



D. GATINEL, A. SAAD  
Fondation Rothschild, Centre d'Expertise et de Recherche en Optique Clinique (CEROC), PARIS.  
gatinel@gmail.com

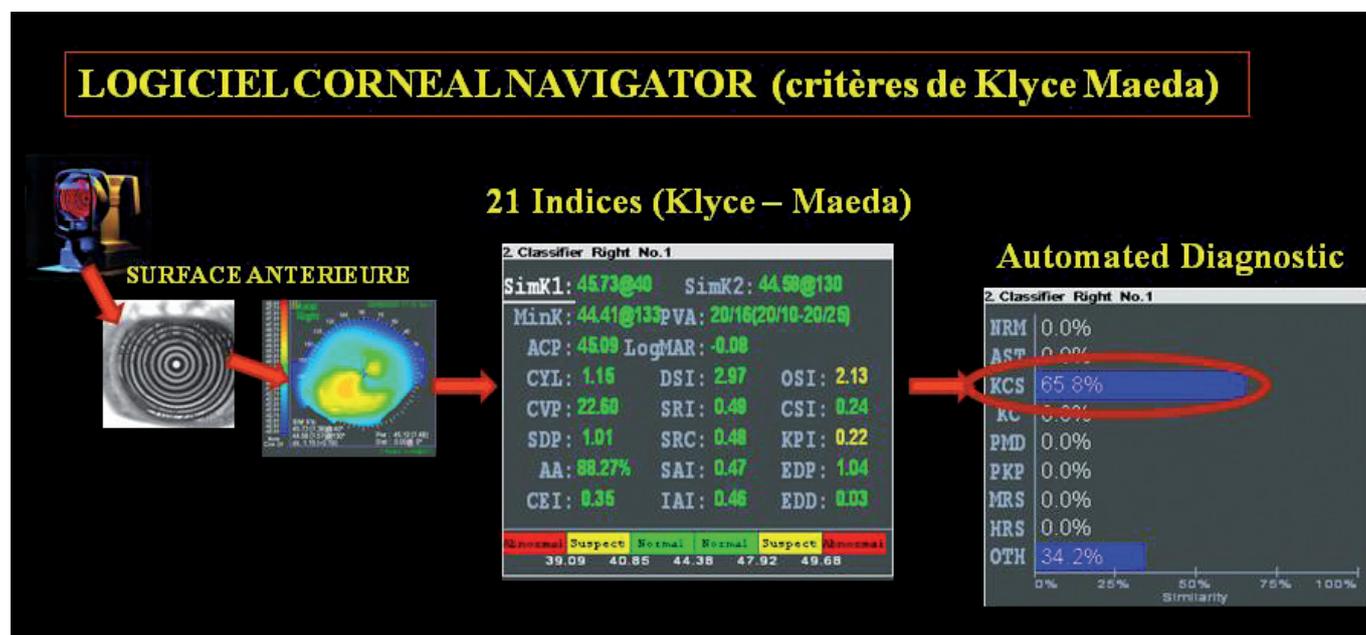
## Détection automatisée du kératocône fruste avec l'Orbscan

Le dépistage du kératocône dans sa forme infraclinique est un enjeu majeur en chirurgie réfractive, car il constitue une **contre-indication formelle au LASIK**, en raison du risque majeur d'une ectasie iatrogène [1-3]. La prévalence du kératocône infraclinique parmi les patients demandeurs de chirurgie réfractive est certainement plus élevée que dans la population générale. Le dépistage automatisé du kératocône infraclinique est un enjeu de Santé publique.

Certains tests topographiques de dépistage du kératocône infraclinique ont été développés afin d'aider le clinicien à mieux identifier les formes le plus précoces de cette pathologie, comme les critères de Rabinowitz, les critères de Klyce

et Maeda [4, 5], etc. (**fig. 1**). Ces éléments représentent des tests semi-quantitatifs qui utilisent des données issues de l'analyse d'un reflet spéculaire (disque de Placido). Ils ont fait l'objet de publications et équipent les logiciels de certains topographes. Le recueil des données utilisées par ces tests est limité à la face antérieure de la cornée, et ignore la face postérieure ou l'épaisseur cornéenne. Ces critères ont été conçus avant la généralisation de la topographie d'élévation (Orbscan, puis Pentacam).

L'Orbscan fut le premier topographe d'élévation. Conçu par la société Orbtex (rachetée plus tard par Bausch + Lomb), il permit pour la première fois l'acquisition directe de l'élé-



**Fig. 1 :** Logiciel Corneal Navigator (Nidek). Grâce à la puissance de calcul informatique, plusieurs indices définis par Klyce et Maeda peuvent être calculés, et un réseau neuronal peut être utilisé pour fournir une probabilité diagnostique pour le KCS (kératocône suspect). Ce type d'analyse est certainement un des PLUS ABOUTIS avec la technologie Placido. Seules les données issues de la face antérieure de la cornée et recueillies par analyse du reflet spéculaire de la mire de Placido sont utilisées.

vation cornéenne antérieure et postérieure. L'obtention d'un nombre considérable de données nouvelles suscita un grand intérêt dans la communauté ophtalmologique concernée par l'exploration cornéenne. Certains auteurs ont tenté de développer de nouveaux critères de dépistage du kératocône utilisant des données spécifiquement recueillies avec les topographes d'élévation : élévation maximale centrale de la face postérieure (critère dit "de Rousch"), rapport entre les rayons des sphères de référence antérieure et postérieure (critère dit "d'Efkarpides"). Malheureusement, aucune publication scientifique n'est venue en confirmer la pertinence. La sensibilité et la spécificité de ces tests et plus généralement la valeur prédictive des données d'élévation demeurant inconnues ou non validées, il fut longtemps débattu de leur intérêt vis-à-vis de la topographie Placido, plus ancienne et documentée par de nombreuses études.

Le calcul de la vitesse d'épaississement cornéen vers la périphérie ou gradient de pachymétrie (introduit avec le topographe à balayage Scheimpflug Pentacam) représente un progrès en matière de dépistage car il met l'accent sur une des caractéristiques du kératocône : l'amincissement stromal central ou paracentral précoce du mur cornéen au cours de la maladie kératoconique. Toutefois, le seuil d'alerte a été fixé selon la distribution statistique du paramètre dans une population de référence (soit à deux déviations standard sous la moyenne). La sensibilité et la spécificité de ce critère ne sont pas déterminées.

L'Orbscan est un topographe qui permet à la fois le recueil de données Placido et d'élévation. Il s'agit certes du plus ancien instrument de ce type, mais c'est celui dont le logiciel est incontestablement l'un des plus complets et fournis en options et modes de représentation. L'utilisation de nombreuses options et variables d'ajustement pour l'affichage et le rendu des cartes suggère que le potentiel de cet instrument, par ailleurs toujours considéré comme une référence par de nombreux spécialistes, n'a pas été suffisamment exploré et exploité pour la détection des formes très précoces de kératocône.

Sous l'égide du CEROC, nous avons entrepris d'établir un **nouveau test de dépistage précoce du kératocône infraclinique dans ses manifestations les plus précoces (kératocône fruste) avec l'Orbscan**. Il s'agissait d'établir un test fondé sur la mise au point d'une fonction discriminante, dont la sensibilité et la spécificité seraient déterminées. Le résultat de nos travaux a été publié récemment dans la revue scientifique "**Investigative Ophthalmology and Visual Science**". Ce test devrait être implémenté comme un nouveau module au sein du logiciel de la plateforme Orbscan.

Cet article retrace les principales étapes de ce travail et illustre l'intérêt d'une fonction discriminante automatisée par quelques exemples concrets.

## II PROBLEMATIQUE

**Trois difficultés principales** guettent celui qui souhaite s'attaquer au problème de la détection des cornées atteintes de kératocône infraclinique débutant :

- une **difficulté sémantique** : il existe une confusion entre les termes, parfois interchangeables, de kératocône "forme fruste", "suspect", "infraclinique", "débutant", etc.
- une **difficulté statistique** : un test de dépistage doit être construit autour d'une méthodologie statistique adaptée à la situation clinique (ici, dépister des formes de kératocône très mineures, donc proches de tableaux rencontrés chez des sujets indemnes de kératocône),
- une **difficulté méthodologique** : pour choisir des indices de dépistage, il faut recueillir des données cliniques pertinentes, et choisir un modèle d'étude adéquat.

## III METHODOLOGIE

### 1. Clarification sémantique

Un kératocône infraclinique est un kératocône qui n'est pas "dépistable" sans le recours à une technique d'examen complémentaire. La topographie cornéenne est la technique de choix du dépistage du kératocône débutant. Sa reproductibilité et sa répétabilité ont été certifiées. Les formes qui éveillent une "suspicion topographique" pour le kératocône infraclinique sont appelées **formes suspectes**.

Etant donné que les seuls critères validés pour le dépistage du kératocône infraclinique étaient au début de ces travaux issus de la seule topographie spéculaire (face antérieure de la cornée), le terme de "forme suspecte" était synonymes de "Placido suspecte". Ces critères (dits de Rabinowitz, ou de Klyce Maeda selon leurs auteurs) permettent de poser le diagnostic topographique de "forme suspecte" après le calcul de plusieurs indices numériques (*voir fig. 1*), et obligent dans ce cas le praticien à reconsidérer l'indication de LASIK, à moins d'avoir la certitude que le topographe s'est "trompé" (la cornée suspecte est en réalité exempte de kératocône : il s'agit donc d'un faux positif pour le test de dépistage).

Ce problème de "fausse positivité" est toutefois moindre que celui de la "fausse négativité", c'est-à-dire d'une forme qui

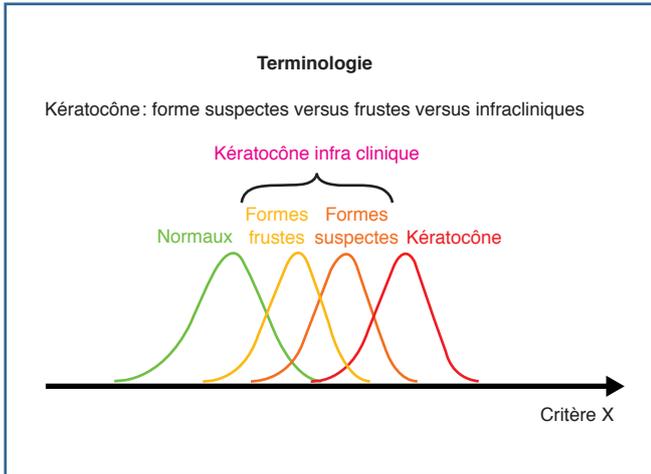


Fig. 2: Les formes frustes et suspectes peuvent être regroupées sous le label "kératocône infraclinique". Les formes frustes sont des formes tellement précoces qu'elles ne sont pas dépistées par les logiciels de dépistage topographique classiques (ex. : critères de Klyce-Maeda). Les courbes "en cloche" (distribution normale) sont rapprochées, car quel que soit le critère quantitatif utilisé pour trier les cornées étudiées, il existe un chevauchement pour les valeurs prise par le critère dans chacun des groupes.

serait selon les critères issus du topographe de Placido qualifiée de "non suspecte", mais en réalité atteinte d'une forme non détectée (car atypique ou très débutante) de kératocône infraclinique. Malheureusement, cette éventualité ("faux négatif") est toujours possible, car aucun test de dépistage en médecine ne peut prétendre à une sensibilité de 100 %.

Un kératocône infraclinique avéré mais qui n'est pas dépisté par les critères les plus sensibles en vigueur ("faux négatif") correspond à ce qu'il convient d'appeler une **forme fruste de kératocône (appelée aussi "kératocône forme fruste")**. L'existence de ces formes frustes incite à mettre au point une stratégie de dépistage plus efficace, c'est-à-dire plus sensible (mais demeurant suffisamment spécifique pour ne pas poser le diagnostic de kératocône débutant par excès devant toute atypie cornéenne) (fig. 2).

Le but de notre étude était ainsi clairement défini : **mettre au point un test capable d'identifier ces "formes frustes" non dépistées par les critères classiques Placido.**

Il faut bien sûr garder à l'esprit que ces distinctions nosologiques ne sont pas immuables : la terminologie usitée dépend de la qualité des tests utilisés et peut de fait varier dans le temps, ou avec la plateforme topographique utilisée. Quelles que soient les avancées dans ce domaine, le stade de "kératocône suspect" demeurera par définition topographiquement plus avancé que le stade de kératocône fruste, mais c'est ce

dernier que les indices de dépistage proposés pour faciliter l'identification des formes aussi précoces que possible de kératocône devront traquer. Nous pourrions reformuler l'enjeu de notre travail comme celui d'une quête visant à transformer en formes "suspectes" (donc identifiées comme potentiellement "à risque d'ectasie"), des formes initialement "frustes" (c'est-à-dire non dépistées par les tests actuels).

2. Méthode statistique

Les moyennes calculées pour les paramètres issus d'une population que l'on saurait atteinte de kératocône fruste (voir plus loin), bien que significativement différentes sur le plan statistique, **seraient trop proche par rapport à la distribution des valeurs observées chez les sujets indemnes pour qu'elles puissent, considérées de manière isolée, être réellement cliniquement significatives.** Leur utilisation **conjointe** permet cependant la réalisation d'un indice composite (cet indice utilise plusieurs paramètres : ex. kératométrie centrale moyenne, élévation postérieure, etc.). L'utilisation d'une technique d'analyse discriminante permet d'obtenir un test diagnostique dont on peut calculer la sensibilité et la spécificité en fonction du seuil choisi (fig. 3).

Brièvement, tous les critères jugés intéressants pour séparer les deux populations (exemple : valeur minimale de pachymétrie), mais qui, considérés de manière individuelle, seraient trop peu sensibles et spécifiques, sont utilisés au sein d'une

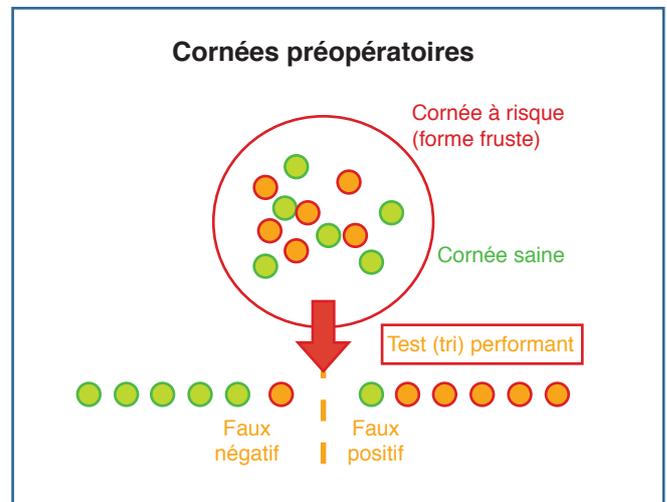


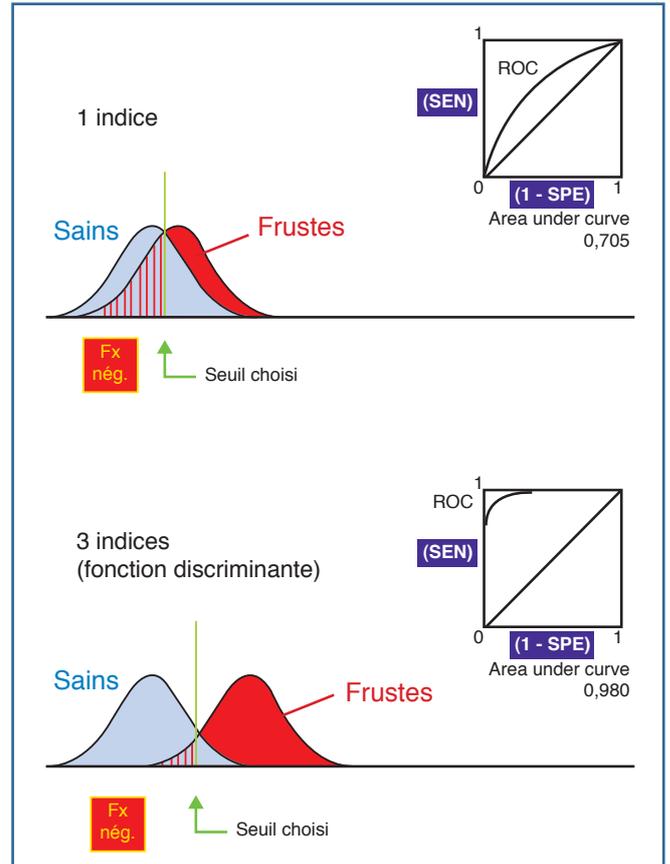
Fig. 3: Un test performant d'analyse discriminante permet de séparer les observations en les classant grâce à un score. Ce score est une fonction de diverses variables. Une fois les observations classées, un seuil discriminant est choisi, afin de maximiser sensibilité et spécificité. Dans l'exemple schématisé représenté, en déplaçant le seuil "vers la gauche", on augmenterait la sensibilité (le "faux négatif" devenant alors un vrai positif).

seule et même fonction. Cette fonction génère un score, c'est-à-dire un nombre; ce score n'a pas d'unité précise, puisqu'il est obtenu à partir d'une combinaison linéaire de variables quantitatives (ex.: kératométrie, pachymétrie, élévation postérieure centrale, etc.). Les cornées testées, et qui héritent chacune d'un "score" particulier, peuvent alors être rangées par "ordre croissant" pour ce score. Idéalement, on aimerait obtenir un seuil en deçà duquel se rangeraient les cornées normales, et au-delà les cornées atteintes de kératocône infra-clinique débutant.

Cela n'est malheureusement pas possible, car il existe toujours un certain degré de "chevauchement" des cornées saines et "malades". On peut fixer un seuil en deçà duquel on pourra exclure avec suffisamment de sensibilité le kératocône fruste, et au-delà duquel il faudra le considérer comme présent. Le nombre de faux positifs et de faux négatifs à l'issue de tri (en fonction du seuil choisi) permet en effet de calculer la sensibilité et la spécificité du test. Dans ce contexte, on tend à favoriser la sensibilité, car il est préférable de réduire au maximum le nombre de faux négatifs, quitte à augmenter légèrement le nombre de faux positifs.

Imaginons que l'on utilise un modèle clinique qui nous permette de savoir quelles sont les cornées à risques d'ectasie post-LASIK (formes frustes de kératocône) et quelles sont les cornées normales rassemblées au sein d'un échantillon global. L'analyse discriminante permet d'utiliser (en les combinant) plusieurs des variables qui, considérées de manière isolée, ne permettraient pas de bien séparer les deux populations, et ce afin de faire un tri plus performant. La performance de cette analyse peut s'apprécier à l'aune du nombre de faux négatifs et de faux positifs constaté après le choix d'un seuil. Dans l'exemple schématisé représenté, le seuil pourrait être abaissé pour augmenter la sensibilité (dans ce cas, le seuil serait décalé vers "la gauche", de manière à ce que le faux négatif devienne un vrai positif: si on décale trop le seuil vers la gauche, on risque toutefois d'accroître fortement le nombre de faux positifs).

Le choix du seuil est facilité par l'utilisation d'une **courbe ROC** (pour "Receiver Operating Characteristic") (fig. 4). Pour un tri donné (résultat de l'analyse discriminante), cette courbe fournit les valeurs de la sensibilité et de la spécificité en fonction du seuil choisi. D'une manière générale, plus la courbe est "haute", plus la fonction a un potentiel discriminant. Pour chaque seuil choisi, on peut mesurer une certaine sensibilité et spécificité. Bien évidemment, comme souligné précédemment, ce seuil "frontière" devra être choisi pour



**Fig. 4 :** Le test du bas repose sur une fonction dont les valeurs permettent de mieux discriminer entre les cornées saines de celles atteintes de kératocône fruste. L'aire sous la courbe ROC y est nettement supérieure à celle du test dont les distributions de valeurs et la courbe ROC sont représentées en haut.

que le risque d'erreur se fasse dans le sens le moins pénalisant pour minimiser le pourcentage de faux négatifs (cornées jugées saines, alors qu'il existe un kératocône fruste). En effet, dans le contexte du dépistage du kératocône fruste, on aura tendance à favoriser la sensibilité (dans ce contexte clinique, il est plus grave de laisser passer une forme fruste que de poser ce diagnostic par excès).

### 3. Le modèle clinique

Le kératocône est une pathologie bilatérale asymétrique. Les études longitudinales ont rapportés un taux de kératocônes unilatéraux topographiques variable entre 0,5 % et 4 %. Ces mêmes études concluent que si ces yeux sont surveillés pour une période de temps suffisante, un kératocône se développera dans l'œil topographiquement sain. Cela peut s'expliquer par le fait que les deux yeux d'un patient présentant un kératocône unilatéral ont le même bagage génétique, le kératocône étant génétiquement décrit comme un modèle

autosomal dominant avec une pénétrance complète mais une expression incomplète.

Le terme de “forme fruste” désigne donc les formes topographiques qui n'éveillent pas ou peu de suspicion, mais dont on sait qu'elles présentent une forme mineure de la maladie :

- soit parce que ses anomalies topographiques (Placido) sont trop minimales, c'est-à-dire en deçà des seuils de détection admis pour le “kératocône suspect”, mais qu'il existe d'autres anomalies topographiques ou tomographiques (épaisseur) évocatrices ;
- soit que le contexte clinique est évocateur. Par exemple, chez un patient présentant un œil atteint de kératocône, si la cornée de l'autre œil présente un test négatif fondé sur les données de topographie spéculaire, cette cornée peut être considérée comme atteinte d'une forme fruste de kératocône.

Cette situation clinique (œil jugé “sain” d'un patient dont l'autre œil présente un kératocône indiscutable) nous offre le privilège de recueillir des yeux **assurément “faux négatifs” pour le dépistage du kératocône** ; dans ce contexte, où l'on cherche à augmenter la sensibilité du dépistage du kératocône infraclinique, ces yeux sont éminemment précieux [6]. Nous avons ainsi patiemment collecté durant plusieurs années les données topographiques d'élévation (Orbscan) de patients vus à la Fondation Rothschild, dont un œil était positif pour le diagnostic topographique du kératocône, alors que l'autre était négatif (cela était jugé de manière objective par la réalisation systématique d'un test de Klyce et Maeda sur chaque œil). En plus des données issues de la face antérieure de la cornée, nous avons recensé grâce à l'Orbscan des valeurs liées à la face postérieure (point d'élévation maximale, courbure, variation de la courbure, etc.), et à l'épaisseur cornéenne (tomographie).

## II RESULTATS

Comme indiqué précédemment, les résultats complets de nos investigations ont été publiés [7]. Il serait fastidieux de rapporter ici l'inventaire des variables utilisées pour trier les cornées atteintes de kératocône fruste. En résumé, en plus des indices issus de la topographie antérieure, des critères issus de l'analyse de la topographie de la face postérieures et de la pachymétrie (épaisseur cornéenne) contribuent à aider à séparer les cornées à risques d'ectasie (kératocône fruste) des cornées normales. Il est nécessaire d'inclure plus d'une ving-

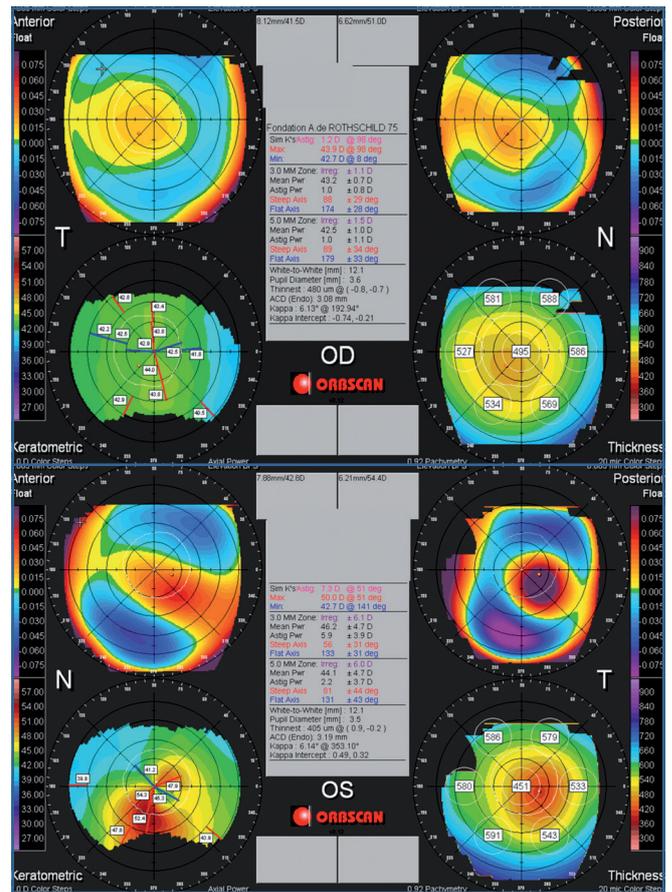
taine de critères pour accomplir un tri efficace. En choisissant un seuil adapté, la sensibilité et la spécificité de la détection de ces cornées atteignent 92 %.

Nous avons testé et validé notre approche dans plusieurs situations :

- des cas de kératocônes frustes recrutés prospectivement et qui n'ont donc pas servis à l'élaboration de la fonction (cas 1),
- des cas opérés de Lasik qui se sont compliqués d'ectasie iatrogène (cas 2).
- des cas diagnostiqués positifs selon les indices de Klyce-Maeda (*Corneal Navigator*), mais qui ont été opérés depuis plus de 4 ans sans développer d'ectasie (faux positifs) (cas 3).

### >>> Cas 1

Ci-dessous les topographies Placido et d'élévations d'une patiente âgée de 29 ans (**fig. 5 et 6**). La classification automatisée du *Nidek Corneal Navigator*, OPD Scan indique



**Fig. 5 :** Topographie d'élévation et Placido : les cartes d'élévation antérieure et postérieure de l'œil droit sont dans les limites de la normale, de même que la carte de courbure qui ne montre pas de franche asymétrie. L'œil gauche présente un kératocône franc.

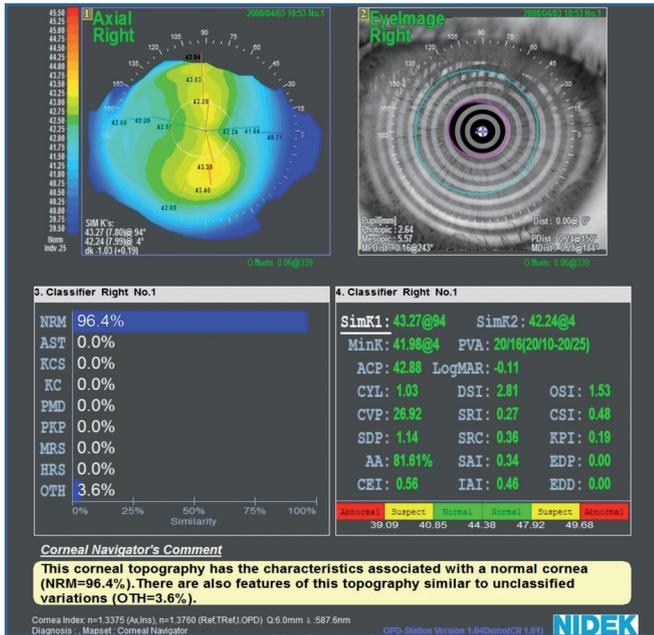


Fig. 6 : Les critères objectifs de Klyce-Maeda (Nidek Corneal Navigator) classent l'œil droit comme étant à 96,4 % normal et 3,6 % indéfinis. Aucun des indices calculés n'est suspect (tableau en bas à droite ; tous les chiffres sont verts).

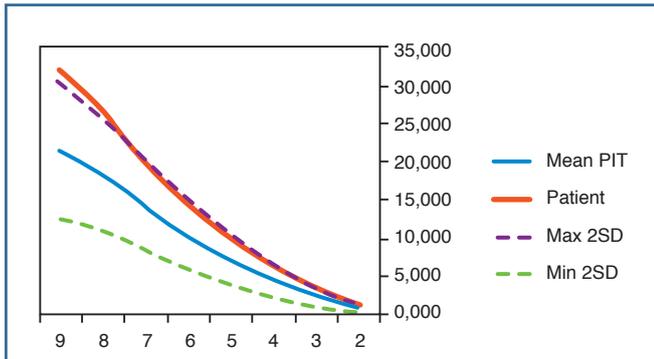


Fig. 7 : Pourcentage d'amincissement de la cornée de la périphérie (diamètre de 9 mm) au centre (diamètre de 1 mm) (en orange). En bleu, le pourcentage d'amincissement moyen dans une population normale et en vert et violet pointillé, les deux déviations standard à la moyenne.

l'absence de similarité au KC et KCS à l'œil droit (96,4 % normal), tandis que l'œil gauche présente un kératocône franc. L'œil droit présente donc un kératocône fruste. Le pourcentage d'amincissement de la cornée de la périphérie vers le centre est représenté par la **figure 7**. Il est dévié de deux déviations standard par rapport au pourcentage moyen d'amincissement de la population normale, mais cela n'est pas suffisant pour classer cet œil comme "cornée à risque". Le résultat de la fonction discriminante incluant un ensemble d'indices Placido et tomographiques donne un score de + 4.01, synonyme de suspicion (**fig. 8**).

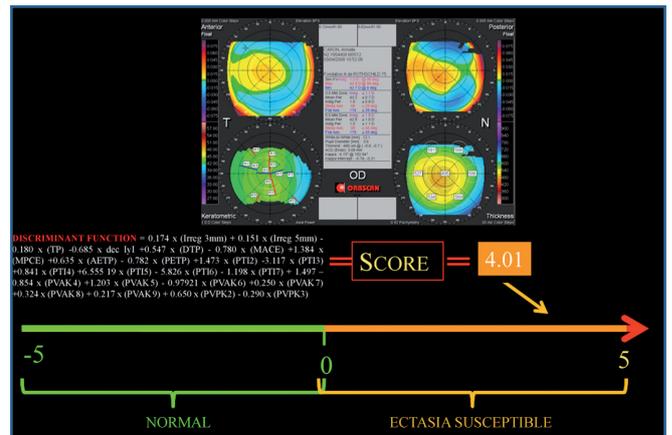


Fig. 8 : Score de la fonction discriminante classant cette cornée comme étant "à risque" de développer une ectasie post-Lasik.

>>> Cas 2

Patiente âgée de 45 ans, dermatologue, opérée de Lasik deux ans avant de nous être déferée pour avis suite à une BAV

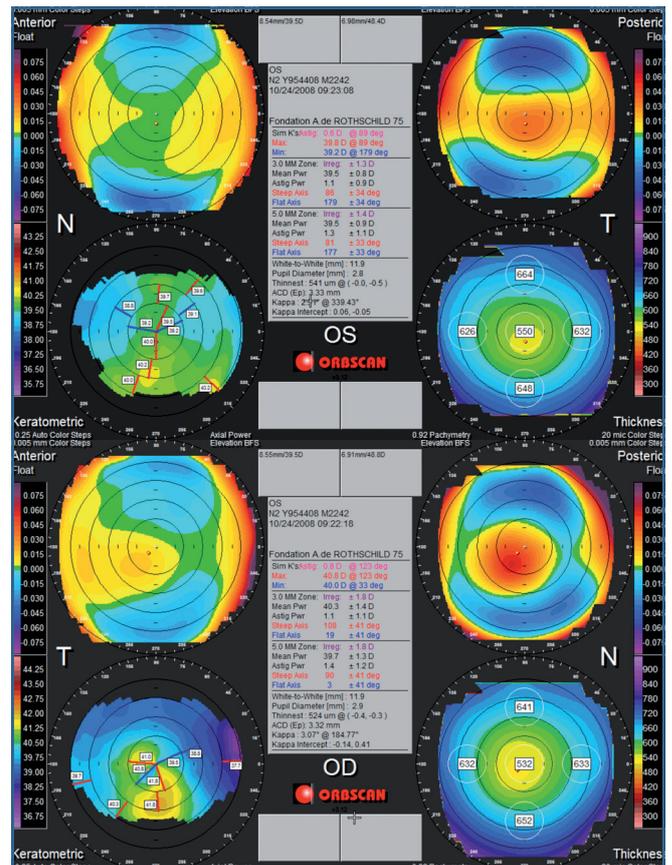


Fig. 9 : Orbscan deux ans post-Lasik. La carte Placido de l'œil droit met en évidence une cambrure inférieure asymétrique et irrégulière. L'aggravation de cet aspect dans le temps nous a fait poser le diagnostic d'ectasie. L'œil gauche présente également une cambrure inférieure débutante qui s'est aggravée à 3 ans postopératoires.

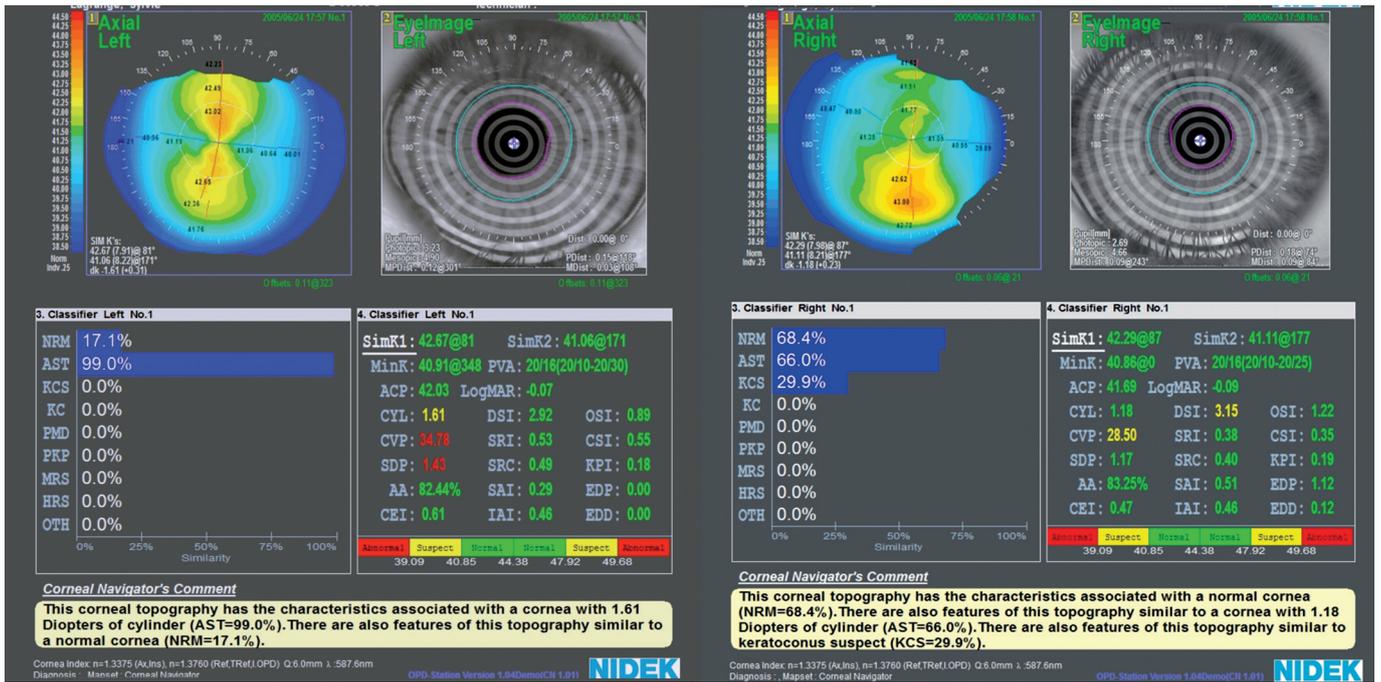


Fig. 10: Le Corneal Navigator classe l'œil droit comme similaire à un kératocône suspect à 29,9 %. L'œil gauche est considéré à 99 % similaire à un astigmatisme régulier.

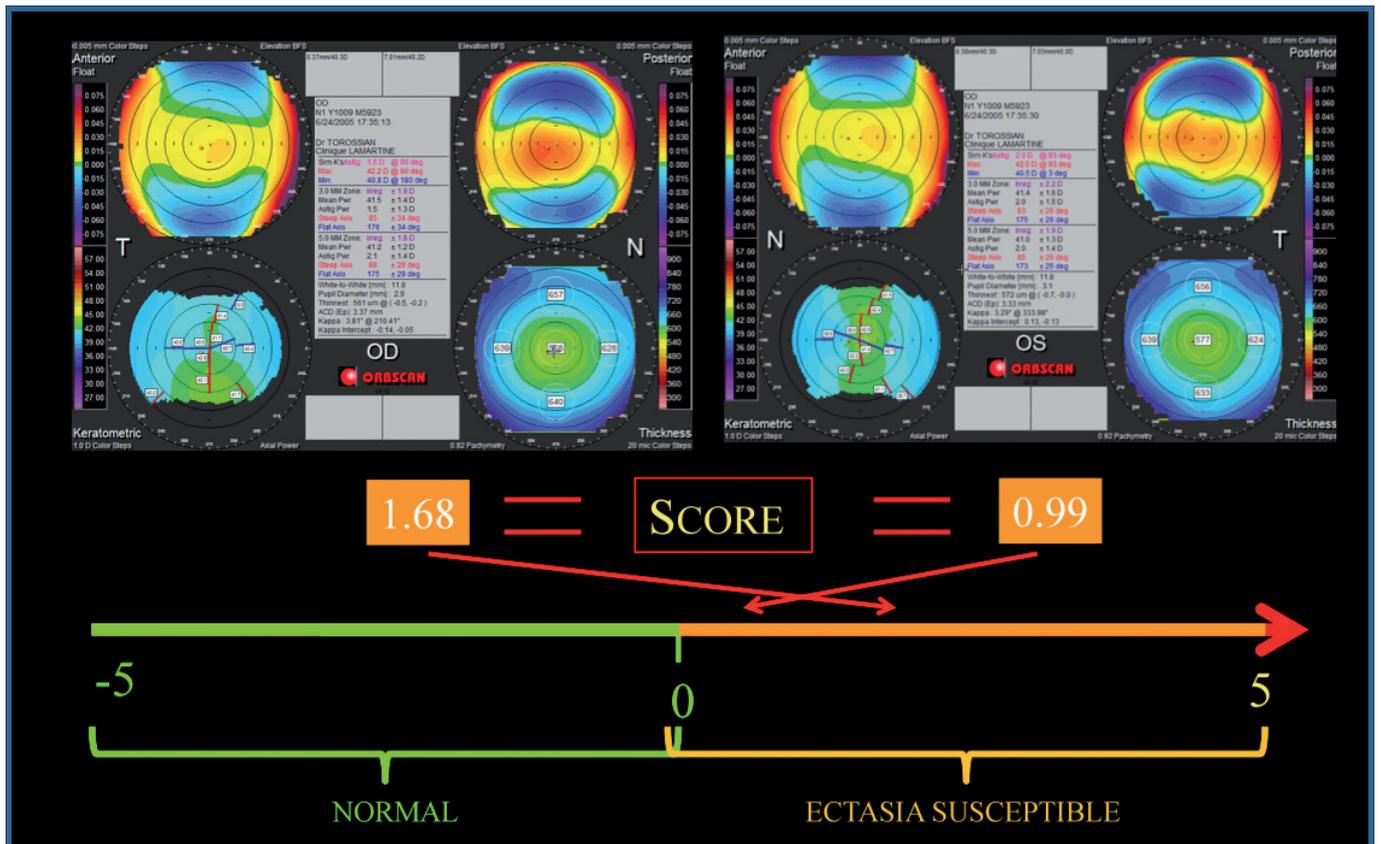


Fig. 11: Score de la fonction discriminante classant les deux cornées comme étant "à risque" de développer une ectasie post-Lasik.

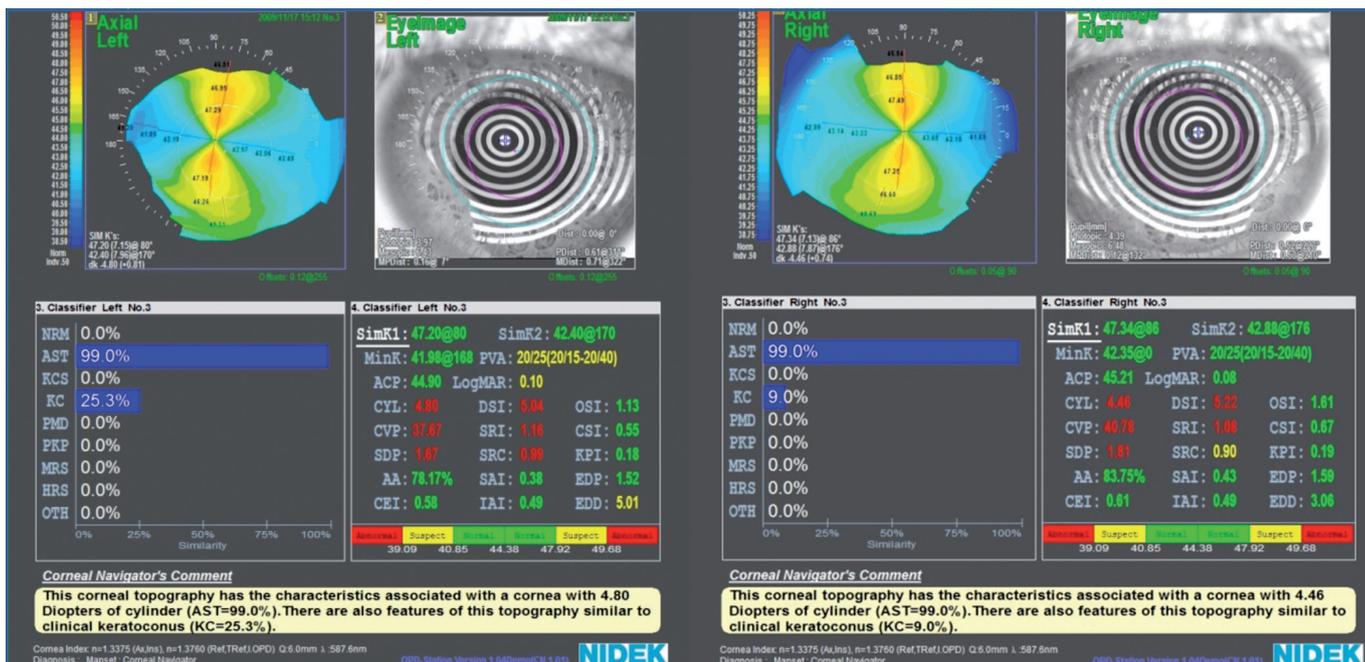


Fig. 12: Le Corneal Navigator classe l'œil droit comme similaire à un kératocône à 9,0 %. L'œil gauche est considéré à 25,3 % similaire à un kératocône.

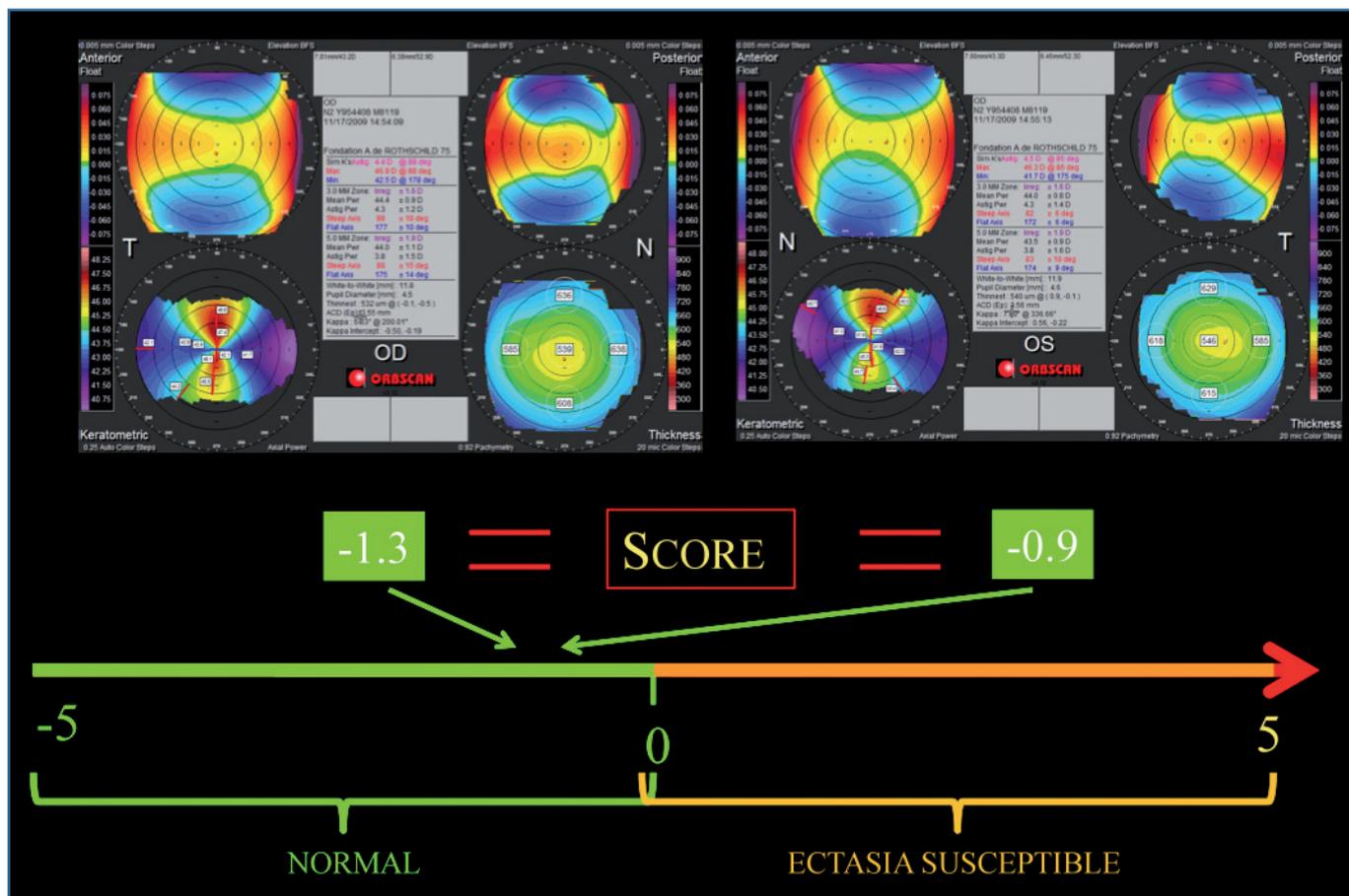


Fig. 13: Score de la fonction discriminante classant les deux cornées comme étant à faible risque de développer une ectasie post-Lasik.

progressive de l'OG. La topographie Placido et d'élévation (*fig. 9*) met en évidence une ectasie de l'œil droit. L'œil gauche présente également une asymétrie débutante. L'analyse pré-opératoire du *Corneal Navigator* (obtenue rétrospectivement) met en évidence un pourcentage de similarité au kératocône suspect de l'œil droit et l'absence de similarité au kératocône suspect ou au kératocône de l'œil gauche (*fig. 10*). Le calcul de la fonction discriminante classe les yeux comme étant à risque d'ectasies (*fig. 11*).

### >>> Cas 3

Il s'agit d'un patient âgé de 24 ans qui a bénéficié d'un Lasik il y a 4 ans. Le *Corneal Navigator System* de l'OPD Scan a rétrospectivement classé l'œil droit comme ayant 9 % de similarité au kératocône et l'œil gauche comme ayant 25,3 % de similarité au kératocône (*fig. 12*). Ce patient a été opéré d'un Lasik pour une correction de +2.00 -4.75 x 175 à l'œil droit et +2.00 -4.25 x 175 à l'œil gauche, et sa vision lors de sa dernière visite était à 10/10 sans correction aux 2 yeux. La topographie d'élévation et Placido sont également stables et ne montrant pas d'ectasie. La fonction discriminante classe rétrospectivement les deux yeux comme étant normaux (*fig. 13*).

Ces trois cas montrent l'utilité de l'analyse approfondie des cartes Placido et tomographiques, et l'association de plusieurs indices réunis en une fonction discriminante a permis de reclassifier des yeux classés normaux (faux négatifs) en yeux à risque (cas 1 et 2) et des yeux classés pathologiques (faux positifs) en yeux à faible risque d'ectasie (cas 3).

## ■ CONCLUSION

Notre méthode de détection a permis de **renforcer la sensibilité et la spécificité du dépistage du kératocône fruste** vis-à-vis des critères de Klyce et Maeda. Notre groupe de cornées "faussement négatives" pour ces tests classiques s'est avéré très utile pour mettre au point un nouveau test diagnostique plus sensible, en utilisant la puissance des techniques d'analyse discriminante.

Ces résultats sont actuellement utilisés pour la réalisation d'un logiciel de détection du kératocône fruste qui devrait être implémenté sur le topographe Orbiscan dans les mois à venir.

## Bibliographie

1. BINDER PS. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *J Cataract Refract Surg*, 2007; 33: 1530-1538.
2. BINDER PS. Risk factors for ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg*, 2008; 34: 2010-2011.
3. RANDLEMAN JB, TRATTLER WB, STULTING RD. Validation of the Ectasia Risk Score System for preoperative laser in situ keratomileusis screening. *Am J Ophthalmol*, 2008; 145: 813-818.
4. RABINOWITZ YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg*, 2009; 35: 1597-1603.
5. KLYCE SD, SMOLEK MK, MAEDA N. Keratoconus detection with the KISA % method-another view. *J Cataract Refract Surg*, 2000; 26: 472-474.
6. RABINOWITZ YS, NESBURN AB, McDONNELL PJ. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Ophthalmology*, 1993; 100: 181-186.
7. SAAD A, GATINEL D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 5546-5555.

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