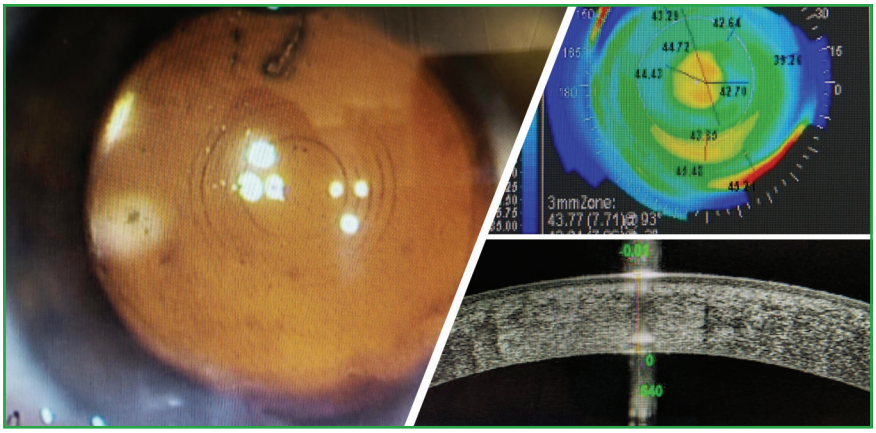

Fig. 3 : Des incisions intrastromales créées grâce à la juxtaposition des impacts délivrés par le laser femtoseconde peuvent altérer les propriétés biomécaniques de la cornée centrale. Ces modifications structurelles induisent les variations topographiques souhaitées dans le contexte d'une compensation de la presbytie : augmentation de la cambrure centrale et de l'asphéricité négative de la cornée pour accroître la profondeur de champ. La technique Intracor est un modèle de déformation contrôlée isométrique, puisqu'aucun volume de tissu n'est soustrait au stroma cornéen. Il est légitime de postuler que des lésions stromales d'origine mécanique comme celles que l'on observe au cours du kératocône puissent provoquer des modifications topographiques selon les mêmes principes.

Cette technique fournit au passage un exemple frappant de déformation cornéenne plastique d'origine biomécanique : elle prouve qu'à volume cornéen constant, la fragilisation contrôlée du tissu stromal cornéen central entraîne une augmentation de sa courbure. En deçà d'un certain seuil de résistance, les frottements provoquent des cycles répétés de déformation élastique, avec retour à l'équilibre du dôme cornéen. Au-delà, quand les frottements sont particulièrement vigoureux et répétés dans le temps, ils provoquent alors des lésions tissulaires permanentes et non réversibles, qui entraînent une déformation plastique de la cornée.

La conjecture "*No rub, no cone*" stipule que le kératocône correspond à une déformation cornéenne plastique secondaire à l'action de frottements excessifs en intensité, durée et fréquence. L'altération des propriétés biomécaniques de la cornée n'est pas primitive, mais secondaire au stress mécanique répété que subit le tissu cornéen.

Des facteurs de risque de kératocône… ou de frottements oculaires ?

Dans la théorie classique, les frottements oculaires sont un élément du groupe des facteurs de risque pour le kératocône, où l'on retrouve l'atopie, l'allergie, le syndrome de Down (trisomie 21) [17], l'amaurose congénitale de Leber, certains troubles comportementaux [18], etc. [19] Ils y occupent toutefois une place singulière car leur action se porte directement sur le tissu cible. Il n'est peut-être pas surprenant que les autres facteurs de risque comme l'allergie ou la trisomie 21 soient source de prurit oculaire et donc associés à un risque accru de frottements répétés. Nous avons par ailleurs mis en évidence une corrélation significative entre le kératocône et le temps passé sur écran ainsi que la sécheresse oculaire, deux conditions promptes à déclencher prurit et inconfort, et donc susceptibles d'inciter aux frottements répétés.

Le dossier – Repenser le kératocône

Frottements oculaires : causalité ou corrélation ?

Le principe de causalité affirme que si un phénomène (la cause) produit un autre phénomène (l'effet), alors la cause doit nécessairement précéder l'effet.

Certains auteurs avancent que les frottements pourraient être causés de manière concomitante au kératocône par un mécanisme inflammatoire sous-jacent et indépendant [20]. Cette proposition est peu vraisemblable, car on observe dans tous les cas bien documentés que les frottements précèdent de plusieurs mois ou années l'apparition des premiers signes ayant conduit à la découverte du kératocône. Dans notre expérience, les symptômes apparaissent le plus souvent au terme de deux ou trois années consécutives d'épisodes soutenus et répétés de frottements oculaires. Cette séquence temporelle accrédite le rôle causal des frottements dans la genèse du kératocône. De même, des données expérimentales montrent que le microtraumatisme infligé à l'épithélium cornéen suffit à stimuler la sécrétion de métalloprotéinases MMP-1 et MMP-13, ainsi que de médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine 6 et le TNFα [21-23]. La littérature rapporte nombre de cas de kératocônes unilatéraux induits par une pathologie locale ou générale ayant conduit les patients concernés à se frotter régulièrement le même œil, en raison d'un prurit local [24, 25] ou de troubles visuels [26] et généraux [27, 28].

L'étude des paires de jumeaux monozygotes est particulièrement instructive, car elle offre la possibilité d'isoler le mécanisme responsable de la survenue du kératocône indépendamment du contexte génétique et environnemental (***fig. 4***). L'absence d'anomalie génétique spécifique [29, 30] ainsi que l'existence de discordances chez des jumeaux homozygotes (seul un jumeau est atteint de kératocône) [31] devraient achever de convaincre les plus sceptiques du rôle prévalent des facteurs exogènes dans la genèse de la maladie. Dans notre

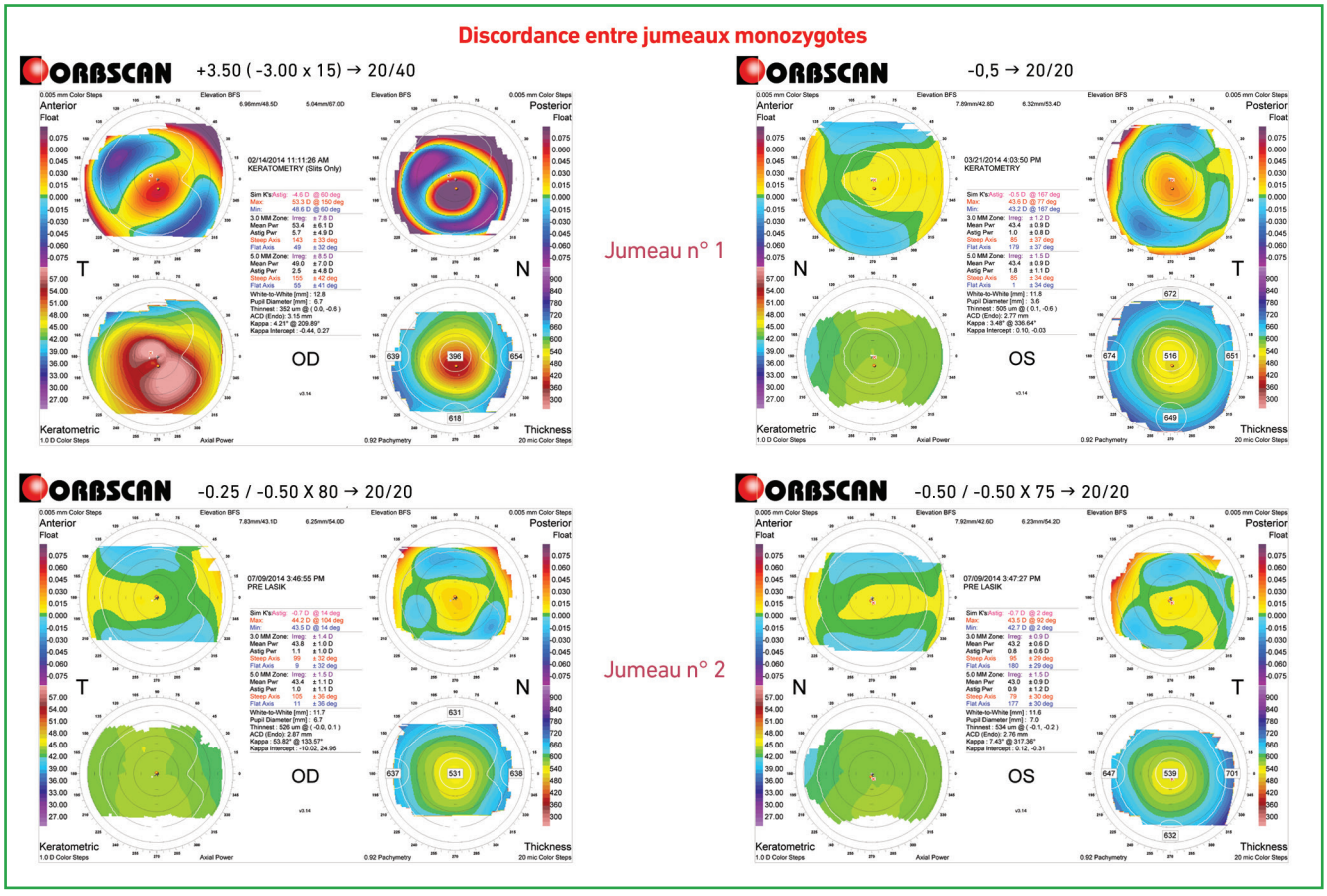

Fig. 4: Seul l'œil droit d'un des jumeaux d'une paire monozygote est atteint de kératocône. À l'interrogatoire, le jumeau atteint reconnaît se frotter très souvent l'œil droit avec les phalanges, mais jamais ou très exceptionnellement l'œil gauche. Il attribue cela à un tic incoercible, source de détente en cas de stress. Le jumeau indemne déclare quant à lui ne jamais ou très rarement se frotter les yeux, mais confirme que non seulement il a remarqué que son alter ego se frottait souvent l'œil droit, mais avec une telle ardeur que cela faisait parfois du bruit. Le son émis par les tissus orbitaires lors des frictions correspond à la compression puis à l'expulsion brutale d'air depuis les téguments orbitaires sollicités par les mouvements de friction. Il traduit le caractère violent et potentiellement très traumatique de ces gestes (crédit : Dr Cordelia Chan).

étude, la notion de frottements oculaires répétés était retrouvée chez 99,5 % des patients atteints de kératocône, contre 51 % des patients indemnes.

Certaines cornées sont particulièrement vulnérables à l'effet des frottements

Si la conjecture dont cet article est l'objet implique qu'il soit nécessaire de se frotter les yeux de manière excessive pour développer une déformation cornéenne permanente avec amincissement (désignée comme "kératocône" au-delà d'un seuil de déformation comportant des caractéristiques topographiques avérées), elle n'admet pas de réciproque : tout individu se frottant régulièrement les yeux n'est, fort heureusement, pas forcément voué à développer un kératocône.

Comme l'érythème solaire survient plus fréquemment chez les sujets à phototype clair pour une même exposition aux ultraviolets courts, le risque de kératocône est accru pour certains phénotypes cornéens, désignés ici comme "kératotypes" par analogie aux "phototypes" cutanés. Par exemple, à qualité tissulaire identique, les cornées nativement plus fines sont logiquement susceptibles de ne pas pouvoir absorber et dissiper autant d'énergie mécanique incidente que celles dont le kératotype comporte une épaisseur plus importante.

Contrairement à l'incidence majoritairement sporadique du kératocône, l'épaisseur cornéenne est un trait hautement héréditaire [32]. L'existence de cornées nativement plus fines et moins résistantes rend ainsi compte de l'existence des formes familiales de kératocône, qui sont minoritaires (10 *vs* 90 % de formes sporadiques) mais peuvent naturellement s'observer chez des membres apparentés pourvus d'un kératotype voisin, d'un terrain allergique et soumis

Caractérisation de la déformation du dôme cornéen

La cornée peut être assimilée à un dôme élastique dont la forme à l'équilibre résulte de ses propriétés structurelles, qui génèrent une force de résistance opposée à celle qui lui est appliquée. Le dôme cornéen est assimilable à une coque d'épaisseur non nulle et soumise dans les conditions physiologiques courantes à l'action de différentes forces d'intensité variable, dont la principale est représentée par l'action du différentiel de pression intraoculaire. Sa géométrie découle donc de ses propriétés natives et d'un état d'équilibre entre les forces appliquées et la résistance qu'elle leur oppose.

1. Évolution de la déformation dans le temps

L'évolution de la déformation dans le temps dépend des variations éventuelles de l'intensité et de l'orientation des forces appliquées, ainsi que de celles des forces de résistance exercées en retour par le tissu cornéen. Ainsi, une modification des propriétés spatiales du dôme de la cornée procède d'une modification des forces appliquées et/ou de résistance qui peuvent résulter d'une altération des propriétés structurelles.

Une déformation peut être transitoire (élastique) et disparaître avec la force dont elle résulte. Ce retour à l'état d'équilibre survient grâce au maintien de l'intégrité des liaisons interatomiques qui constituent la structure concernée. La survenue d'une déformation permanente (plastique) découle d'une altération irréversible des liaisons interatomiques de la structure déformée.

Lors de la mesure de la pression intraoculaire (PIO) par aplanation, la déformation subie par le dôme cornéen est élastique. La force exercée pour induire l'aplanation fournit une estimation de la valeur de la PIO. Au décours immédiat de la réalisation d'une incision relaxante, la déformation cornéenne résultante est plastique : l'altération locale des propriétés structurelles du tissu cornéen (section des fibres collagènes) induit une réduction locale de la résistance et une déformation cornéenne, sous l'effet de la force résultant du différentiel entre PIO et pression atmosphérique. La chirurgie réfractive cornéenne a exploité ces propriétés : kératotomie radiaire, réalisation d'incisions relaxantes périphériques pour la correction de l'astigmatisme ou centrales pour induire une multifocalité. Ces techniques reposent sur l'altération locale des propriétés structurelles de la cornée, qui a une influence directe sur la résistance biomécanique du tissu concerné et provoque sa déformation autour d'un nouveau point d'équilibre. Le kératocône constitue un autre exemple frappant de déformation cornéenne plastique qui fait suite à la survenue de cycles de déformation élastiques répétés provoqués par les frottements particulièrement vigoureux et répétés.

2. Évolution de la déformation dans l'espace

Une déformation isométrique ne comporte pas de distension tissulaire (élongation ou contraction) : la distance reliant deux points situés au sein d'une structure subissant une déformation isométrique est conservée. Le simple fait de plier ou d'enrouler une feuille de papier pour former un tube ne modifie pas la distance tracée entre deux points quelconques à la surface de la feuille. La réalisation d'une paire d'incisions arciformes relaxantes produit une déformation isométrique de la cornée. Elle ne modifie pas l'aire des surfaces cornéennes antérieure et postérieure. L'effet de couple, caractérisé par une augmentation de la cambrure des méridiens non incisés en proportion de l'aplatissement des méridiens incisés, découle du caractère isométrique de la déformation cornéenne.

Inversement, une déformation qui ne conserve pas les distances est non isométrique : la structure concernée peut être étirée ou comprimée. La formation d'une bulle de chewing-gum remplie d'air expiré est une déformation non isométrique. L'anévrysme aortique ou d'une hernie de la paroi intestinale constituent des exemples de processus pathologiques responsables de ce type de déformation.

Le dossier – Repenser le kératocône

au même environnement (allergènes, air sec, pollution…). Un certain mimétisme vis-à-vis des gestes de frottements oculaires existe probablement au sein des fratries concernées.

Ces facteurs conjugués suffisent alors pour expliquer la prévalence plus élevée du kératocône dans certaines populations dont les cornées sont génétiquement plus fines et qui sont exposées à un environnement propice au développement d'irritations oculaires (climat sec, venteux, forte luminosité, etc.) [33, 34].

Prévalence des frottements oculaires

Un historique de frottements oculaires vigoureux a été retrouvé chez plus des trois quarts des sujets examinés dans un article consacré à l'étiologie du kératocône paru en 1976 [35]. De l'aveu de ses auteurs, cette proportion était sous-estimée car, parmi les patients dénégateurs recensés, certains se souvenaient d'avoir été réprimandés pour s'être trop souvent frottés les yeux dans l'enfance ou présentaient des lésions de grattage périoculaire. Une étude plus récente consacrée aux liens avec l'atopie a conclu que les frottements représentaient le facteur de risque le plus corrélé avec le kératocône [36]. La prévalence rapportée pour les frottements oculaires est généralement comprise entre 66 et 80 % [37], mais ces chiffres se fondent sur des données recueillies lors d'interrogatoires uniques. Dans une population pédiatrique, la présence de frottements oculaires jugés excessifs a été retrouvée dans 92 % des observations [38].

Certains patients n'ont pas conscience de se frotter les yeux car ils effectuent ce geste de manière inconsciente ou le jugent anodin. Dans notre série personnelle, environ 75 % des sujets atteints de kératocône admettent se frotter régulièrement et vigoureusement les yeux à la première visite. Cependant, ce pourcentage s'élève à près de 100 % à la seconde consultation, quand l'attention des patients a pu être attirée sur la possibilité de frottements méconnus lors de la visite initiale.

Il est important de spécifier que se frotter les yeux inclut toutes les manœuvres répétées de friction et de pression répétées sur les globes oculaires, avec une variété de gestes qu'il faut parfois mimer pour attirer l'attention du patient sur des tics ou des gestes souvent négligés. Ceci est particulièrement important chez les enfants et les jeunes adolescents qui sont souvent intimidés lors de l'interrogatoire et prompts à fournir des réponses évasives. Interroger l'entourage des patients dénégateurs ou non conscients de ces gestes se révèle souvent contributif. Les frottements sont souvent effectués machinalement au moment de l'endormissement ou du réveil.

L'entretien doit être conduit avec un ton plus bienveillant qu'inquisiteur pour ne pas induire une attitude défensive et de déni. Réaliser que s'adonner à des frottements répétés et vigoureux a pu provoquer le kératocône expose à faire naître un sentiment de culpabilité parfois mêlé de colère. En effet, nombreux sont les patients qui s'exclament avec véhémence et regret qu'il ne leur avait jamais été clairement expliqué auparavant qu'il pouvait être si nuisible de se frotter les yeux !

Dans l'intervalle, ces sujets réalisent alors qu'ils accomplissaient spontanément des gestes potentiellement traumatiques pour leurs yeux et pourtant négligés comme la pression prolongée de la paume de la main sur l'orbite, parfois exercée par des patients migraineux pour soulager une céphalée rétro-orbitaire ou des adolescents adoptant une posture d'appui leur permettant de soulager la fatigue liée au port de tête pendant les heures de cours. De même, les frottements inconscients des globes oculaires effectués avec le pouce et l'index d'une même main passent souvent inaperçus auprès de sujets qui tentent alors de soulager une sensation fatigue oculaire liée au travail sur écran ou à la projection de poussières et d'irritants (***fig. 5***).

L'atopie, les facteurs locaux irritatifs (sécheresse, allergies) ainsi que le travail de nuit ou prolongé sur écran correspondent aux facteurs causals les plus souvent retrouvés pour les frottements oculaires excessifs. La prévalence accrue de l'asthme et des pathologies allergiques au cours des dernières décennies a certainement favorisé l'éclosion de cas de kératocône par ce biais. Dans un échantillon de 82 cas consécutifs de kératoconjonctivite vernale caractérisée par des démangeaisons intenses, l'étude des cartes vidéokératographiques a permis de conclure que 27 % des yeux présentaient au moins des signes précoces de kératocône [39].

Enfin, les formes très évoluées de kératocône sont toujours associées à des frottements incoercibles : trisomie 21, troubles psycho-comportementaux, voire addiction aux frottements selon certains patients qui avouent ressentir un plaisir intense lorsqu'ils s'y adonnent.

Position de sommeil, frottements oculaires et kératocône

L'anamnèse de certaines observations cliniques suggère fortement que certaines positions de sommeil ont pu être une cause première de frottements oculaires, en favorisant l'apparition d'une irritation locale selon divers mécanismes certainement intriqués : contact répété avec la literie des téguments orbitaires, éversion palpébrale avec dessiccation cornéenne localisée, contamination locale par des irritants (produits de lessive, poussières, acariens), élévation de la température… Nous avons souvent observé une corrélation entre astigmatisme cornéen irrégulier (aspect de cambrure inférieure plus marquée) et position de sommeil ventrale. Dormir sur le côté ou le ventre semble associé à

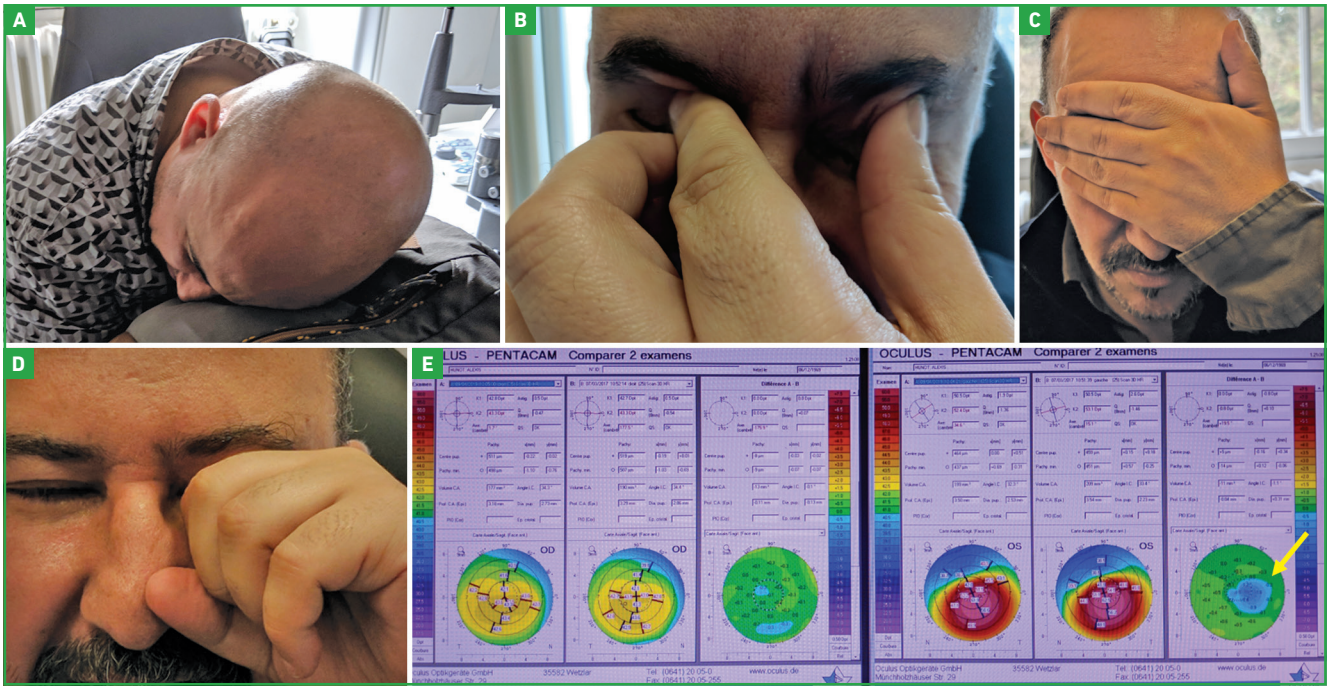

Fig. 5 : Réduction spontanée de la kératométrie centrale d'un cas de kératocône unilatéral de l'œil gauche, après modification de la position de sommeil (**A**) et arrêt des manœuvres répétées de frictions oculaires dont ce patient, droitier, n'avait pas conscience lors d'une première visite motivée par une baisse d'acuité visuelle. Selon ce patient, lors des frottements en "pince pouce-index" de la main gauche, le pouce appuyait plus fort sur le globe oculaire (**B**). Pour soulager des hémicrânies, le patient avait également l'habitude de comprimer et masser circulairement son orbite gauche avec la paume de la main gauche (**C**). Il s'adonnait également à des frottements typiques avec les phalanges de l'index au cours de tâches informatiques durant lesquelles sa main droite était occupée à manipuler la souris ou le clavier d'ordinateur (**D**). Noter l'aplatissement central de 3 dioptries du côté gauche (**flèche**) sur la carte différentielle (**E**) effectuée 3 mois après l'arrêt des frottements, le port d'une coque de protection oculaire nocturne et la modification de la position de sommeil. Cette modification est imputable à un remodelage épithélial et suggère que les modestes réductions de kératométrie observées après CXL ne sont pas spécifiques à cette technique et probablement liées à l'arrêt des frottements consécutif à sa réalisation.

la présence d'un kératocône plus évolué du côté soumis à la compression oculaire nocturne (par exemple : œil droit plus atteint quand le dormeur est en position ventrale et tourne la tête vers la gauche, induisant alors une compression orbitaire droite).

Devant tout kératocône, les facteurs liés à une position de sommeil inadaptée doivent être systématiquement recherchés à l'interrogatoire et corrigés le cas échéant.

Nous avons rassemblés et publiés sur le site Internet defeatkeratoconus.com les descriptions cliniques de nombreuses observations de cas de kératocône. On y retrouve systématiquement, en sus de nombreuses caractéristiques énumérées plus haut, la notion de frottements oculaires vigoureux et excessifs ayant précédés de quelques années l'apparition des premiers signes de kératocône. Certaines observations, où la position de sommeil ventrale est l'unique facteur de risque identifié, suggèrent qu'une irritation oculaire nocturne a pu engendrer des frottements excessifs et amorcer la survenue du kératocône.

Mécanismes d'action des frottements

Les phénomènes générés par les frottements oculaires font l'objet d'un article de ce dossier (voir article du Dr Mazharian). L'action délétère des frottements emprunte sans surprise une voie mécanique [40] : les forces appliquées soumettent la structure cornéenne à des contraintes susceptibles de provoquer, à la longue, des lésions structurelles permanentes comme la rupture des jonctions moléculaires constituant et reliant les fibres collagènes entrelacées du stroma cornéen dont elles assurent la résistance à l'état physiologique [41]. Ces lésions sont la conséquence de l'énergie véhiculée par les forces de compression, d'étirement, de cisaillement transmises par les doigts, les phalanges ou la paume des mains lors des frottements. Elles sont probablement réparties de manière inégale à la surface du dôme cornéen en raison de sa géométrie convexe et s'exercent préférentiellement dans sa région apicale et/ou inférieure, en fonction de l'importance de la rotation oculaire survenant pendant l'occlusion des paupières (phénomène de Bell).

À ce stress mécanique s'ajoutent les dégâts tissulaires d'origine biomoléculaire, car les frottements ont un impact cellulaire pouvant conduire à l'apoptose des kératocytes par le biais de

Le dossier – Repenser le kératocône

mécanismes liés à des récepteurs mécanosensitifs et la sécrétion d'enzymes pro-inflammatoires et collagénases. Trente secondes de frottements continus suffisent à des sujets sains pour en augmenter le taux dans leurs larmes [42].

La conjonction de ces facteurs explique la survenue d'un amincissement paracentral progressif, prélude de la déformation plastique du dôme cornéen. Les frottements s'exercent préférentiellement autour de sa région paracentrale ou temporale inférieure en raison de l'orientation des avant-bras, de la direction d'impact des doigts et du phénomène de Bell lié à l'occlusion palpébrale réflexe. Les forces appliquées provoquent des mouvements de convection qui provoquent une redistribution de la matrice extracellulaire du centre vers les bords, ce qui diminue localement, en retour, l'épaisseur paracentrale du mur cornéen.

Les premiers symptômes visuels apparaissent quand la déformation cornéenne est suffisamment prononcée pour induire ou modifier un astigmatisme préexistant. Par ailleurs, la déformation du dôme cornéen expose à des anomalies de la répartition du film lacrymal, pouvant être source d'une augmentation de la sensibilité cornéenne locale et d'un réflexe de frottement. Un cercle vicieux peut alors s'instaurer, qui accélère l'évolution de la déformation cornéenne.

L'effet des frottements accrus est probablement potentialisé par les conséquences tissulaires de mécanismes de compressions et d'appuis oculaires nocturnes. Quand les patients modifient leur position de sommeil et cessent de se frotter les yeux, on observe souvent la survenue d'une réduction spontanée progressive de la cambrure cornéenne maximale (***fig. 5 et 6***).

La complication qualifiée d'"ectasie", qui traduit la décompensation biomécanique de la cornée après chirurgie réfractive, relève également de ces mécanismes. Elle survient plus volontiers chez des patients s'étant frottés excessivement les yeux avant et/ou après l'intervention et est accélérée par la photoablation intrastromale sous capot (Lasik) ou l'excision en bloc (Smile) d'un certain volume de tissu cornéen à visée réfractive.

Quantifier les frottements

Il est difficile de caractériser le seuil "critique" lié au cumul des frottements répétés au-delà duquel devient critique le risque de déformation plastique du dôme cornéen. Quantifier la durée d'un épisode

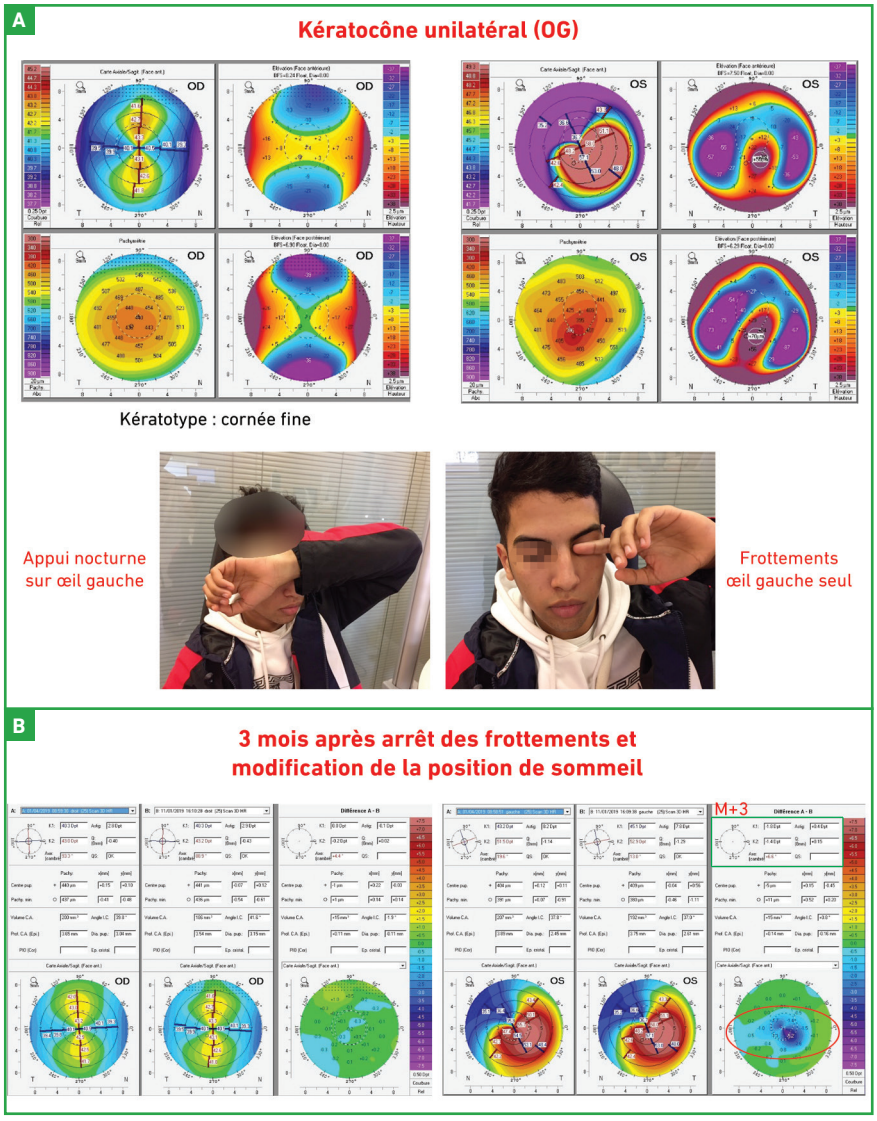

Fig. 6A: Ce patient âgé de 18 ans présente un kératocône unilatéral de l'œil gauche de découverte récente. À l'interrogatoire, on retrouve la notion de frottements unilatéraux exercés du côté gauche et effectués avec les phalanges des doigts de la main homolatérale. Ces épisodes de frottements durent parfois plus d'une dizaine de secondes et sont réalisés plusieurs fois par heure, plus particulièrement le matin au réveil et le soir. Des recommandations sont prodiguées pour endiguer ces frottements et modifier la position de sommeil. Une prescription d'agents mouillants est également remise au patient. **B:** 3 mois après l'arrêt strict des frottements, les cartes différentielles entre les cornées des yeux droit et gauche révèlent une absence de variation significative à droite et un aplatissement central significatif du côté gauche (5 D). Cette variation s'explique probablement par la conjonction du remaniement épithélial et/ou des modifications stromales liées à la levée de la compression nocturne.

de frottements n'est guère aisé car les patients n'en ont pas une conscience précise et il paraît encore plus ardu de quantifier avec précision l'intensité de l'énergie mécanique délivrée sur le dôme cornéen. La détermination de ce seuil est un enjeu d'importance en recherche clinique.

Il est vraisemblable que ce seuil dépend des propriétés natives de chaque cornée et que des facteurs associés modulent l'impact des frottements. Les frictions matinales sont probablement plus délétères pour un tissu cornéen dont le taux d'hydratation et la température sont accrus après l'occlusion palpébrale prolongée et l'effet de confinement lié au contact prolongé de l'orbite sur la literie en cas de position de sommeil sur le ventre ou le côté. La réalisation d'un questionnaire standardisé pourrait être utile pour mieux qualifier et quantifier la nature, l'intensité, l'horaire préférentiel, ainsi que la fréquence des gestes de frottements.

Stade évolutif du kératocône et type de frottements incriminés

S'il est difficile de quantifier les frottements oculaires, il est plus aisé d'en discerner les caractéristiques les plus délétères pour la cornée. Ceux réalisés avec les phalanges sont plus associés au risque de survenue d'un kératocône et de sa progression rapide car les reliefs osseux sont plus durs que les autres parties des doigts et des mains. Les sujets de sexe masculin frottent avec plus d'intensité, en utilisant volontiers leurs poings fermés pour extérioriser le relief des phalanges des index ou des pouces. Ils sont rarement inhibés par la présence éventuelle d'un maquillage des paupières. La force appliquée sur le globe oculaire peut atteindre plusieurs dizaines de Newton, ce qui est considérable à l'échelle d'un tissu composé d'un arrangement de fibres biologiques entrelacées dont l'épaisseur de chacune est de l'ordre du micron.

Nous avons récemment pu visualiser, grâce à des séquences d'IRM dynamique réalisées chez des volontaires sains ou atteints de kératocône, combien la cornée, l'œil et les structures orbitaires dans leur ensemble pouvaient être malmenées lors de banals frottements oculaires. Un extrait de séquence vidéo spectaculaire posté sur les réseaux sociaux a été partagé de manière virale et vue plusieurs dizaines de milliers de fois (***fig. 7***).

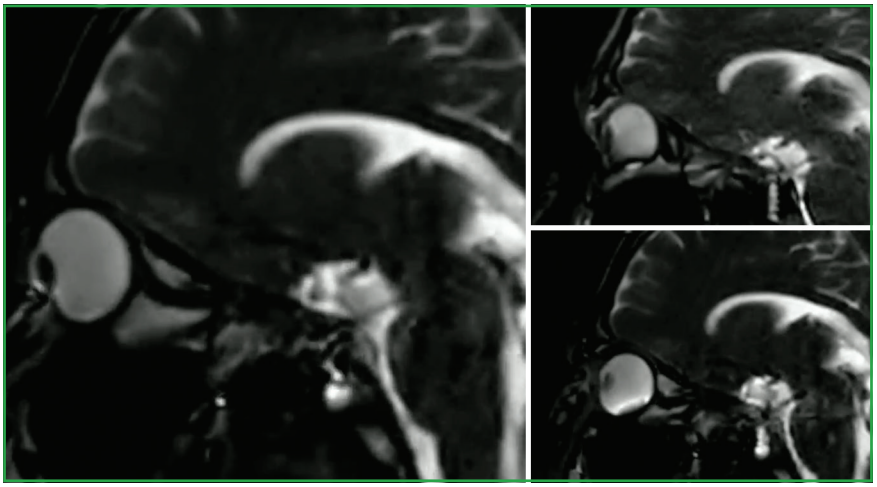

Fig. 7 : Extraits d'une séquence acquise en imagerie par résonance magnétique (IRM) dynamique au cours de laquelle un volontaire sain s'est frotté les yeux avec les phalanges des mains. Ces images se passent de commentaire. Outre l'existence d'un traumatisme cornéen, ces séquences suggèrent que l'intégralité du globe oculaire peut être affectée par ces manœuvres. De fait, des cas d'hyphema, de décollement de rétine et de luxation cristallinienne ont été attribués à des frottements oculaires excessifs.

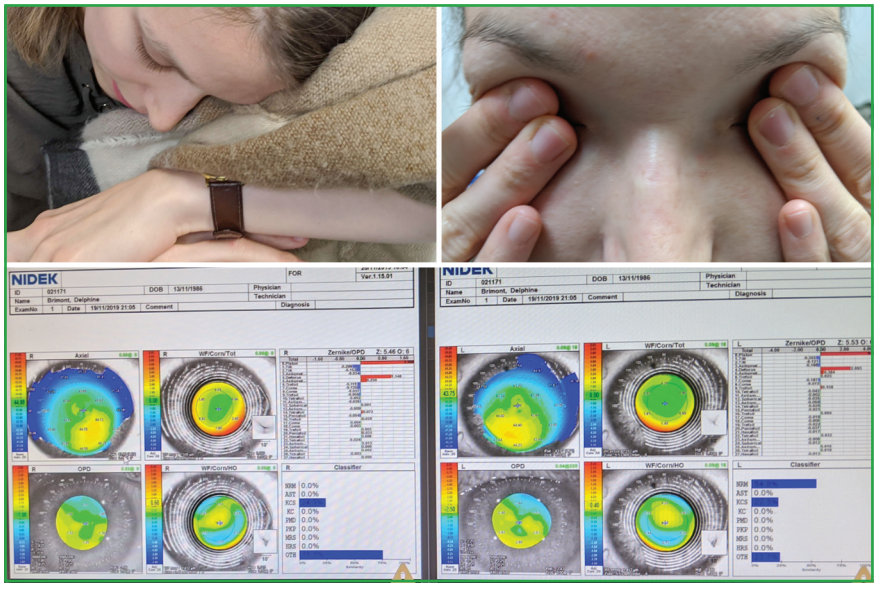

Fig. 8 : Le diagnostic de "kératocône suspect" est évoqué par le réseau neuronal du logiciel d'analyse automatisée de la topographie cornéenne spéculaire, réalisée chez une jeune patiente qui consulte pour une chirurgie refractive. À l'interrogatoire, elle avoue dormir sur le ventre, la tête au contact de l'oreiller, en appui alterné sur l'une ou l'autre des orbites. Si cette patiente frotte très souvent ses yeux le matin au réveil et le soir lors du démaquillage, elle évite en revanche le contact avec les paupière dans la journée, en raison du port de lentilles de contact et du maquillage. Le traumatisme cornéen infligé par ces frottements délivrés avec la pulpe des doigts est moins intense et moins fréquent que chez les patients atteints de formes avérées de kératocône. Il explique toutefois les déformations topographiques mineures détectées par le réseau neuronal.

Le dossier – Repenser le kératocône

A contrario, les frottements moins vigoureux et/ou exercés par la pulpe des doigts sont souvent associés à des déformations moins prononcées. Dans notre expérience, un démaquillage "appuyé" pourrait expliquer la fréquence plus élevée des formes infracliniques de découverte systématique chez les sujets de sexe féminin, lors des bilans de chirurgie réfractive. Désignés par les termes de "forme fruste", "suspecte" ou "infraclinique", ces aspects topographiques évocateurs de kératocône très débutant ont pu soulever maints débats sémiologiques et sémantiques. Quelle que soit la terminologie retenue, l'explication mécanique rend compte de la survenue de ces déformations modestes et peu évolutives : celles-ci sont simplement le fruit d'un stress mécanique plus modéré (***fig. 8***) !

Latéralité et formes asymétriques entre œil droit et gauche

Contrairement à la théorie classique, la théorie mécanique rend parfaitement compte de la variabilité clinique habituellement rencontrée en matière d'âge de découverte, de stade évolutif et de latéralité du kératocône. Ainsi, les formes unilatérales sont toujours liées à la pratique de frottements unilatéraux. Une asymétrie droite gauche s'explique la plupart du temps par la conjonction d'une position de sommeil et de frottements appuyés du côté le plus atteint [43, 44]. Les formes tardives relèvent de frottements excessifs contemporains d'une fatigue oculaire accrue liée à des événements comme la poursuite d'études supérieures, un changement de vie professionnelle avec passage à des horaires de travail irréguliers ou une manifestation atopique apparue à l'âge adulte car liée à l'exposition tardive à un allergène.

Synthèse en image

La ***figure 9*** synthétise les voies et mécanismes impliqués dans la physiopathogénie du kératocône et vise à dissiper le mystère entourant l'origine du kératocône.

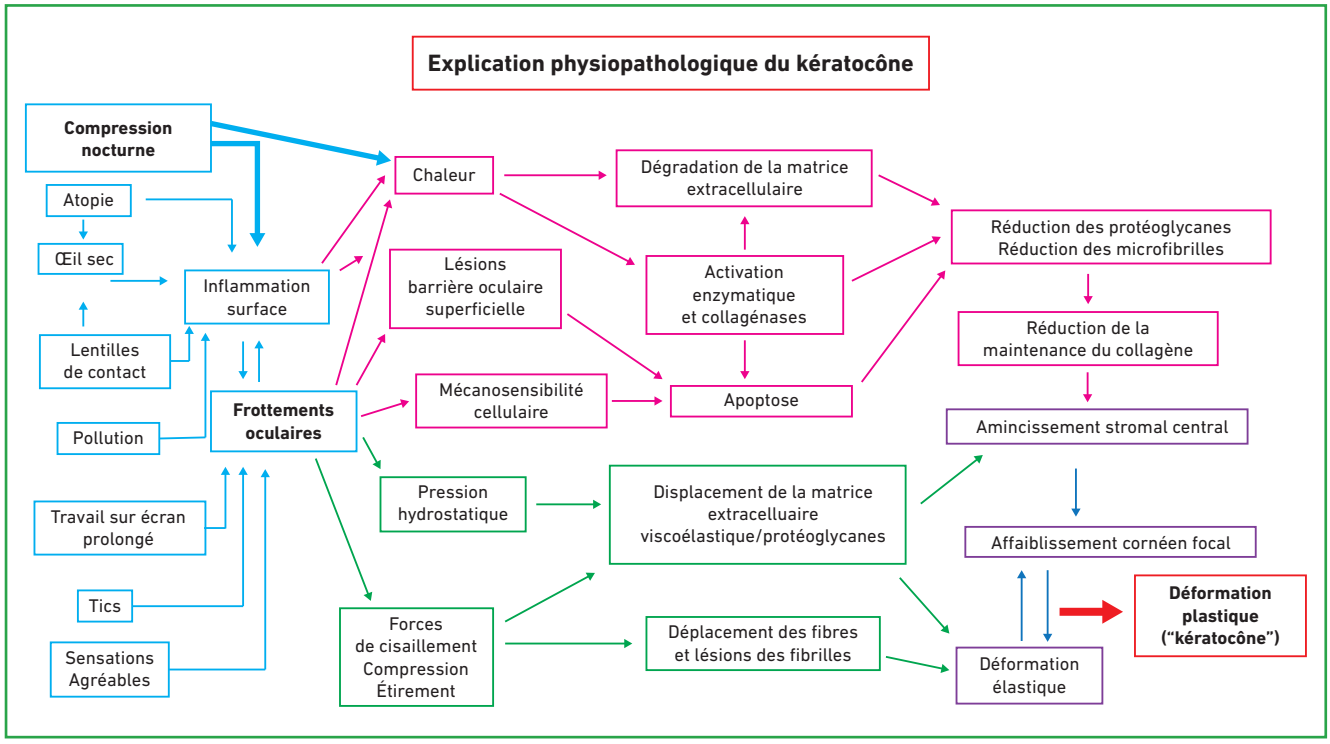

Fig. 9 : De nombreux facteurs peuvent se conjuguer pour provoquer la réalisation de frottements oculaires excessifs (**encadrés bleus**). L'amincissement paracentral, qui découle de la conjonction des facteurs mécaniques (**encadrés verts**) et bio-enzymatiques (**encadrés roses**) déclenchés par les frottements, provoque une réduction focale et progressive de la résistance du tissu cornéen. Les lésions s'exercent dans une région où l'épaisseur du dôme cornéen est physiologiquement la plus faible. Outre la réduction de l'épaisseur cornéenne, cet affaiblissement est causé par la disruption de l'arrangement harmonieux des fibres de collagène stromales induite par des ruptures de liaisons intermoléculaires. Les frottements jouent un rôle indispensable dans ce processus : en effet, en vertu de ce qu'enseigne l'observation des cornées dans le syndrome de Marfan, les mécanismes biomoléculaires et/ou inflammatoires isolés qui conduiraient à une altération des propriétés tissulaires de la cornée sans stress focal ne permettraient pas, à eux seuls, de rendre compte d'une déformation cornéenne telle qu'observée au cours du kératocône, mais plutôt d'une distension avec aplatissement progressif. Au-delà d'un certain seuil d'énergie transmise et de cycles de déformation élastique, la réduction focale de la résistance liée à l'amincissement et aux altérations structurelles du tissu stromal provoque une déformation centrale ou paracentrale irrégulière permanente. Celle-ci se caractérise par l'accentuation de la cambrure cornéenne paracentrale inférieure et s'accompagne d'un aplatissement périphérique concomitant dans le cadre d'une déformation globalement isométrique. La répétition des épisodes de frottements accentue les déformations au fil du temps.

Perspectives pour une prise en charge moderne et éthique du kératocône

La conjecture "*No rub, no cone*" implique logiquement que l'arrêt des frottements est nécessaire et suffisant pour enrayer l'évolution du kératocône. Si le kératocône découle d'un stress mécanique et non d'une réduction primitive de la rigidité cornéenne, il n'est pas indiqué de proposer une intervention de réticulation du collagène cornéen (*cross-linking*, CXL) ! Logiquement, la prise en charge thérapeutique repose au contraire sur l'éviction totale des frottements oculaires et le contrôle de leurs facteurs de risque : allergie, blépharites, position de sommeil, sécheresse oculaire, etc. Le port d'une protection oculaire nocturne (coques, lunettes) est systématiquement prescrit. Les patients sont suivis à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an en cas de stabilité et tous les mois en cas de progression avérée. Une carte topographique différentielle est systématiquement réalisée lors de chaque visite.

Le suivi de notre cohorte fournit des résultats conformes aux prédictions de la conjecture "*No rub, no cone*", puisque les patients suivis sont stables sur le plan topographique dès qu'ils cessent définitivement de se frotter les yeux (voir article du Dr Mazharian). À l'inverse, les patients qui ne peuvent réprimer leurs habitudes de frottements sont ceux chez qui persiste un risque évolutif du kératocône. Les données de ce suivi sont intégralement accessibles sur le site defeatkeratoconus.com où des mises à jour sont régulièrement effectuées.

Ces résultats très encourageants seront soumis à publication dans une revue à comité de lecture, mais il nous semble important de les diffuser rapidement afin de rassurer les patients récemment diagnostiqués et les convaincre, ainsi que nos collègues, du bienfondé de cette approche conservatrice et non iatrogène.

Conclusion

Un raisonnement cohérent et articulé sur des résultats cliniques et expérimentaux accrédite l'hypothèse que le kératocône est provoqué par la répétition d'un stress mécanique conduisant à la déformation permanente de la cornée. Cette théorie fournit un cadre explicatif plus crédible que les pistes génétiques et/ou biomoléculaires, où le facteur mécanique est facultatif.

Même si la théorie mécanique gagne en popularité dans le monde ophtalmologique (l'élaboration d'un questionnaire validé concernant les habitudes de frottements oculaires est en cours), une grande majorité de spécialistes demeure sceptique ou élusive sur ce point. Alors que de nombreuses explorations génétiques sont restées bredouilles pour l'identification de gènes spécifiques et que la théorie classique ne permet pas de bien rendre compte de la plupart des faits cliniques et expérimentaux, l'hypothèse d'une origine biomoléculaire et génomique est toujours considérée plausible et privilégiée par de nombreuses équipes.

En science, le scepticisme est une vertu : l'acceptation d'une nouvelle théorie doit être soumise à l'examen des faits et étayée de preuves. La médecine est une discipline particulière où un raisonnement inductif peut suffire à valider un mécanisme explicatif à condition de ne pas être mise en défaut par l'existence de contre-exemples. À ce jour, nous n'avons pas été confronté à un cas de kératocône exempt d'un passé de frottements oculaires répétés. Leur éviction totale représente donc un enjeu difficile mais son importance est majeure : il augure de la possibilité d'éradiquer le kératocône.

BIBLIOGRAPHIE

1. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2010;33:157-166.
2. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R *et al.* A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*, 2017;62:770-783.
3. Najmi H, Mobarki Y, Mania K *et al.* The correlation between keratoconus and eye rubbing: a review. *Int J Ophthalmol*, 2019;12:1775-1781.
4. Loran S, Gomez L, Zuber K *et al.* A case-control study of keratoconus risk factors. *Cornea*, 2020, in press.
5. Schlegel Z, Lteif Y, Bains HS *et al.* Total, corneal, and internal ocular optical aberrations in patients with keratoconus. *J Refract Surg*, 2009;25:S951-957.
6. Saad A, Gatinel D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:2978-2992.
7. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ *et al.* Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 2015;34:359-369.
8. Smolek MK, Klyce SD. Is keratoconus a true ectasia? An evaluation of corneal surface area. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:1179-1186.
9. Kobashi H, Rong SS. Corneal collagen cross-linking for keratoconus: systematic review. *Biomed Res Int*, 2017;2017:8145651.
10. Beene LC, Traboulsi EI, Seven I *et al.* Corneal deformation response and ocular geometry: a noninvasive diagnostic strategy in Marfan syndrome. *Am J Ophthalmol*, 2016;161:56-64.
11. Scheibenberger D, Frings A, Steinberg J *et al.* Ocular manifestation in Marfan syndrome: corneal biomechanical properties relate to increased systemic score points. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:1159-1163.
12. Gehle P, Goergen B, Pilger D *et al.* Biometric and structural ocular manifestations of Marfan syndrome. *PLoS One*, 2017;12:e0183370.
13. Konradsen TR, Koivula A, Kugelberg M *et al.* Corneal curvature, pachymetry, and endothelial cell density in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol*, 2012;90:375-379.
14. Gatinel D. Eye rubbing, a sine qua non for keratoconus? *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*, 2016;5:6-12.
15. Gatinel D. No rub, no cone: the keratoconus conjecture. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*, 2018;7:66-81.
16. Menassa N, Fitting A, Auffarth GU *et al.* Visual outcomes and corneal changes after intrastromal femtosecond laser correction of presbyopia. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:765-773.

Le dossier – Repenser le kératocône

17. Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP *et al.* Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22:933-938.
18. Kandarakis A, Karampelas M, Soumplis V *et al.* A case of bilateral self-induced keratoconus in a patient with Tourette syndrome associated with compulsive eye rubbing: Case report. *BMC Ophthalmol*, 2011;21:28.
19. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea*, 2012;31: 581-593.
20. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci*, 2015;92:e35-41.
21. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M *et al.* Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*, 2006;25:603-610.
22. Seppälä HPS, Määttä M, Rautia M *et al.* EMMPRIN and MMP1 in keratoconus. *Cornea*, 2006;25:325-330.
23. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK *et al.* In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics*, 2012;75:3877-3885.
24. Ioannidis AS, Speedwell L, Nischal KK. Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing. Am *J Ophthalmol*, 2005;139:356-357.
25. Bral N, Termote K. Unilateral keratoconus after chronic eye rubbing by the nondominant hand. *Case Rep Ophthalmol*, 2017;8:558-561.
26. Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. *Adv Exp Med Biol*, 2018;1085:131-137.
27. Coyle JT. Keratoconus and eye rubbing. *Am J Ophthalmol*, 1984;97:527-528.
28. McMonnies CW. The evidentiary significance of case reports: eye rubbing and keratoconus. *Optom Vis Sci*, 2008;85:262-269.
29. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E *et al.* The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*, 2015;2015:795738.
30. 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.
31. McMahon TT, Shin JA, Newlin A *et al.* Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*, 1999;18:444-451.
32. Hashemi H, Yekta A, Heydarian S *et al.* Heritability of pachymetric indices using Pentacam Scheimflug imaging. *Br J Ophthalmol*, 2019 [epub ahead of print].
33. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E *et al.* The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*, 2019;39:263-270.
34. Shneor E, Millodot M, Blumberg S *et al.* Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom*, 2013;96:219-224.
35. Karseras AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:522-525.
36. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*, 2000;84: 834-836.
37. Comerman PWM. Eczema and keatoconus. *Br Med J*, 1965;2:977-979.
38. Léoni-Mesplié S, Mortemousque B, Mesplié N *et al.* Epidemiological aspects of keratoconus in children. *J Fr Ophtalmol*, 2012;35:776-785.
39. Totan Y, Hepsen IF, Cekic O *et al.* Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology*, 2001;108:824-827.
40. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 2009;28:607-615.
41. Muller LJ, Pels E, Vrensen G. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*, 2001;85:437-443.
42. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. 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.
43. Mcmonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Opt*, 2003;86:376-384.
44. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA *et al.* Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea*, 2002;21:671-679.

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