

Prévention de l'ectasie cornéenne par une nouvelle méthode de détection du kératocône fruste



→ **D. GATINEL, A. SAAD.**
Fondation Rothschild, Centre d'Expertise et de Recherche en Optique Clinique (CEROC), PARIS.

Le dépistage du kératocône dans sa forme infraclinique est exclusivement basé sur des examens paracliniques complémentaires. C'est un enjeu majeur, parce qu'un kératocône infraclinique peut évoluer spontanément vers un kératocône vrai, et qu'il constitue une **contre-indication formelle au Lasik**, sous peine d'induire une ectasie iatrogène [1-3]. Or la prévalence du kératocône infraclinique parmi les patients demandeurs de chirurgie réfractive est certainement plus élevée que dans la population générale.

Ces données font que le dépistage automatisé du kératocône infraclinique est un problème de Santé publique, dont

il est important de saisir les enjeux. La réalisation d'un examen de topographie cornéenne de bonne qualité, ainsi que son interprétation par un praticien expérimenté et rodé à l'identification des formes précoces de kératocône, est un point crucial dans le cadre du **bilan préopératoire en Lasik**.

Le recours aux tests topographiques de dépistage du kératocône infraclinique a été développé afin d'aider le clinicien à mieux identifier les formes le plus précoces de cette pathologie : critères

de Rabinowitz, critères de Klyce et Maeda... [4, 5] (**fig. 1**). Ces critères sont en fait des tests semi-quantitatifs qui utilisent des données extraites de la topographie cornéenne antérieure. Ils sont issus de l'analyse d'un reflet spéculaire (disque de Placido) qui ne permet pas le recueil de données relatives à la face postérieure ou à l'épaisseur cornéenne. Cela peut sembler pour le moins curieux en 2011, mais il ne faut pas oublier que ces critères ont été conçus avec des topographes spéculaires (l'analyse est restreinte à la face antérieure de la cornée),

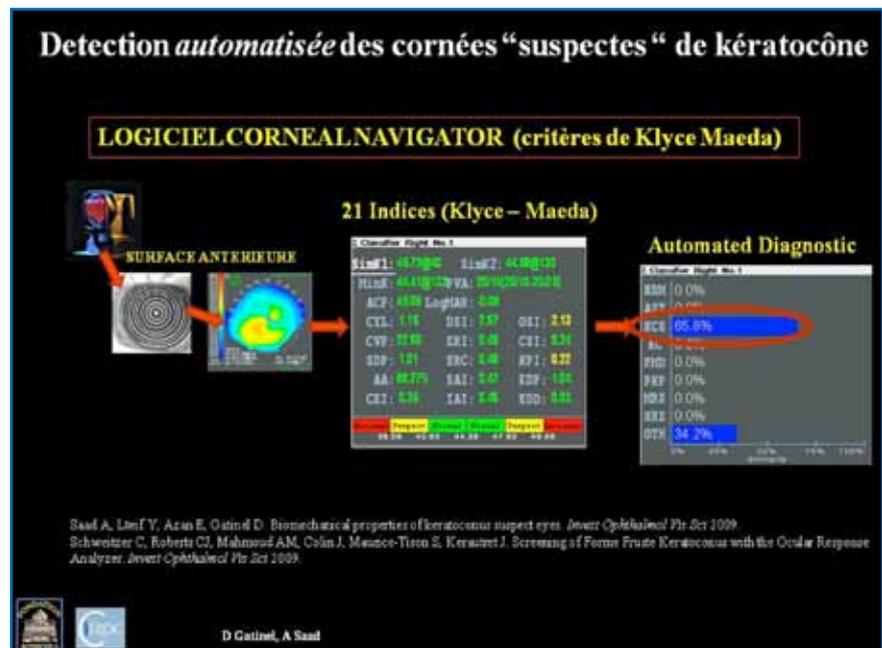


FIG. 1: Logiciel Corneal Navigator (Nidek). Grâce à la puissance de calcul informatique, plusieurs indices définis par Klyce et Maeda peuvent être calculés, et un réseau neuronal peut être utilisé pour fournir une probabilité diagnostique pour le KCS (kératocône suspect). Ce type d'analyse est certainement 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.

ACTUALITÉS

avant la généralisation de la topographie d'élévation (Orbscan, puis Pentacam).

Certains auteurs ont tenté de développer de nouveaux critères utilisant des données recueillies avec cette nouvelle génération d'instruments topographiques : élévation maximale centrale de la face postérieure (critère de Rousch), rapport entre les rayons des sphères de référence antérieure et postérieure (critère d'Ef-karpides), nombre de "couleurs" dans les 3 mm centraux au niveau des cartes d'élévation de la face antérieure...

Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ces tests demeurent inconnues; en pratique, aucun d'entre eux ne paraît suffisamment fiable (c'est-à-dire suffisamment sensible et spécifique) pour une utilisation pratique intensive. Le calcul de la vitesse d'épaississement cornéen vers la périphérie ou gradient de pachymétrie (topographe 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 du mur cornéen.

Toutefois, le seuil semble avoir été fixé à une valeur issue de la distribution statistique du paramètre (soit deux déviations standard sous la moyenne), et la sensibilité et la spécificité de ce critère ne sont pas déterminées. Avec le Dr Alain Saad et 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)**, dont la sensibilité et la spécificité seraient connues et ajustables. Le résultat de ces travaux a été publié récemment dans la revue scientifique *"Investigative Ophthalmology and Visual Science"*. En voici un résumé.

Problématique

Pour s'attaquer au problème de la détection des cornées atteintes de kératocône

infraclinique débutant, il fallait d'emblée vaincre **trois difficultés principales**:

– **une difficulté sémantique**: il existe une confusion entre les termes, parfois interchangeables, de kératocône "forme fruste", "suspect", "infraclinique", "débutant"...

– **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 pertinents, il faut recueillir des données cliniques de qualité, et choisir un modèle d'étude pertinent.

Méthodologie

1. Clarification sémantique

Un kératocône infraclinique est un kératocône qui n'est pas "dépistable" sans recours à une technique d'examen complémentaire. Dans le cadre de notre étude, la topographie cornéenne correspond à cette technique, qui est validée (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 à ce jour pour le dépistage du kératocône infraclinique étaient issus de la seule topographie spéculaire (face antérieure de la cornée), les formes suspectes étaient synonymes de "Placido suspectes". Les critères de Rabinowitz ou de Klyce Maeda permettent donc de poser le diagnostic topographique de "forme suspecte" (**fig. 1**).

En cas de "suspicion" de kératocône, le praticien se doit de reconsidérer l'indication de Lasik, ou montrer que le topographe s'est "trompé" (la cornée

suspecte est en réalité exempte de kératocône: il s'agit donc d'un faux positif). Le problème est toutefois moindre que celui d'une forme qui serait selon le topographe et ses critères "non suspecte", mais malheureusement atteinte de kératocône infraclinique très débutant: il s'agit dans cette éventualité d'un **faux négatif**. Malheureusement, cette éventualité est toujours possible, car aucun test 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, est une **forme fruste de kératocône (appelée aussi "kératocône forme fruste")**. Elle incite à mettre au point une stratégie de dépistage plus efficace, c'est-à-dire plus sensible (et 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 pourra 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 dépistages proposés pour faciliter l'identification des formes précoces de kératocône devront traquer. Nous pourrions reformuler notre travail comme une quête visant à transformer en formes "suspectes" (donc identifiées comme potentiellement "à risque d'ectasie"), des formes initialement "frustes" (non dépistées par les tests actuels).

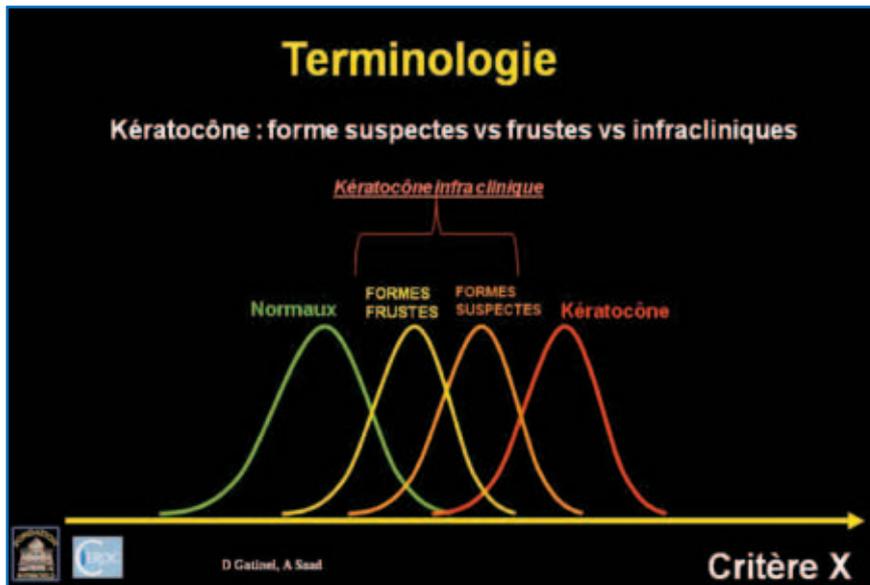


FIG. 2 : Les formes frustes et suspectes correspondent à ce que l'on regroupe sous le label "kératocône infraclinique". Les formes frustes sont des formes tellement précoces qu'elles ne sont pas dépistées par les logiciels de dépistage en vigueur. Les courbes "en cloche" (distribution normale) sont rapprochées, car quel que soit le critère quantitatif utilisé pour trier les cornées étudiées, il existe un chevauchement pour les valeurs prises par le critère dans chacun des groupes.

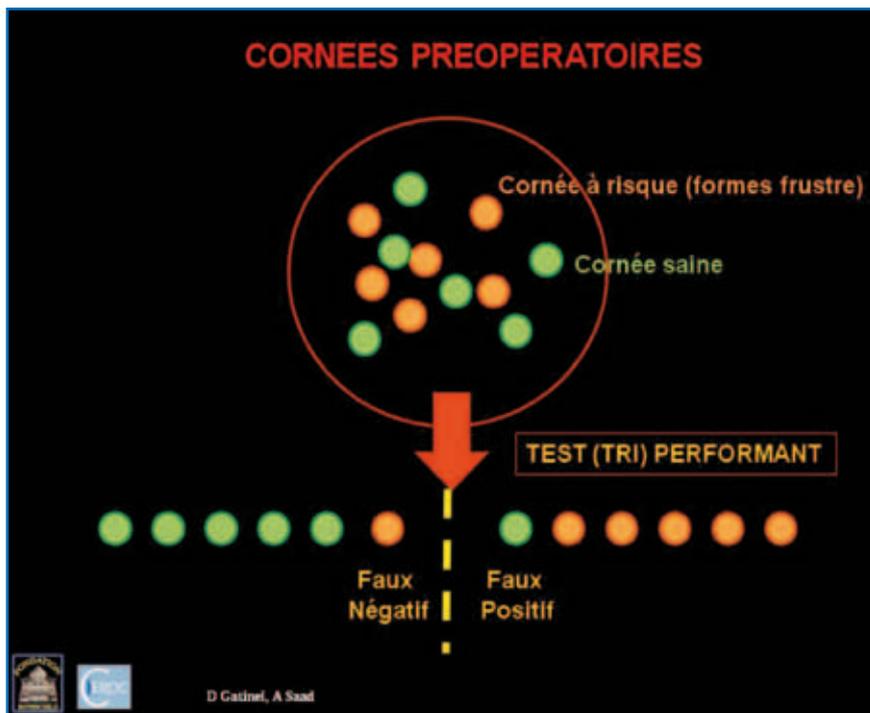


FIG. 3 : Un test performant d'analyse discriminante permet de séparer les observations en les classant grâce à un score. Ce score est une fonction de diverses variables. Une fois classées, un seuil discriminant est choisi, afin de maximiser sensibilité et spécificité. Dans l'exemple schématisé représenté,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

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 proches 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 la réalisation d'un indice composite. 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 individuelles seraient trop peu sensibles et spécifiques, sont utilisés au sein d'une même fonction. Cette fonction génère un score ; 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.). On peut fixer un seuil en-deçà duquel on pourra exclure 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), permet de calculer la sensibilité et la spécificité du test.

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 dans 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 afin de faire un tri plus performant. Les per-

ACTUALITÉS

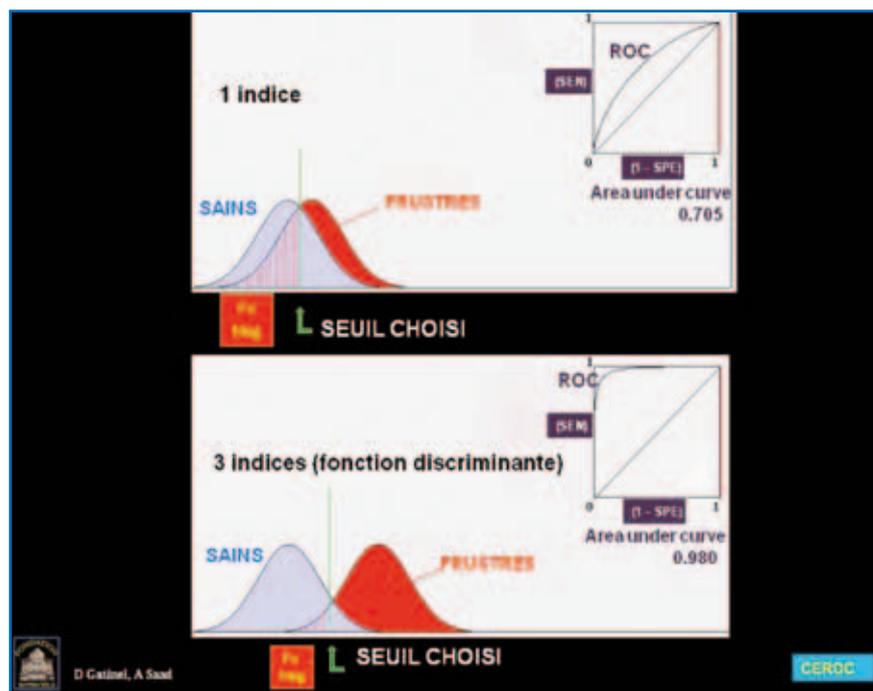


FIG. 4 : Le test du bas repose sur une fonction dont les valeurs permettent de mieux discriminer entre les cornées saines de celles atteintes de kératocône fruste. L'aire sous la courbe ROC y est nettement supérieure à celle du test dont les distributions de valeurs et la courbe ROC sont représentées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

performances peuvent s'apprécier à l'aune du nombre de faux négatifs et de faux positifs après le choix d'un seuil. Dans l'exemple schématisé représenté, le seuil peut être abaissé pour augmenter la sensibilité (dans ce cas, le faux négatif devient un vrai positif).

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 relie sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi. Plus la courbe est "haute", plus le test a un potentiel discriminant. Pour chaque seuil choisi, on peut calculer une sensibilité et une spécificité.

Bien évidemment, ce seuil "frontière" devra être choisie pour 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 terme de "forme fruste" désigne 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 minimes, 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 accroître le dépistage du kératocône infraclinique, ces yeux sont éminemment précieux [6].

Nous avons ainsi patiemment collecté les données topographiques d'élévation (Orbscan) de patients 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...) et à l'épaisseur cornéenne (tomographie).

Résultats

Comme indiqué précédemment, les résultats complets de ces 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 au moins une trentaine 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 %.

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 Orbscan 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.